

**О.П.ВОЛОСОВЕЦЬ, О.Є.АБАТУРОВ,
С.П.КРИВОПУСТОВ, Ю.К.БОЛЬБОТ, І.М.КРИВОРУК**

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
СИНДРОМІВ ПОРУШЕНЬ
ФІЗИЧНОГО ТА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ
У ДІТЕЙ**

Тернопіль
ТДМУ
“Укрмедкнига”
2006

УДК 616-007.1/.8-071.3-079.4

Рецензенти: – головний педіатр МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії №2 КМАПО імені П.Л.Шупика, професор *В.В.Бережний*;
– завідувач кафедри педіатрії №4 НМУ імені О.О.Богомольця, Головний педіатр ГУОЗ та МЗ КМА, член-кореспондент АМН України, професор *В.Г.Майданник*

Волосовець О.П. та ін.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМІВ ПОРУШЕНЬ ФІЗИЧНОГО ТА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ. – Тернопіль: ТДМУ, 2006. – 354 с.

ISBN 966-673-077-4

У монографії розглянуто диференціальну діагностику станів, що супроводжуються порушеннями фізичного та статевого розвитку у дітей. Велику увагу приділено основним діагностичним ознакам і послідовності застосування диференціально-діагностичних методів.

Книга призначена для педіатрів, дитячих ендокринологів, генетиків.

УДК 616-007.1/.8-071.3-079.4

ПЕРЕДМОВА

Визначення нозологічної належності різних порушень фізичного та статевого розвитку є однією з найскладніших сучасних диференціально-діагностичних проблем педіатрії.

У запропонованій монографії нами зроблена спроба вирішення даної проблеми, використовуючи синдромальний метод, що дозволяє алгоритмізувати процес диференціально-діагностичного розпізнавання хвороби. Цей метод добре зарекомендував себе в медичній практиці (Е.А. Беникова та співавт., 1990; Т.М. Зубик та співавт., 1991). Враховуючи особливості методичного підходу та обмежений об'єм, у монографії не наводяться систематизовані, витримані в класичному стилі клінічні описи захворювань, що повно представлені в спеціальній літературі.

Основна увага приділена вузловим, кластеризуючим діагностичним ознакам і послідовності виконання диференціально-діагностичної процедури. На нашу думку, таблиці алгоритмів диференціальної діагностики, що супроводжують текстовий виклад, не замінюючи його, дають можливість структурувати і більш ефективно використовувати інформацію. Природно, що запропоновані алгоритми диференціальної діагностики не є єдино можливими.

Розуміючи всю складність поставленого завдання, автори не претендують на повне висвітлення даної проблеми і усвідомлюють те, що монографія не позбавлена недоліків.

Висловлюємо глибоку вдячність професору, д-ру мед. наук Д.Г. Кулинич, доценту, канд. мед. наук А.Г. Верник за конструктивні зауваження і доповнення, що, безсумнівно, підвищили цінність роботи.

Автори позитивно сприймуть всі критичні зауваження і пропозиції, що сприяють удосконаленню книги.

Автори

ЧАСТИНА I

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
СИНДРОМІВ ПОРУШЕННЯ
ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ**

Глава 1

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ НИЗЬКОГО ЗРОСТУ

Низький зріст – синдром порушення фізичного розвитку, що характеризується затримкою зростання довжини тіла.

Залежно від ступеня вираження затримки росту розрізняють низькорослість, субнанізм і нанізм (карликовість).

Стан фізичного розвитку, при якому довжина тіла відстає від належної не більше, ніж на 1–2 сигми або відповідає значенням 10–25-центильного коридору, оцінюють як низькорослість; затримка росту на 2–3 сигми або відповідність її величини значенням 10–3-центильного коридору свідчить про субнанізм; затримка росту більш ніж на 3 сигми від належної або розташування її величини нижче 3-центильного коридору характеризується як нанізм.

Диференціальну діагностику станів, які супроводжуються затримкою зростання довжини тіла, рекомендують проводити залежно від співвідношення довжини тулуба і довжини кінцівок (В. Блунк, 1981).

1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПРОПОРЦІЙНІЙ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА

1.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНІЙ ЗАТРИМЦІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ (ГІПОПЛАЗІЇ ПЛОДА)

Гіпоплазія плода (симетрична затримка внутрішньоутробного розвитку) – синдром, що характеризується пропорційним відставанням фізичного розвитку плода від гестаційного віку (значення довжини і маси тіла нижче показників 10-центильного коридору відповідно один до одного).

Внутрішньоутробна затримка розвитку може бути зумовлена безліччю різноманітних факторів, найбільш важливими з яких є: генетична схильність, спадкові захворювання, хромосомні аномалії, внутрішньоутробні інфекції плода, впливи алкоголю, наркотичних засобів, нікотину, лікарських препаратів, радіації й інших впливів на організм плода, патологія плаценти, пуповини, порушення імунологічних взаємин між організмами плода і матері, різні захворювання, порушення харчування, стресові стани у матері. Диференціальну діагностику проводять залежно від наявності ознак інтоксикації, множинних аномалій розвитку.

1.1.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ ГІПОПЛАЗІЇ ПЛОДА

Затримка внутрішньоутробного розвитку дитини, що виявляється як єдина ознака відхилення від фізіологічної норми, може бути пов'язана зі спадковою схильністю, зумовлена порушеннями харчування, захворюваннями матері, патологією вагітності та ін. (Е.А. Беникова, Т.Г. Курбанов, 1976; К.А. Сотникова, Б.Ю. Барашнев, 1982; S. Radhakrishnan et al., 1989).

1.1.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ГІПОПЛАЗІЇ ПЛОДА ТА ОЗНАК ІНТОКСИКАЦІЇ

На перших етапах диференціально-діагностичного процесу захворювань, що характеризуються поєднанням внутрішньоутробної затримки фізичного розвитку з ознаками інтоксикації новонароджених дітей, вважають за необхідне виключення внутрішньоутробних інфекцій. Домінування поліморфізму загальносоматичних патологічних синдромів: інтоксикації, жовтяниці, гепатоспленомегалії, геморагічного синдрому та інших, – дозволяє клінічно відрізнити внутрішньоутробні інфекції від інших причин гіпоплазії. Виняток являють собою внутрішньоутробно перенесені інфекції. Остаточний діагноз внутрішньоутробних інфекцій ґрунтується на результатах мікроскопічних, бактеріологічних, імунофлюоресцентних, серологічних, імуноферментних, радіоімунологічних досліджень, що дозволяють ідентифікувати збудник захворювання. При відсутності певних результатів лабораторного пошуку збудників захворювання і позитивного клінічного ефекту від проведеної етіотропної терапії у новонароджених з гіпоплазією плода та стійким синдромом інтоксикації слід виключити хвороби обміну речовин (гл. 3.2.5).

1.1.1.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ГІПОПЛАЗІЇ ПЛОДА І МНОЖИННИХ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ

Відставання в розумовому розвитку і наявність численних природжених вад і (або) аномалій розвитку дозволяють запідозрити спадкові, хромосомні та природжені захворювання.

Усі діти з гіпоплазією і даним симптомокомплексом підлягають ретельному медико-генетичному обстеженню. Процес клінічної диференціальної діагностики патологій даного ряду визначають особливості черепно-лицьових дисморфій та поєднань останніх з вадами і аномаліями розвитку інших органів та систем (J. Vlas, 1961).

Для оптимізації проведення диференціальної діагностики доцільне виділення трьох груп захворювань, що характеризуються: 1) черепно-лицьовими дисморфіями; 2) черепно-лицьовими дисморфіями і аномаліями розвитку пальців; 3) черепно-лицьовими дисморфіями і аномаліями розвитку шкіри.

1.1.1.3.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ГІПОПЛАЗІЇ ПЛОДА З ЧЕРЕПНО-ЛИЦЬОВИМИ ДИСМОРФІЯМИ

Характер черепно-лицьових дисморфій – макроцефалія, “птахоголовість”, “грецький” профіль, тригоноцефалія, грубі риси обличчя, плоский профіль, “трикутне” обличчя, аномалад П’єра-Робена, короткий або маленький ніс (кирпатий), “місяцеподібне” обличчя – визначає перший етап диференціальної діагностики станів, що виявляються поєднанням гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями.

1.1.1.3.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з макроцефалією

При більшості захворювань, що супроводжуються пропорційною пренатальною гіпоплазією і множинними соматичними дисморфіями, дискранія, як правило, подана у вигляді мікроцефалії. Досить мала група захворювань – синдроми 1q+, 5p+, 12p+ – характеризується макроцефалією.

Хворі із синдромом 5p+ відрізняються специфічним поєднанням макрогосії і парціального подовження II і V пальців кистей і стоп (M. Vowles et al., 1984).

У хворих із синдромами 1q+, 12p+ спостерігаються деякі загальні ознаки: чоло, яке виступає, помірна гіпоплазія середньої частини обличчя, високе піднебіння, дисморфія вушних раковин, аномалії розвитку пальців, вади серця. Однак, при синдромі 1q+ відзначаються антимоңголоїдний розріз очних щілин, гірсутизм, синдактилія II і III пальців стоп, а при синдромі 12p+ – вузькі очні щілини, високі брови, повні щоки, верхня губа, що виступає, вивернута нижня губа, брахідактилія, загальна гіпотонія (N.R. Pratt, D.T.D. Bulugahipitiya, 1983; V. V. Michels et al., 1984; I. Rosentnal et al., 1987; N.L Chia et al., 1988; Sh. Tayel et al., 1989; T. Tolkendorf et al., 1989).

Макроцефалія є характерною ознакою таких захворювань, як ахондроплазія, ахондрогенез, асфіктична дисплазія Жене, кампомелічна дисплазія, синдром Робінова й інших, що відрізняються від синдромів 1q+, 5p+, 12p+ диспропорційною затримкою зростання довжини тіла.

1.1.1.3.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода із “птахоголовістю”

Тонкий дзьобоподібний ніс і мікрогенія надає голові хворих із синдромами Хатчинсона-Джилфорда, Халлермана-Штрайфа-Франсуа, Секкеля, “птахоголової” карликовості монреальського типу, передчасного старіння і

пігментних невусів своєрідну форму, що нагадує пташину голову. Фенотипово ці синдроми поєднують і прояви ектодермальної дисплазії: тонка шкіра, гіпотрихоз, алопеція, а- або гіподонтія, дисморфія зубів, гіоплазія нігтів.

При синдромах Хатчинсона-Джілфорда і Халлермана-Штрайфа-Франсуа спостерігається чоло, яке виступає, а при синдромах Секкеля, “птахоголової” карликовості монреальського типу, передчасного старіння і пігментних невусів – справжня “птахоголовість” – зі скошеним чолом (схема 1).

‘Синдром Хатчинсона-Джілфорда характеризується наявністю у хворих збільшення розмірів голови, переважно за рахунок її мозкової частини, екзофтальму і виражених ектодермальних аномалій (тотальної алопеції зі збереженням тільки пушкового волосся, тонкої, сухої шкіри, різкої гіоплазії до повної відсутності нігтів та ін.), що надає хворому вигляд “общипаного птаха”. Діагностичною високо значущою ознакою синдрому Хатчинсона-Джілфорда є ранній сенільний синдром, який перебігає з розвитком катаракти (Т. Ogihara et al., 1986; М. М. Khalifa, 1989).

У хворих із синдромом Халлермана-Штрайфа-Франсуа, на відміну від хворих із синдромом Хатчинсона-Джілфорда, спостерігаються вузька грудна клітка з гіоплазованими ключицями і ребрами, двосторонній мікрофтальм, природжена катаракта, гетерохромія або гіоплазія райдужок, можлива наявність колобоми диска зорового нерва, блакитних склер і відсутні ознаки передчасного старіння (И.В. Вахлямова, Ф.И. Назарова и соавт., 1988).

Хворі із синдромом Секкеля і “птахоголової” карликовості монреальського типу відрізняються вираженою мікроцефалією, незвичайно великими, широко розставленими опуклими очима. У них часто спостерігаються аномалії скелета у вигляді кіфозу, лордозу, сколіозу, а- або гіоплазії XII ребра, гіоплазії проксимальної частини променевої кістки і I пальців кистей, брахі-, клінодактилії, вивихів великих суглобів. Тип спадкування даних синдромів – автосомно-рецесивний, на відміну від синдромів Хатчинсона-Джілфорда і Халлермана-Штрайфа-Франсуа, що виявляються спорадично (Н. Н. Фоменко, Е. Г. Ильина, 1991; F. Majewski, T. Goecke, 1982). Кардинальним діагностичним критерієм синдрому “птахоголової” карликовості монреальського типу є передчасне старіння (N. A. N. Poznanski et al., 1983).

Поєднання “птахоголовості” і раннього сенільного синдрому спостерігається також при синдромі Вернера. Однак у хворих із синдромом Вернера, як правило, не відмічається внутрішньоутробної затримки розвитку. Відставання росту й ознаки передчасного старіння виникають у пубертатний період або у більш старшому віці (H. Goto et al., 1981). Синдром передчасного старіння і пігментних невусів відрізняється наявністю пігментних невусів в ділянці обличчя і шиї у хворих із “птахоголовою” карликовістю (M. Varaitser et al., 1988).

Специфічний профіль обличчя, зумовлений мікроцефалією і дзьобоподібним носом, що нагадує “птахоголовість”, спостерігається при синдромі

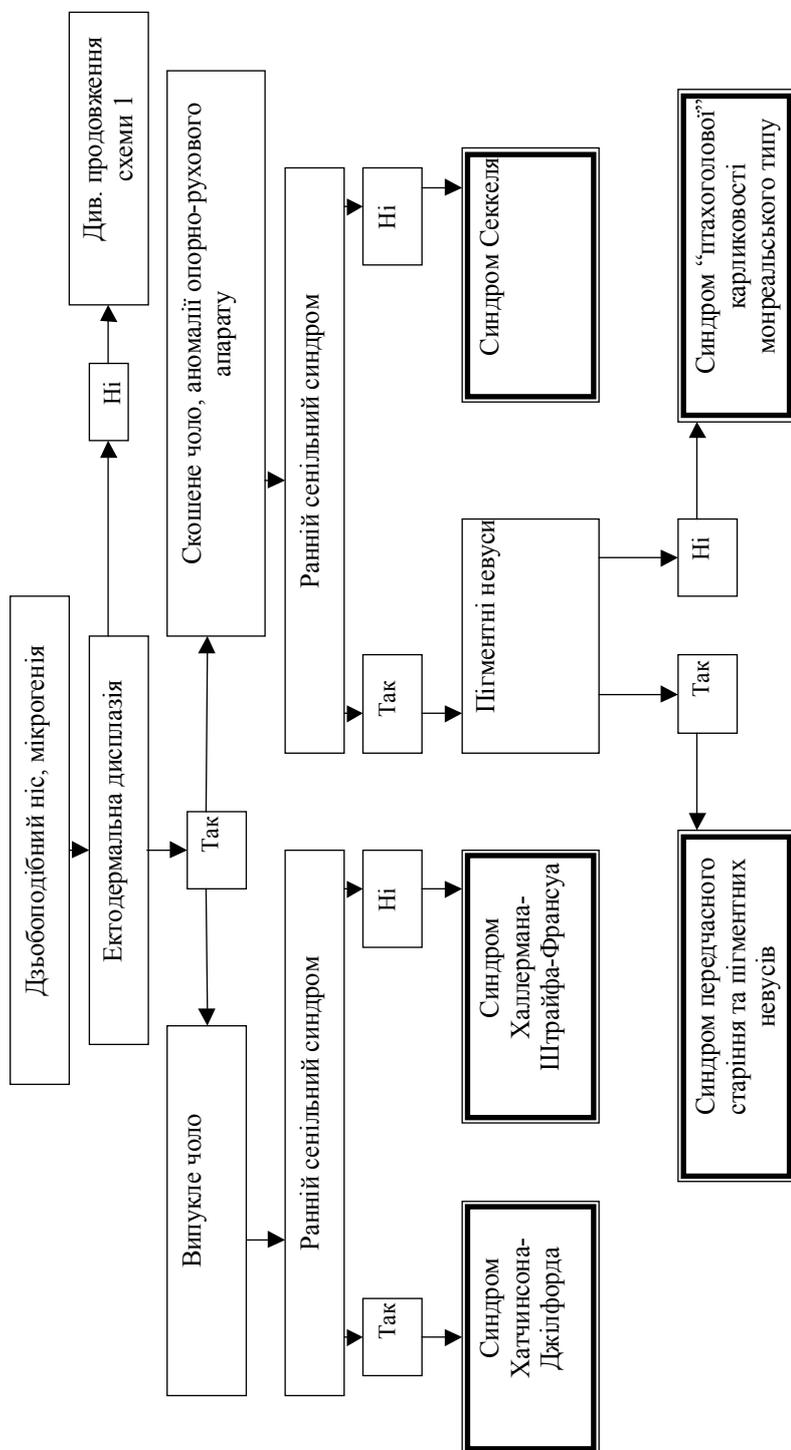


Схема 1. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді "птахоголової".

мах Рубінштейна-Тейбі, 2q+, 4p-, 9q+, трисомії 22. Дані синдроми, на відміну від розглянутих вище, виявляються без ознак ектодермальної дисплазії. В цих випадках диференціальна діагностика переважно залежить від особливостей черепно-лицьових дисморфій, аномалій розвитку пальців і вад розвитку внутрішніх органів.

Синдроми 2q+ і 4p- (синдром Вольфа-Хіршхорна) відрізняються наявністю у хворих перенісся, яке виступає, гіпотонії скелетних м'язів.

Для синдрому 2q+ характерні: випукле шишкоподібне чоло, диспластичні вушні раковини, іноді вузькі очні щілини, сплющений довгий фільтр, високе піднебіння, розщеплення язичка і, як правило, відсутність вад розвитку внутрішніх органів (И.В. Лурье и соавт., 1986; Г.С. Мариничева, В.И. Гаврилов, 1988). У хворих із синдромом 4p- спостерігаються доліхоцефалія, кругле, місяцеподібне обличчя, широке міжбрів'я, великі вушні раковини з гіпоплазованими мочками і періаурикулярними складками, мікрогенія. Характерні ураження очей у вигляді мікрофтальму, екзофтальму, колломи райдужки, катаракти. У тих випадках, коли виявляються мікрофтальм і природжена катаракта, фенотипові прояви синдрому 4p- близькі до симптоматики синдрому Халлермана-Штрайфа-Франсуа. При синдромі 4p- часто спостерігаються судоми і відсутні ознаки ектодермальної дисплазії, відзначаються флексорне положення кистей, клінодактилія мізинця. Діагностично значущими ознаками синдрому вважають наявність сакрального синуса і гемангіом шкіри. Ураження внутрішніх органів характеризуються вадами серця, нирок (гіпоплазією або кістозною дисплазією), травного тракту (загальною брижею клубової і порожньої кишки, аплазією жовчного міхура); (M.N. Preus et al., 1985; J.T. Martsolf et al., 1987).

Наявність арахнодактилії (довгих, тонких і часто веретеноподібних) пальців дозволяє виділити хворих із синдромами 9q+, трисомії 22.

У хворих із синдромом 9q+ виявляються мікродоліхоцефалія, опукле чоло, дзьобоподібний з горбочком ніс, енофтальм, мікростомія, перекриття нижньої губи подовженою верхньою, флексорне положення пальців рук з перекриттям II пальцем III і IV пальців, гіпоплазія сідничних м'язів і задньої групи м'язів стегон. Іноді може зустрічатися розширення дистальних фаланг I пальців стоп (S.K. Ten et al., 1987; J. Yamamoto et al., 1988; K. Naritomi et al., 1989). При синдромі 9q+, як правило, не відзначаються вади розвитку внутрішніх органів, на відміну від трисомії 22, характерними проявами якої вважають вади розвитку серця, нирок, аногенітальної зони (часто у вигляді атрезії анального отвору, гіпоспадії).

Найбільш утруднена диференціальна діагностика синдрому трисомії 22 із синдромом 11q+, особливо у випадках останнього, фенотипові прояви яких включають дзьобоподібний ніс (H.F. de France et al., 1984). Утрудняють диференціальну діагностику цих синдромів деякі загальні фенотипові ознаки – мікроцефалія, розколина піднебіння, періаурикулярні утво-

рення, недостатнє протиставлення великих пальців, природжені вади розвитку внутрішніх органів. Однак для трисомії 22 патогномонічним є поєднання періаурикулярних фістул з розколиною піднебіння.

При синдромі 11q+ разом із розколиною піднебіння частіше відмічаються періаурикулярні вирости, діафрагмальна грижа, атрезія ануса; періаурикулярні фістули частіше поєднуються зі спинномозковою грижею. У хворих із трисомією хромосоми 22 грижа спинного мозку практично не зустрічається, на відміну від синдрому 11q+ (П.В. Новиков та співавт., 1990; Б.Г. Гинзбург, 1991).

Синдром Рубінштейна-Тейбі характеризується поєднанням черепно-лицьових дисморфій з розширеними і сплющеними дистальними фалангами I пальців кистей і стоп. При повній фенотиповій експресії синдрому його діагностика не викликає утруднень. Черепно-лицьові дисморфії відрізняються досить специфічною своєрідністю – низьким чолом, що виступає, піднятими широкими бровами, синофризом, гіпертелоризмом очних яблук з антимонголоїдним розрізом очних щілин, широкою спинкою дзьобоподібного носа, перегородка якого закінчується нижче його гіпоплазованих крил, ретрогнатією і супутньою гримасою, що нагадує посмішку. У більшості випадків спостерігається генералізований гіпертрихоз. Для синдрому Рубінштейна-Тейбі патогномонічні подвоєння мисок нирок і сечоводів, гідроуретер, вади серця, і а- або гіпоплазія мозолистого тіла головного мозку (T. De Toni et al., 1982; R Gultierotti et al., 1983). У хворих із синдромом Рубінштейна-Тейбі часто виникають келоїдні та неопластичні процеси (P.A. Siraganian et al., 1989).

Деякі автори (Г.И. Лазюк и соавт., 1983) відзначають, що у певних випадках виникає необхідність проведення диференціальної діагностики синдромів Рубінштейна-Тейбі і Патау (варіанта Снодгарс 1), вважаючи відмітними моментами наявність у хворих із синдромом Патау дефектів скальпа, колобом, флексорного положення пальців кистей, не характерних для синдрому Рубінштейна-Тейбі.

1.1.1.3.1.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з “грецьким” профілем обличчя

Перенісся, яке виступає, і надає обличчю “грецького” профілю, характерне для синдромів 4p+, 6p+, 13q- (синдрому Орбелі), 15q+, 21q-, мозко-око-лицево-скелетного (синдрому COFS). Дані синдроми також фенотипово поєднують часте спостереження у хворих коротких очних щілин або мікрофтальму (схема 2).

Поєднання високого або випуклого чола, мікрогнатії, широкого кінчика носа (ніс “картоплю”) і вузької червоної облямівки верхньої губи надають обличчю хворих із синдромами 4p+, 6p+, 15q+, 21q- досить специфічного вигляду.

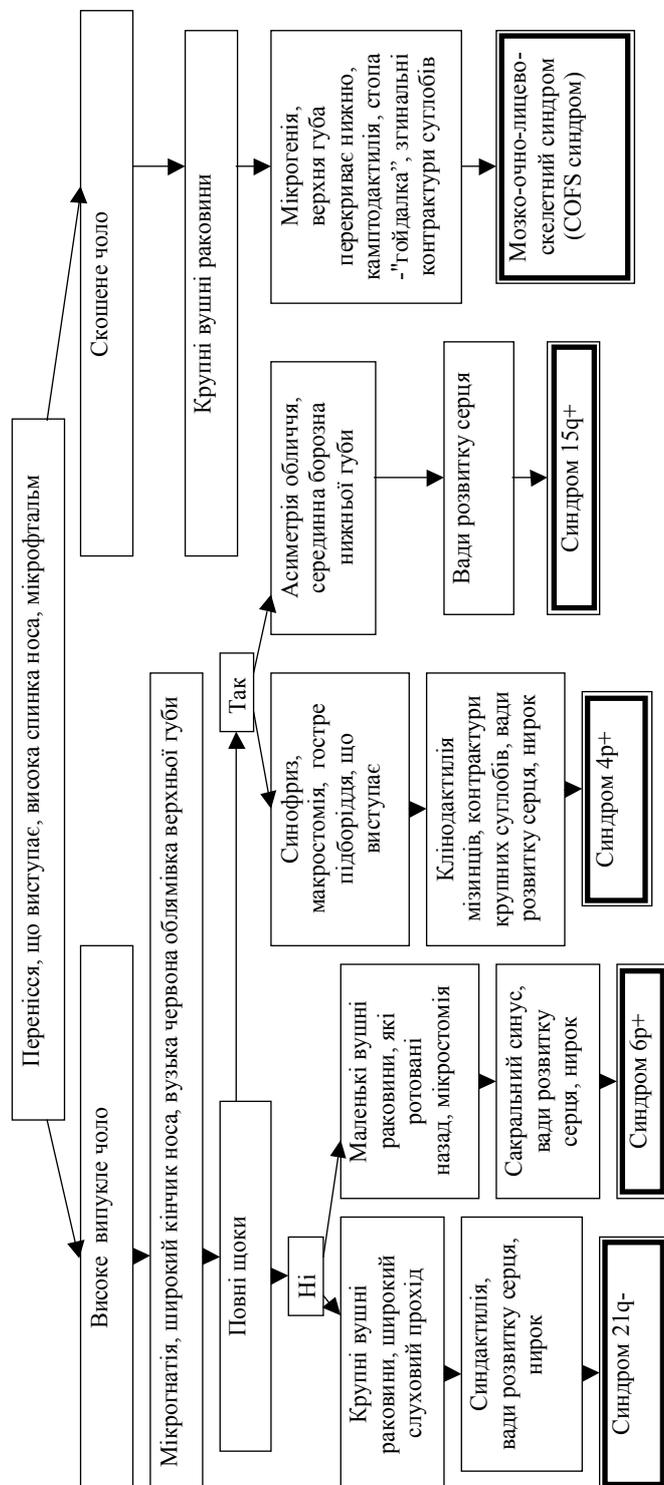


Схема 2. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді "грецького" профілю обличчя.

Примітка. Остаточний діагноз хромосомних захворювань встановлюється на підставі даних цитогенетичного дослідження.

При синдромі 6p+, на відміну від синдромів 4p+, 15q+ і 21q-, відзначаються мікростомія, маленькі ротовані назад вушні раковини, часто спостерігається сакральний синус.

Мікроцефалія і повні щоки надають фенотипової схожості хворим із синдромами 4p+ і 15q+. Однак при синдромі 4p+ виявляються широкі густі брови, часто синофриз, макростомія, загострене підборіддя, яке виступає, клінодактилія мізинців, контрактури великих суглобів, що не характерні для синдрому 15q+, (Г.С. Мариничева, В.И. Гаврилов, 1988). При наявності енофтальму синдром 4p+ необхідно диференціювати із синдромами трисомії 9 і 9p+ (див. гл. 1.1.3.2.2). Синдрому 15q+ властива асиметрія обличчя і серединна борозна нижньої губи (Schnatterly P. et al., 1984).

Відмітними рисами синдрому 21q- є великі вушні раковини, широкий зовнішній слуховий прохід, гіпертонія скелетних м'язів, клінодактилія (J.De Crouchy, C. Turleau, 1977; C.L. Richer et al., 1981).

При синдромі 13q- часто відзначається тригоноцефалія (гл. 1.1.1.3.1.4).

У хворих із мозко-око-лицево-скелетним синдромом спостерігаються блефароспазм, скошене чоло, великі вушні раковини, мікрогенія. Специфічною ознакою структури обличчя у цих хворих є положення верхньої губи, яка перекриває нижню. Крім надзвичайно характерних контрактур суглобів, спостерігаються й інші порушення опорно-рухової системи: деформації хребта, вивихи великих суглобів, стопа "качалка", незвичайна позиція пальців стоп (II палець перекриває I). Одним із високодіагностичних симптомів є поступовий розвиток кахексії. Найбільш характерними ураженнями внутрішніх органів вважають агенезію мозолистого тіла головного мозку і дисгенезії нирок.

На відміну від усіх наведених у даній групі синдромів, що виявляються спорадично, мозко-око-лицево-скелетний синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом.

Мікроцефалія, катаракти, згинальні контрактури суглобів і кахексія характерні також для синдрому Коккейна, у зв'язку з чим іноді виникає необхідність диференціальної діагностики з мозко-око-лицево-скелетним синдромом. Однак у хворих із синдромом Коккейна при народженні фізичний розвиток відповідає гестаційному вікові, і в постнатальному віковому періоді спостерігається розвиток диспропорційної тілобудови за рахунок переважного укорочення довжини тулуба; контрактури суглобів і катаракта не мають природженого характеру і не відзначається агенезія мозолистого тіла (Г.И. Лазюк и соавт., 1983; И.В. Бутото и соавт., 1988).

1.1.1.3.1.4. Диференціальна діагностика при поєднанні гіоплазії плода з тригоноцефалією

Тригоноцефалія спостерігається при синдромах 7p-, 9p-, 11q-, 13q- (синдромі Орбелі), С (синдромі тригоноцефалії Опіца), синдромі ізольованої тригоноцефалії і нанізму.

Для оптимізації диференціальної діагностики дані захворювання доцільно розділити на дві групи залежно від наявності у хворих гіпоплазії пальців (схема 3).

Для синдромів 9p-, C і тригоноцефалії з нанізмом не характерна гіпоплазія пальців. Схожими фенотиповими ознаками синдромів 9p- і C є монголоїдний розріз очних щілин, плоска спинка короткого носа, з відкритими вперед ніздрями, довга верхня губа, висока частота аномалій опорно-рухової системи, вад серця.

Помітними особливостями синдрому 9p- вважають мікростомію, гіпо- або аплазію мочок вушних раковин і подовжені пальці з опуклими квадратними нігтями (В.П. Антоненко та співавт., 1987; 1991; R.S. Young et al., 1982).

Синдром C характеризується макростомією, множинними зрощеннями між слизовими оболонками ясен і щік, контрактурами і вивихами великих суглобів, іноді син- і (або) полідактилією і автосомно-рецесивним типом спадкування (F. Oberklaid, D.M. Danks, 1975).

Ізольована тригоноцефалія сімейного характеру у дітей з постнатальною затримкою росту представляє самостійний синдром (B. Say, M.J. Meyer, 1981).

Гіпоплазія пальців зустрічається при синдромах 7p-, 11q-13q-. Гіпоплазія дистальних фаланг переважно V пальців характерна для синдрому 11q-, а гіпоплазія I пальців кистей – для синдромів 13q-, 7p-.

Черепно-лицьові дисморфії при синдромі 11q- малоспецифічні: у хворих спостерігаються монголоїдний або антимонголоїдний розріз очних щілин, широко розставлені очі, широка спинка короткого носа, мікроретрогнатія, рот “коропа”. На відміну від усіх інших синдромів даної групи, при синдромі 11q- тригоноцефалія не супроводжується зменшенням розмірів обсягу голови (В.Г. Антоненко та співавт., 1991; K. Grosse et al., 1981; W. Kuster et al., 1985; J.P. Fryns та et al., 1986).

Синдроми 13q- і 7p- відрізняються високою частотою краніостенозу, гіпоплазії I пальців кистей і аномалій аноректальної зони. Для даних синдромів також характерні гіпертелоризм очних яблук, мікрогнатія, дисморфія низько розташованих вушних раковин. При синдромі 13q- спостерігаються випнуте перенісся, широка спинка носа, короткі очні щілини, мікрофтальм, колобоми райдужної оболонки. Високодіагностичними значущими ознаками є гіпоплазія I п'ясткової кістки, Y-подібний синостоз IV-V п'ясткових кісток, олігодактилія стоп. Найбільш характерними вадами розвитку внутрішніх органів для синдрому 13q- вважають вади розвитку серця, мозку ариненцефалітичної серії, нирок у вигляді а- або гіпогенезії. У хлопчиків патогномонічним є наявність різкої гіпоплазії зовнішніх статевих органів. У дітей із синдромом 7p- відзначається поєднання тригоноцефалії з антимонголоїдним розрізом очних щілин, запалим переніссям, розгорнутими крилами носа, опущеними кутами рота. Порушення розвитку внутрішніх органів практично обмежені вадами серця (Т. Motegi et al., 1985; B. Roland et al., 1989).

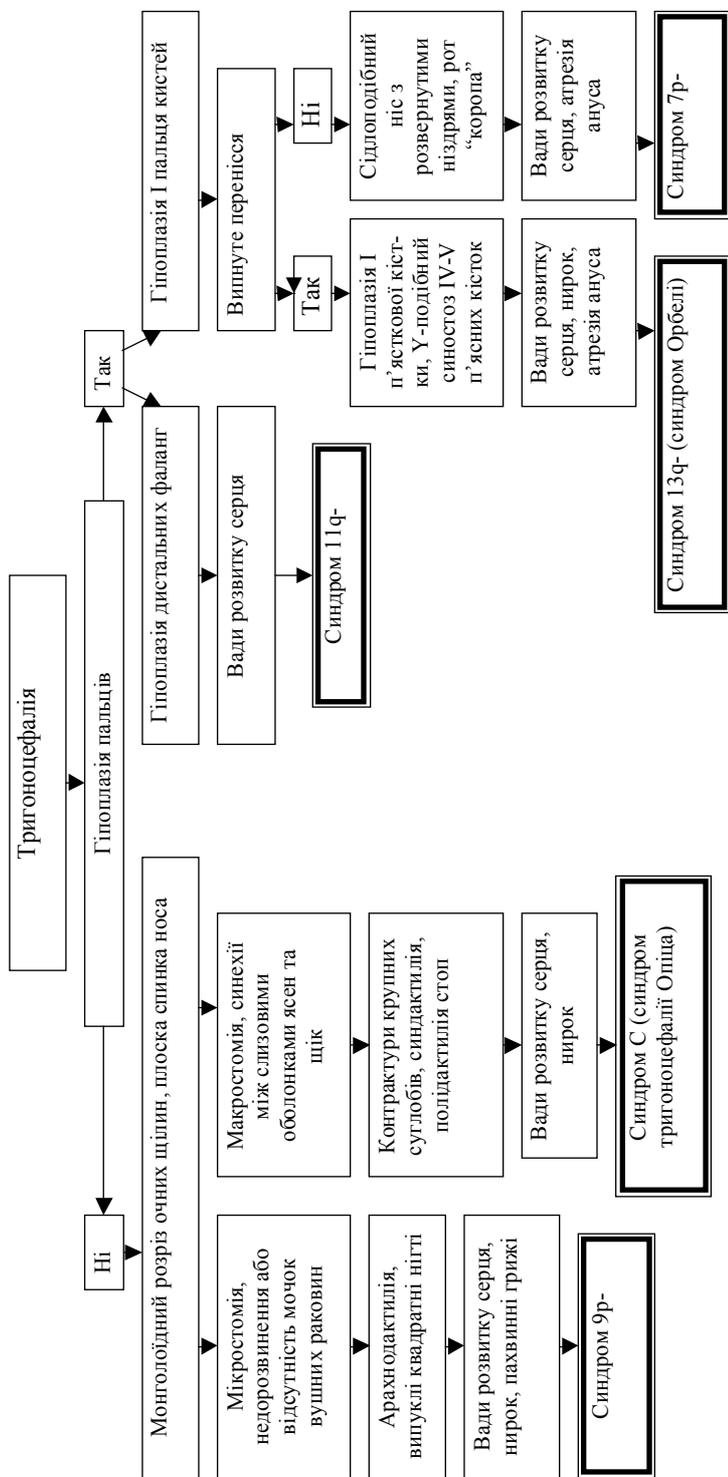


Схема 3. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді тригоноцефалії.

Примітка. Остаточний діагноз хромосомних захворювань встановлюється на підставі даних цитогенетичного дослідження.

Тригоноцефалія у поєднанні з мікрофтальмом або короткими очними щілинами може спостерігатися при трисомії 13 (синдромі Патау) й іноді при синдромі 3q+. Дефекти скальпа, гіпотелоризм очних яблук, двосторонні розколини піднебіння і верхньої губи, флексорне положення пальців кистей, полідактилія дозволяють відрізнити синдром трисомії 13, а гіпертрихоз, синофриз, короткий, “кирпатий” ніс – синдром 3q+ (Г.И. Лазюк и соавт., 1979; 1991).

1.1.1.3.1.5. Диференціальна діагностика при поєднанні гіоплазії плода з грубими рисами обличчя

Грубі риси обличчя у дітей із пренатальною гіоплазією характерні для синдромів Коффіна-Сіріса, Коффіна-Лоурі, Фрінса, Паллістера-Кілліан, Фоунтайна, лепречаунізму (синдрому Донохью), Ноя-Лаксової-Повишилової, Сетлейса.

Суттєву роль у диференціальній діагностиці даних синдромів відіграють особливості черепно-лицьових дисморфій, наявність гіпоглікемічних приступів, гіоплазії пальців, ураження шкіри, гіоплазії легені (схема 4).

При синдромі лепречаунізму черепно-лицьові дисморфії характеризуються гіпертелоризмом очних яблук, екзофтальмом, широким переніссям, широким кінчиком і збільшеними крилами носа, макростомією, великими м'ясистими губами і крупними зі згладженим малюнком вушними раковинами (вухами “кажана”), що надають обличчю хворих схожість з обличчям “фавна” або “домового карлика”. Однією з кардинальних діагностичних ознак лепречаунізму є гіперінсулінізм, що зумовлює виникнення гіпоглікемічних станів. Для хворих із лепречаунізмом характерні значно збільшені в розмірах кисті, стопи, м'язова гіпотонія, пупкова, пахвинні грижі, збільшені молочні залози, гіпертрофія клітора у дівчаток і статевого члена у хлопчиків. З часом відзначається поступовий розвиток кахексії. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (К.Р. Frindlik et al., 1985).

Гіоплазія дистальних фаланг пальців відрізняє синдроми Коффіна-Сіріса, Коффіна-Лоурі і Фрінса.

Для хворих із синдромами Коффіна-Сіріса, Коффіна-Лоурі, Фрінса характерні високе чоло, ніс із широким переніссям і вивернутими вперед ніздрями, мікрогнатія, високе піднебіння, макростомія, повні губи, великих розмірів язик (Г.И. Лазюк и соавт., 1983; G.S. Coffin, E. Siris, 1970; M. Haspeslagh et al., 1984; P. Peltomaki et al., 1987; J.P. Fryns, 1987; 1989). При синдромах Коффіна-Сіріса і Фрінса гіоплазія дистальних відділів пальців супроводжується або гіоплазією нігтів, яка максимально виражена на V пальцях (G.S. Coffin, E. Siris, 1970; N. Fitch, 1988). Діафрагмальна грижа у поєднанні з грубими рисами обличчя і гіоплазією дистальних фаланг кистей – кардинальна діагностична ознака синдрому Фрінса. При відсутності діафрагмальної грижі розмежування даних синдромів являє собою досить складне диференціаль-

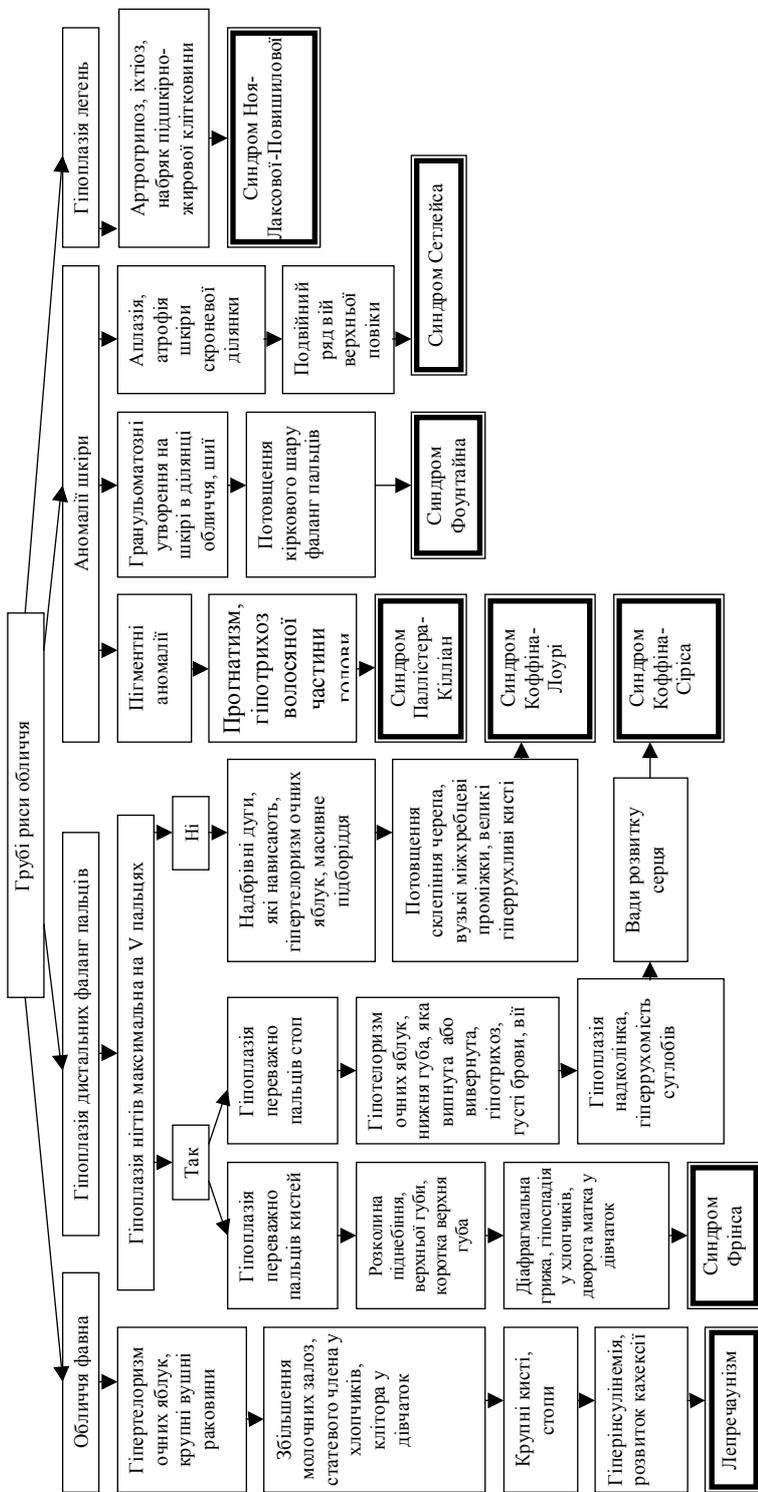


Схема 4. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, що супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді грубих рис обличчя.

но-діагностичне завдання. При синдромі Коффіна-Сіріса, на відміну від синдрому Фрінса, відзначаються гіпотрихоз на волосистій частині голови, густі брови й вій (можливий генералізований гіпертрихоз), гіпотелоризм очних яблук, нижня губа вивернута або виступає, коротка груднина, гіпоплазія дистальних фаланг пальців, переважно пальців стоп, гіпоплазія надколінка, гіперрухливість суглобів, гіпотонія скелетних м'язів. У хворих із синдромом Фрінса спостерігаються розколина піднебіння і верхньої губи, коротка верхня губа, притиснуті до черепа диспластичні вуха, гіпоплазія дистальних фаланг пальців кистей, гіпоспадія у хлопчиків, дворога матка у дівчаток.

Синдром Коффіна-Сіріса виявляється спорадично, а синдром Фрінса успадковується за автосомно-рецесивним типом (Д.Н. Бочкова та співавт., 1986; Y. D. Young et al., 1986; J.P. Fryns, 1987; N. Fitch, 1988; S. Ayme et al., 1989; J.S. Bamforth et al., 1989; R.D. Clark, M. Fenner-Gonzales, 1989; Q.H. Qazi et al., 1990).

Синдром Коффіна-Лоурі відрізняється наявністю у хворих надбрівних дуг, які виступають, антимонголоїдного розрізу очних щілин, широко розставлених очних яблук, масивного підборіддя, великих випнутих вушних раковин. Типовими рентгенологічними ознаками є стовщені кістки склепіння черепа, розщеплена груднина, вузькі міжхребцеві проміжки, укорочені довгі трубчасті кістки нижніх кінцівок. Тип спадкування синдрому Коффіна-Лоурі – домінантний, зчеплений з X-хромосомою (S. Gilgenkranz et al., 1988; M. Haspeslagh et al., 1984).

Синдрому Паллістера-Кілліан, Фоунтайна, Сетлейса відрізняються ураженням шкіри у вигляді порушення пігментації, розвитку гранульоматозних утворень, наявності атрофії і (або) аплазії шкіри. Патогномонічними ознаками синдрому Паллістера-Кілліан є гіпотонія скелетних м'язів і порушення пігментації шкіри, що може широко варіювати – від рідких плям зі зниженою пігментацією до симптомів, що спостерігаються при *incontinentia pigmenti*. Іноді пігментні аномалії вдається діагностувати тільки за допомогою лампи Вуда. При каріотипуванні у хворих відзначається мозаїцизм за ізохромосомою 12p (P. Peltomaki et al., 1987; J.F. Reynolds et al., 1987; O.W.J. Quarrell et al., 1988; K. Chrzonowska, P. Fryns, 1989).

Гіперпігментація шкіри характерна також для лепречаунізму.

У хворих із синдромом Фоунтайна, як і при синдромі Коффіна-Лоурі, спостерігаються олігофренія, глухота, стовщення кісток склепіння черепа. Провідними діагностичними ознаками синдрому Фоунтайна вважають стовщення кіркового шару кісток фаланг пальців і гранульоматозні утворення шкіри в ділянці обличчя і шиї (J.P. Fryns, 1989).

Грубі риси обличчя у поєднанні з атрофією і (або) аплазією шкіри скроневої ділянки голови, періорбітальною повнотою, подвійним рядом вій верхньої повіки при відсутності вій на нижній повіці патогномонічні для синдрому Сетлейса (R.D. Clark et al., 1989).

Грубі риси обличчя у поєднанні з вираженою пренатальною гіпоплазією, мікроцефалією, контрактурами суглобів, синдактилією, набряком підшкірної жирової клітковини, іхтіозом, вадами розвитку мозку і легень, несумісними із життям, свідчать про синдром Ноя-Лаксової-Повишилової. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (E. Seemanova, R. Rudolf, 1985; R. Russo et al., 1989).

Грубі риси обличчя і гіпоплазія пальців відзначаються також при синдромі Циммермана-Ламбада. Однак для останнього не характерна пренатальна затримка розвитку. Синдром успадковується за автосомно-домінантним типом (Е.Г. Ильина и соавт., 1988).

Поєднання грубих рис обличчя, гіпоплазії дистальних відділів кінцівок, стовщення долонних гребенів і стеноз уретри являє собою окремий самостійний синдром (Т.У. Kagalwala et al., 1988).

1.1.1.3.1.6. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з плоским профілем обличчя

Сплющений профіль обличчя (плоске обличчя) у хворих із внутрішньо-утробною затримкою розвитку зустрічається при синдромах Цельвегера (церебро-гепаторенальному синдромі), Менде, 2p+, 10q+, 12p+, 18q-, 20p+, 20p-, трисомії 21 (хворобі Дауна); (схема 5).

Поєднання брахі- або брахімікроцефалії, сплющеного профілю обличчя, плоскої потилиці, монголоїдного розрізу очних щілин, плоскої спинки носа характерне для синдромів Цельвегера, 20p+, трисомії 21. За фенотиповими проявами синдроми Цельвегера і трисомії 21 також зближують м'язова гіпотонія, вади серця, аномалії опорно-рухової системи.

Найбільш діагностично значущими черепно-лицьовими дисморфіями, що відрізняють дані синдроми, вважають: для синдрому Цельвегера – високе чоло, згладжені надбрівні дуги, гіпертелоризм очних яблук; а для синдрому трисомії 21 – скошене чоло, помірний гіпотелоризм очних яблук, великий складчастий язик, зменшені у вертикальному напрямку вушні раковини з розширеним завитком. Досить специфічні прояви синдрому трисомії 21 – плями Брушфільда (білястого або перлистого кольору плями на межі середньої і нижньої третини райдужної оболонки ока) – не характерні для синдрому Цельвегера. Необхідно відзначити, що при синдромі Цельвегера гіпотонія скелетних м'язів більш виражена, ніж при синдромі трисомії 21, і, як правило, поєднується зі зниженням сухожильних, смоктального і ковтального рефлексів.

При синдромі трисомії 21 відзначаються надлишкова шкіра на шиї, гіперрухливість суглобів, брахідактилія, кліно- і брахімезофалангія V пальця, поперечна лінія на долоні, візерунки на великому пальці стопи і II пальці кисті; для синдрому Цельвегера характерні контрактури суглобів, камптодактилія. При синдромі Цельвегера спостерігаються швидкий розвиток печінкової недостатності і ранній летальний кінець.

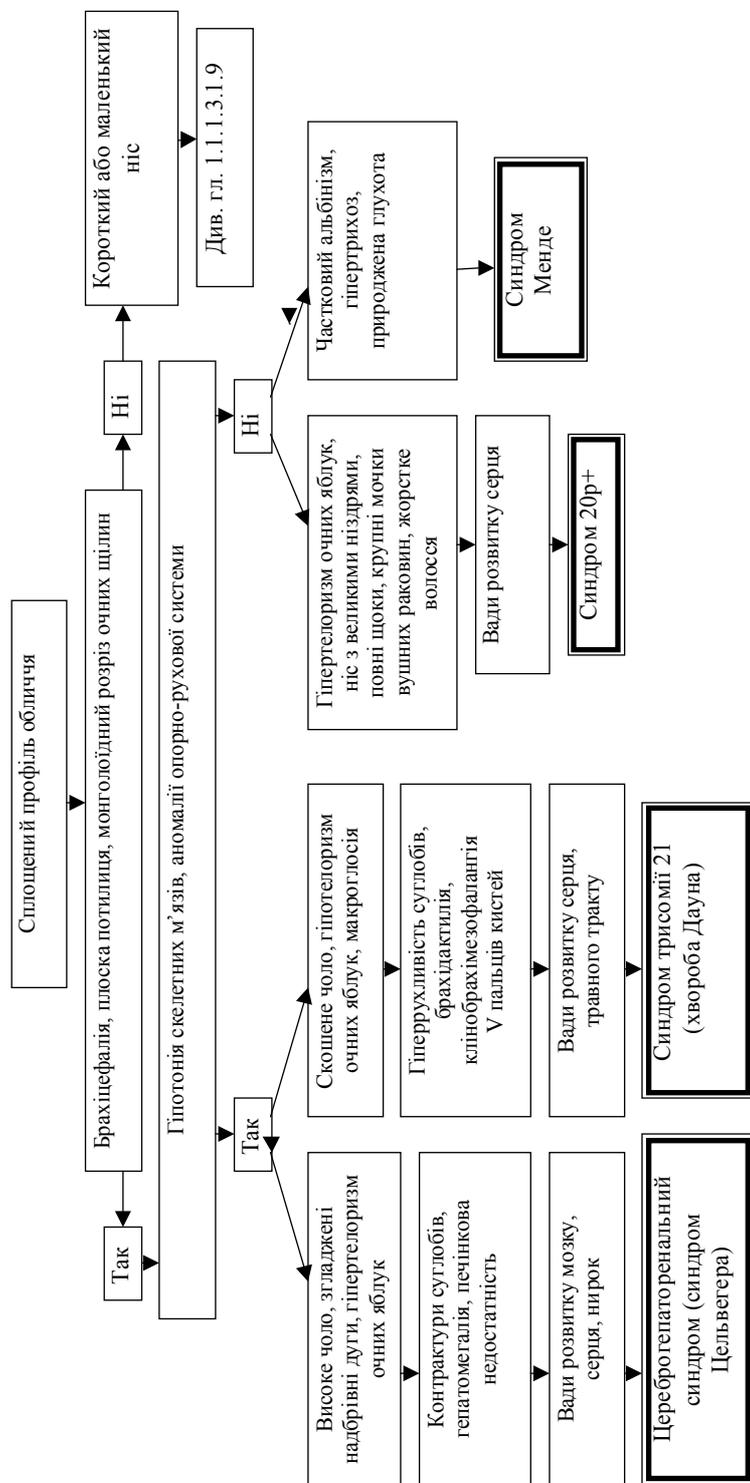


Схема 5. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді сплющеного профілю обличчя.

Примітка. Остаточний діагноз хромосомних захворювань встановлюється на підставі даних цитогенетичного дослідження.

Патологоанатомічна диференціальна діагностика даних синдромів не викликає утруднень і практично не потрібна. Для синдрому Цельвегера патогномонічною є наявність збільшеної маси головного мозку з порушеною структурою звивин, полікістозу нирок, гепатомегалії, зумовленої збільшеними розмірами гепатоцитів, внутрішньочасточковим фіброзом. Серед вад і аномалій розвитку внутрішніх органів при синдромі трисомії 21 найчастіше зустрічаються вади серця (дефект міжшлуночкової перегородки у поєднанні з аномаліями розвитку великих судин, передсердно-шлуночкова комунікація); травного тракту (стеноз дванадцятипалої кишки); нирок (гіпоплазія і гідронефроз); мозку (гіпоплазія верхньої скроневої звивини, укорочення ніжок і мосту мозку).

Синдром трисомії 21 виявляється спорадично. Синдром Цельвегера успадковується за автосомно-рецесивним типом (Е.Ф. Давыденко, 1966; Г.И. Лазюк, 1973; Е.Д. Черствой и соавт., 1975; Ю.В. Редькин, 1981; Г.И. Лазюк и соавт., 1991; A.S. Rex, M.A. Preus, 1982; R.J. Kelley, 1983; M. Kch, H. Wolf, 1985; S. Brul et al., 1988).

Різке зменшення кількості пероксисом, що практично не мають морфологічних відмінностей, у клітинах біоптату печінки підтверджує діагноз – синдром Цельвегера (S. Brul et al., 1988). Тотальна недостатність пероксисом також спостерігається при неонатальних формах хвороби Рейфуса, адренолейкодистрофії і гіперпіпеколовій ацидемії; а зниження деяких функцій пероксисом – при ризомелічній формі точкової хондродисплазії.

При синдромі Менде відзначаються аналогічні черепно-лицьові дисморфії. Відмінними рисами синдрому Менде є частковий альбінізм, гіпертрихоз і (або) синофриз, природжена глухота, автосомно-домінантний тип спадкування (А.А. Студницин et al., 1983).

Наявність у хворих повних щік, великих ніздрів, жорсткого і товстого волосся у поєднанні з вадою серця дозволяє зробити припущення щодо існування дуплікації короткого плеча хромосоми 20 (H. Chen et al., 1983).

Для синдромів 2p+, 10q+, 12p+, 18q-, 20p- характерне поєднання черепно-лицьових дисморфій у вигляді високого і (або) випуклого чола і короткого або маленького носа, у зв'язку з чим дана диференціальна діагностика розглянута окремо (гл. 1.1.1.3.1.9).

Плоский профіль обличчя може виявлятися також при 16q+, 19q+. Однак прояви даних синдромів не мають досить окресленої клінічної картини.

1.1.1.3.1.7. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з трикутною формою обличчя

“Трикутне” обличчя, незвичайність форми якого зумовлена поєднанням високого, широкого чола і вузької нижньої щелепи, характерне для синдромів Рассела-Сільвера, 3М-карликовості, нанізму Малібрі, а також зустрічається при синдромах 3p- (делеції дистальної частки короткого плеча), 16q- (схема 6).

Для даних синдромів загальними черепно-лицьовими дисморфіями є антимонголоїдний розріз очних щілин, гіпертелоризм очних яблук, високе піднебіння.

Поєднання пре- і постнатальної затримки росту, схуднення, наявність випнутих вушних раковин, підвищеної гнучкості суглобів, відсутність порушень психомоторної та інтелектуальної діяльності свідчать про синдроми Рассела-Сільвера і ЗМ-карликовості. При синдромі Рассела-Сільвера, на відміну від ЗМ-карликовості, спостерігаються псевдогідроцефалія (уявне збільшення мозкової частини черепа за рахунок гіоплазії лицьової частини), пізніє закриття тім'ячок, мікростомія, опущені вниз кути рота, загострене підборіддя. У хворих із синдромом ЗМ-карликовості відзначаються масивний ніс, "надуті" губи, квадратної форми підборіддя, що надає обличчю вигляд "сокирного" обличчя. Необхідно відзначити, що при синдромі Рассела-Сільвера часто зустрічаються клінодактилія мізинців, зумовлена радіальною девіацією дистальних фаланг, асиметрія тулуба (гемігіпертрофія), плямиста кофейно-молочного кольору гіперпігментація шкіри, що не властиві синдрому ЗМ-карликовості. При синдромі ЗМ-карликовості спостерігаються коротка шия, "квадратні плечі", крилоподібні лопатки, що не зустрічаються у хворих із синдромом Рассела-Сільвера. Характерною ознакою синдрому Рассела-Сільвера є передчасний статевий розвиток. Більшість випадків синдрому Рассела-Сільвера спорадична, а синдром ЗМ-карликовості успадковується за автосомно-рецесивним типом (R. Tassoni et al., 1982; L. Calisti et al., 1983; R.M. Winter та співавт., 1984; M.W. Partington, 1986; M.A. Patton, 1988; G. Thentr et al., 1988; D. Donnai et al., 1989; M. Feldmann et al., 1989; Preece M.A. et al. 1999).

Нанізм Малібрі відрізняється наявністю у хворих вираженої гіпотонії скелетних м'язів, гепатомегалії, непропорційно малих розмірів сумки перикарда (S. Simila et al., 1980).

Для синдромів Зр- і 16q- симптоматичні тонка червона облямівка губ, коротка шия і відставання в розумовому розвитку. На відміну від синдрому 16q-, у хворих із синдромом Зр- спостерігаються маленька грудна клітка, гіпопластичні соски, білатеральна синдактилія II–V пальців стоп і часто зустрічається атрезія ануса (J. C. Ramer et al., 1989).

При синдромі 16q- відмічаються пізніє закриття тім'ячок, низько розміщені і притиснуті до черепа вушні раковини, брахідактилія III і IV пальців кистей, великий живіт зі слабким розвитком м'язів передньої черевної стінки у поєднанні з крипторхізмом (H. Rivera et al., 1985; R.M. Reifen et al., 1986).

Великий живіт, зумовлений недорозвиненням м'язів передньої черевної стінки, і крипторхізм – характерні ознаки синдрому "prune belly" (живіт, зморщений, як чорнослив). Однак, для даного синдрому специфічними вважають черепно-лицьові дисморфії за типом обличчя "Поттер", аномалії сечовидільних шляхів і нормальний каріотип (Л.О. Бадалян та співавт., 1980;

Г.И. Лазюк и соавт., 1983). Подібні зміни можливі також при трисомії хромосоми 18 (M Frydman et al., 1983).

Трикутна форма обличчя виявляється також при синдромах Шерешевського-Тернера, Нунан, LEOPARD, характерною ознакою яких є наявність шийних крилоподібних складок (гл. 1.1.1.3.3.4).

1.1.1.3.1.8. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з аномаладом П'єра-Робена

Виражена мікрогенія у поєднанні з глосоптозом і розколиною піднебіння є діагностичною ознакою аномаладу П'єра-Робена, що може бути як самостійним проявом, так і однією з ознак синдромів Ханхарта, церебро-кістково-мандибулярного, 11q+, трисомії 18 та інших (Л.И. Фигуренко, Г.Н. Дашкова, 1983; С.И. Козлова и соавт., 1987; S.S. Sidhu, R.N. Deshmukh, 1989). Синдром Ханхарта характеризується поєднанням мікрогенії, а- або мікроглотії, іноді розколина піднебіння з вадами розвитку кінцівок у вигляді шкірної синдактилії, олігофалангії, олігодактилії, ахейрії, гемімелії передпліччя і (або) гомілки (гл. 1.1.1.3.2.2).

Церебро-кістково-мандибулярний синдром, у випадках його прояву спільно з аномаладом П'єра-Робена, відрізняється від самостійного аномаладу П'єра-Робена наявністю у хворих вузької, дзвоноподібної грудної клітки, деформація якої зумовлена гіпоплазією I ребер, порушенням скостеніння між бічною дугою більшості ребер і реберно-хребтовим зчленуванням, відсутністю нижніх ребер. Аномалад П'єра-Робена виникає спорадично, а церебро-кістково-мандибулярний синдром, імовірно, успадковується за автосомно-домінантним типом (К. Tachibana et al., 1980).

Синдром 11q+, одним із проявів якого може бути аномалад П'єра-Робена, характеризується наявністю у хворих короткого носа з вивернутими ніздрями, великих вушних раковин з періаурикулярними виростами; синдром трисомії 18 – вузьких коротких очних щілин, короткої груднини, флексорного положення пальців кистей, стопи “качалка”, на відміну від самостійного аномаладу П'єра-Робена, що виявляється у поєднанні з вадами розвитку внутрішніх органів.

1.1.1.3.1.9. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з коротким або маленьким носом

Патологічні стани, для яких характерний короткий, що має вигляд “кирпатого”, або маленького носа, залежно від структури чола, можуть бути представлені двома групами: з високим чолом, яке виступає, і з вузьким, скошеним чолом.

Черепно-лицьові дисморфії, що спостерігаються при захворюваннях, для яких характерні випукле чоло, і короткий ніс, як правило, представлені наступними проявами: 1) повними (роздутими, випнутими, як у хом'яка)

щоками; 2) плоским профілем обличчя; 3) плоским профілем обличчя і повними щоками (схема 7).

Короткий ніс, повні випнуті щоки патогномонічні для синдромів Вілльямса-Бойрена, Фанконі-Шлезінгера, 3r+, 7q+. Наявність гіперкальціємії відрізняє синдроми Вілльямса-Бойрена, Фанконі-Шлезінгера від синдромів 3r+, 7q+, і від синдрому 16q+ (E. V. Davison et al., 1984). Широка верхня щелепа, мікрогенія, відкритий рот із широкими губами, край верхньої губи у формі “лука Купідона”, повні, часто обвислі щоки надають своєрідного вигляду хворим із синдромами Вілльямса-Бойрена і Фанконі-Шлезінгера (“вигляд ельфа”). Надклапанний стеноз аорти і нормальний вміст фосфатів у крові свідчать про синдром Вілльямса-Бойрена, а вади серця іншої локалізації і гіперфосфатемія – про синдром Фанконі-Шлезінгера. Тип спадкування синдрому Вілльямса-Бойрена – автосомно-домінантний, а синдрому Фанконі-Шлезінгера – автосомно-рецесивний (M.T. Preus, 1984; C.A. Morris et al., 1988). Відсутність природжених вад розвитку внутрішніх органів відрізняє синдром 7q+ від синдрому 3r+. У хворих із синдромом 7q+ спостерігаються гіпотелоризм очних яблук, подовжені очні щілини (“мигдалеподібні” очі), мікрогнатія, розколина піднебіння, довгі вії, тонка червона облямівка губ, гіпотонія скелетних м’язів, напади ядухи та утруднення при годуванні (Г.И. Лазюк и соавт., 1991; M.A. Baeteman et al., 1985).

При синдромі 3r+ відмічаються своєрідне вдавлення черепа в скроневих ділянках, що надає йому грушоподібної форми, великі вушні раковини, мікрогнатія, часто зустрічаються розколини піднебіння і верхньої губи, вади серця, травного тракту, сечовидільної системи (J.A. Reiss et al., 1986).

Короткий ніс, випукле чоло, і плоский профіль обличчя характерні для синдромів 2r+, 10q+, 18q- (синдрому Лежена), 20p-. При даних синдромах спостерігаються антимонголоїдний розріз очних щілин, гіпертелоризм очних яблук та вади розвитку внутрішніх органів. При синдромах 2r+, 10q+, 20p- виявляються широке перенісся і вивернуті вперед ніздрі. Синдром 2r+ відрізняється від інших синдромів даної групи наявністю у хворих доліхостеномелічної статури, екзофтальму, макроглосії, завиткоподібного росту волосся на межі волосистої частини голови і чола, підвищеної гнучкості пальців. Патогномонічними є вади серця, спинномозкові грижі (Г.И. Лазюк и соавт., 1991). При синдромі 10q+ найбільш частими ознаками є вузькість очних щілин, мікрофтальм, гіпотонія скелетних м’язів. Характерні черепно-лицьові дисморфії: мікроретроргатія, що може надавати обличчю хворих “угнутого” профілю, ротвані вперед вушні раковини; патологія скелета – аномалії ключиць, ребер, сколіоз, розхитаність суглобів, флексорне положення пальців із проксимальною позицією I пальця кистей, клінодактилія. Серед уражень внутрішніх органів найчастіше зустрічаються вади серця і нирок (H.F. De France et al., 1985; J.P. Frins et al., 1987).

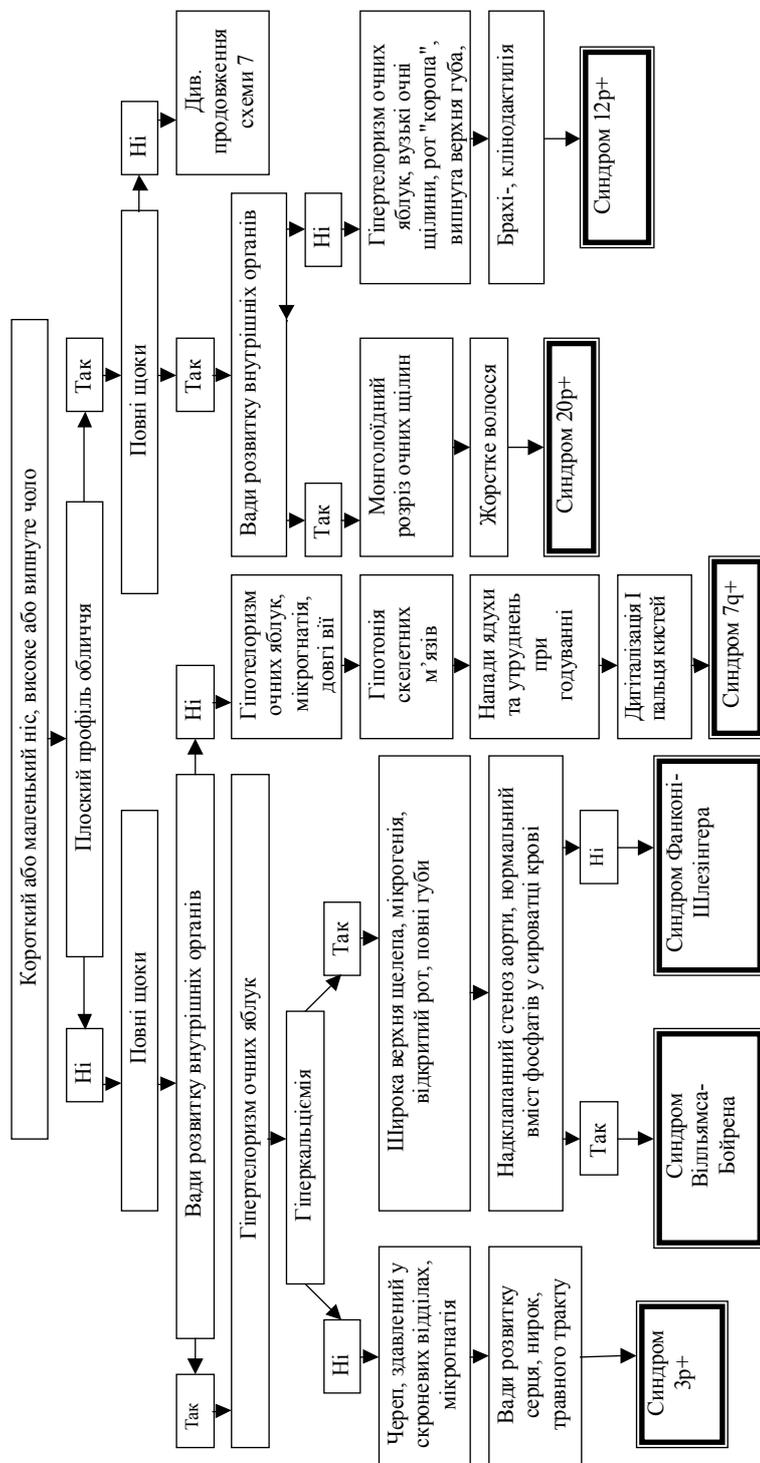
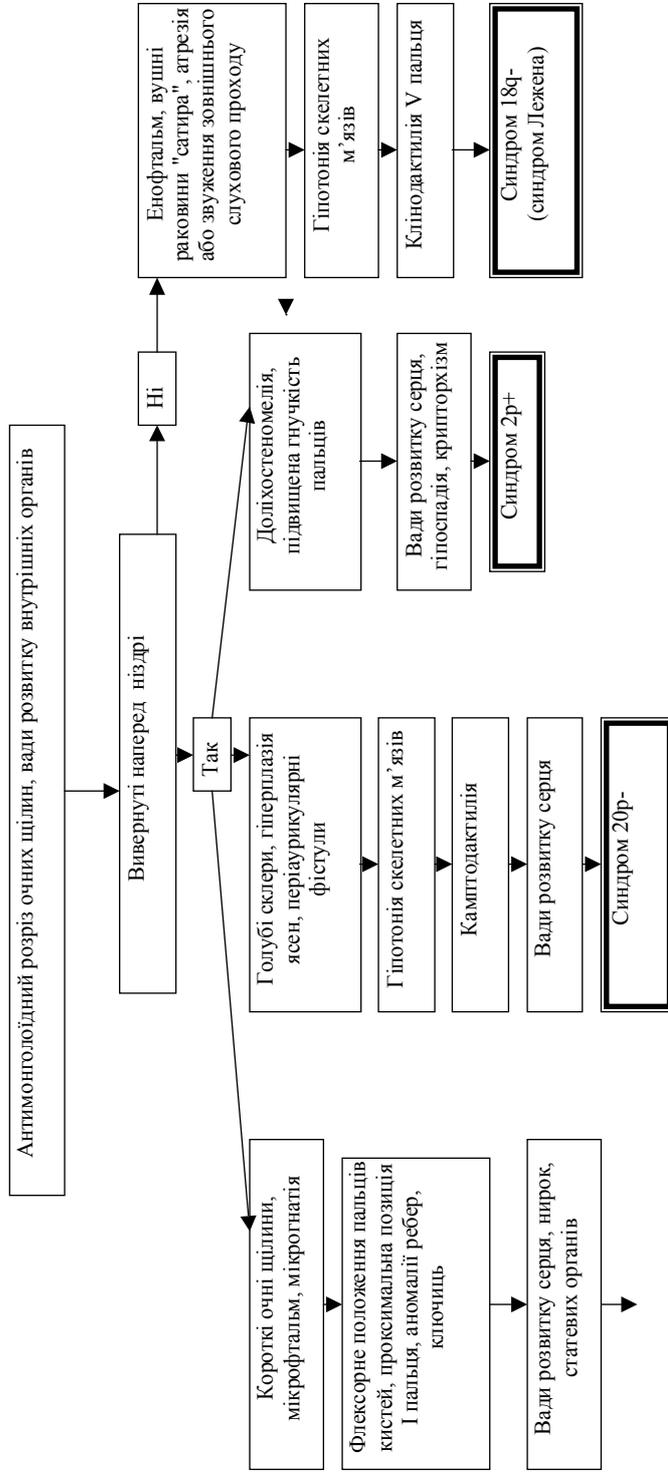


Схема 7. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді короткого носа та високого, випнутого чола.

Примітка. Остаточний діагноз хромосомних захворювань встановлюється на підставі даних цитогенетичного дослідження.



Примітка. Остаточний діагноз хромосомних захворювань встановлюється на підставі даних цитогенетичного дослідження.

У хворих із синдромом 20p- спостерігаються блакитні склери, гіперплазія ясен, двосторонні періаурикулярні фістули, часто зустрічаються ларинготрахеомаліяція, сколіоз, камптодактилія, глибокі складки між 1-11 пальцями стоп (A.M. Vianna Morgante et al., 1987; P. Kiss, M. Osztovcics, 1988; M.C. Silengo et al., 1988).

Синдром 18q- характеризується наявністю у хворих ретракції середньої частини обличчя, енофтальму, опущених кутів рота, звуження або атрезії зовнішнього слухового проходу і своєрідної форми вушних раковин ("вух сатира"), подовжених у передньо-задньому напрямку, з глибокою човноподібною ямкою і протизавитка та протикозелка, які виступають. Відзначаються подовжені верхні кінцівки і виражена гіпотонія скелетних м'язів. Діагностичне значення мають особливості дерматогліфічного малюнка долонь. Типовими ознаками для синдрому 18q- є наявність поперечної долонної складки, дистального аксіального трирадіуса, збільшення кількості завитків на пальцях. Характерні ураження зорового аналізатора у вигляді атрофії зорових нервів, катаракти, глаукоми, пігментної дегенерації сітківки; вади серця (O.H. Qazi et al., 1980).

Короткий ніс, випукле чоло, плоский профіль обличчя і повні щоки спостерігаються при синдромах 12p+ і 20p+. У хворих із синдромом 12p+ відзначаються здавлювання середньої третини обличчя, високі брови, вузькі очні щілини, макростомія, рот "коропа", випнута верхня і вивернута нижня губа, мікрогенія, широкі і короткі кисті та стопи, брахі- і клінодактилія. При синдромі 20p+ спостерігаються монголоїдний розріз очних щілин, жорстке грубе волосся (Г.И. Лазюк и соавт., 1991; Sh. Tayel et al., 1989).

Чоло, що виступає, короткий ніс з вивернутими вперед ніздрями, але без повних щік і плоского профілю обличчя, у поєднанні з гіпертелоризмом очних яблук, опущеними донизу кутами рота, природженими аномаліями сечоводів, мікропенісом свідчать про синдром Робінова (T.D. Bain et al., 1986).

Диференціальна діагностика станів, що характеризуються наявністю у хворих випуклого чола, і короткого носа у поєднанні з тригоноцефалією, представлена в гл. 1.1.1.3.1.4., а в поєднанні з "трикутним" обличчям – в гл. 1.1.1.3.1.7.

Короткий або маленький ніс у поєднанні з низьким, скошеним або вузьким чолом, мікрогенією спостерігається при синдромах трисомії 18 (синдромі Едвардса), фаціо-кардіомелічній дисплазії, Сміта-Лемлі-Опіца, Корнелії де Ланге (Брахмана – де Ланге), 1q- (q41-q43), 3q+, 11q+, 17p+.

З огляду на те, що однією з визначальних ознак синдромів Корнелії де Ланге, 3q+, 17p+ є гіпертрихоз, їхня диференціальна діагностика розглянута окремо (гл. 1.1.1.3.3.3).

Диференціальна діагностика синдромів трисомії 18, фаціо-кардіомелічної дисплазії, Сміта-Лемлі-Опіца, 1q- (41-43), 11q+ значною мірою залежить від наявності у хворого аномалій розвитку пальців (схема 8).

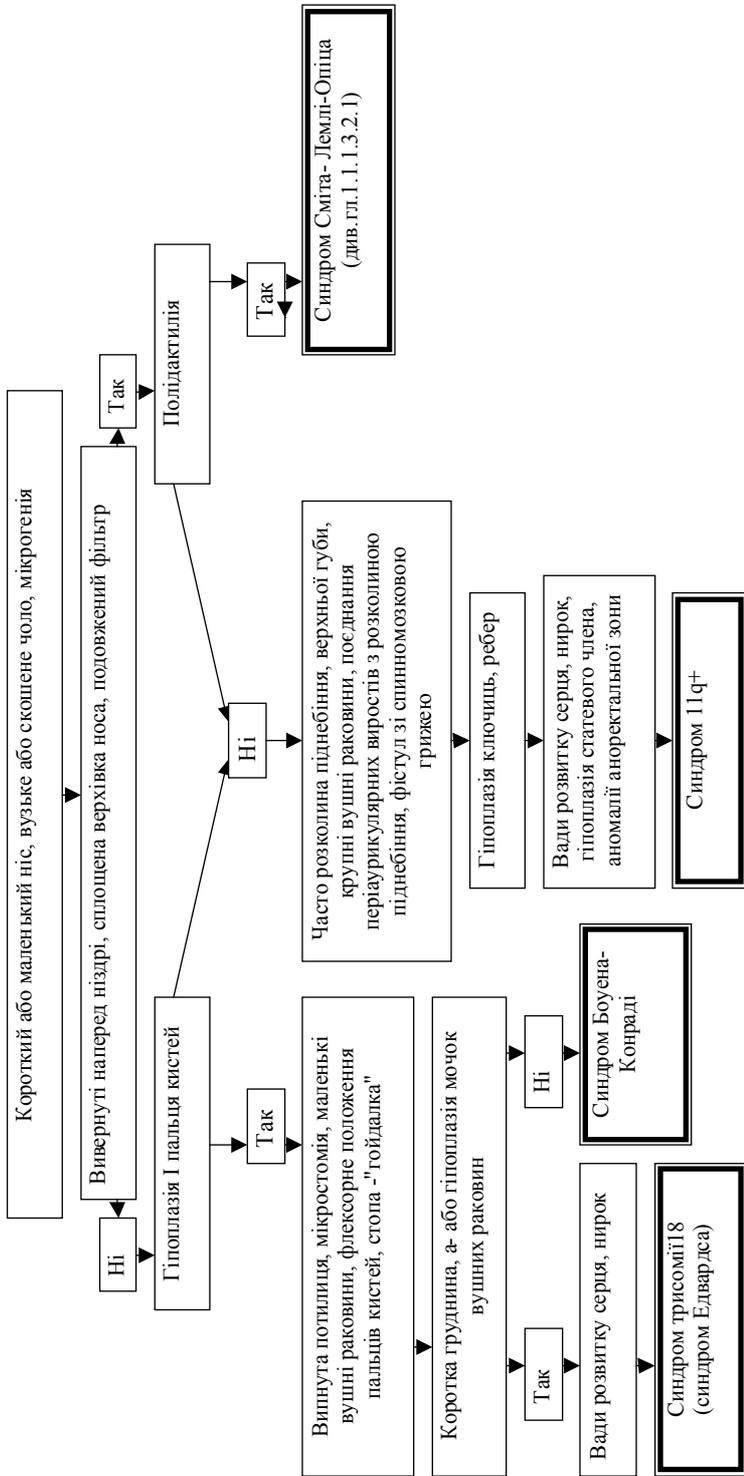


Схема 8. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді короткого або маленького носа, вузького або скошеного чола, мікрогенії.

Примітка. Остаточний діагноз хромосомних захворювань встановлюється на підставі даних цитогенетичного дослідження.

Відсутність аномалій розвитку кистей і стоп дозволяє виділити з даного ряду патологій синдром 11q+. Для синдрому 11q+ також, як і для синдрому Сміта-Лемлі-Опіца, характерні вивернуті вперед ніздрі, сплющена верхівка носа, розколина піднебіння, але в поєднанні з розколиною губи, що не зустрічається при синдромі Сміта-Лемлі-Опіца. У хворих із синдромом 11q+ відмічаються великі вушні раковини в поєднанні з періаурикулярними виростами і фістулами, аномалії ребер, ключиць, аноректальної зони, пахвинні грижі (Ю.В. Селезнев, Е.А. Николаева, 1980; Г.И. Лазюк и соавт., 1991).

Синдром Сміта-Лемлі-Опіца відрізняється наявністю у хворих постаксіальної полідактилії і синдактилії II-III пальців стоп. Однак при відсутності полідактилії може виникнути необхідність його диференціальної діагностики із синдромом трисомії 18. Так, при трисомії хромосоми 18 спостерігаються маленькі вушні раковини з аплазованими мочками, коротка груднина, стопа-“качалка”, що не характерні для синдрому Сміта-Лемлі-Опіца, і не відзначається вивернутих уперед ніздрів, широкого альвеолярного краю верхньої щелепи, які зустрічаються практично в усіх випадках синдрому Сміта-Лемлі-Опіца. Синдром Сміта-Лемлі-Опіца успадковується за автосомно-рецесивним типом; синдром трисомії 18 виявляється спорадично (R. Domenici et al., 1982).

Вузьке чоло, випнута потилиця, маленькі ніс та вушні раковини, вузькі короткі очні щілини, мікростомія, мікрогенія, флексорне положення пальців кистей, гіпоплазія I пальців кистей, стопа-“качалка” у поєднанні з вадами розвитку внутрішніх органів фенотипово зближують синдром трисомії 18 і фаціо-кардіомелічну дисплазію (J. De Grouchy, C. Turleau, 1977).

Подібний симптомокомплекс множинних аномалій і вад розвитку також характерний для синдрому Боуена-Конраді. На відміну від трисомії 18, при синдромі Боуена-Конраді у хворих відзначається гачкувата форма носа, недорозвинення мозочка і не зустрічається таких патогномонічних ознак трисомії 18, як аплазія стулок півмісяцевих клапанів серця, стовщення дорзального ядра оливи (М.К. Недзьведь, 1979; P. Bowen, G. Congagi, 1976). При синдромі трисомії 18 відзначаються східчастоподібне западання лобних кісток в ділянці тім'ячка, а- або гіпоплазія мочок вушних раковин, своєрідне положення пальців кисті з накладенням II і V на III і IV пальці, коротка груднина, гіпоплазія I плеснової кістки, які не характерні для фаціо-кардіомелічної дисплазії і для синдрому Боуена-Конраді. Трисомія 18 характеризується широким спектром ураження внутрішніх органів. Найчастіше зустрічаються вади серця у вигляді дефектів перегородок, аплазії однієї зі стулок клапанів аорти і легеневої артерії; травного тракту – у вигляді дивертикулу Меккеля, незавершеного повороту кишечника, ектопії тканини підшлункової залози; сечової системи – у вигляді зрощення нирок, подвоєння нирок і сечоводів, кістозної дисплазії нирок (Г.И. Лазюк и соавт.,

1979; 1983; L. Mehta et al., 1986). На відміну від трисомії 18, при фаціо-кардіомелічній дисплазії спостерігаються гіперплазовані мочки вушних раковин, мезомелічне укорочення кінцівок і, як правило, виявляються тільки вади серця (J.M. Cantu et al., 1975). Фаціо-кардіомелічна дисплазія і синдром Боуена-Конраді успадковуються за автосомно-рецесивним типом, а синдром трисомії 18 виявляється спорадично.

При делеції дистальної частини довгого плеча хромосоми 1 спостерігаються антимонголоїдний розріз очних щілин, довга верхня губа з тонкою червоною облямівкою у поєднанні з брахідактилією, синдактилією, гіпоплазією нігтів. Патогномонічною ознакою делеції дистальної частини довгого плеча хромосоми 1 вважають поєднання агенезії мозолистого тіла головного мозку і вади серця (F. A. Veemer et al., 1985).

1.1.1.3.1.10. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з “місяцеподібним” обличчям і специфічним криком

Місяцеподібне обличчя, специфічний плач, що нагадує котяче нявкання, і пренатальна гіпоплазія є патогномонічним симптомокомплексом синдрому 5p-. Даний синдром також характеризується наявністю у хворих мікроцефалії, гіпертелоризму очних яблук, антимонголоїдного розрізу очних щілин, епіканта, косоокості, мікрогнатії, поперечної долонної складки, загальної гіпотонії скелетних м'язів, низькою загальною резистентністю організму (E. Niebuhr, 1978; T. Kushnick et al., 1989).

Такі діагностичні ознаки, як “котяче нявкання”, “місяцеподібне обличчя”, гіпотонія м'язів з віком поступово зникають (Г.И.Лазюк и соавт., 1991).

1.1.1.3.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ГІПОПЛАЗІЇ ПЛОДА З ЧЕРЕПНО-ЛИЦЬОВИМИ ДИСМОРФІЯМИ ТА АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ ПАЛЬЦІВ

Високе діагностичне значення таких соматоморфологічних ознак захворювання, як полідактилія, гіпоплазія пальців, арахнодактилія, предетермінує хід диференціальної діагностики.

1.1.1.3.2.1. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями і полідактилією

Виділяють постаксіальну (полідактилію мізинця) і преаксіальну полідактилію (полідактилію I–IV пальців) (схема 9).

Постаксіальна полідактилія може бути трьох типів: типу А, що характеризується наявністю зчленування додаткового пальця з голівкою V п'ясткової (плеснової) кістки, що формує загальний з V пальцем п'ястково-фаланговий суглоб; типу В, при якому додатковий палець зв'язаний з медіальним краєм фаланги V пальця або V п'ястково-фалангового (плесно-фалангового) суглоба за допомогою м'яко-тканинної ніжки; типу М – змішаної форми полідактилії типу А і В.

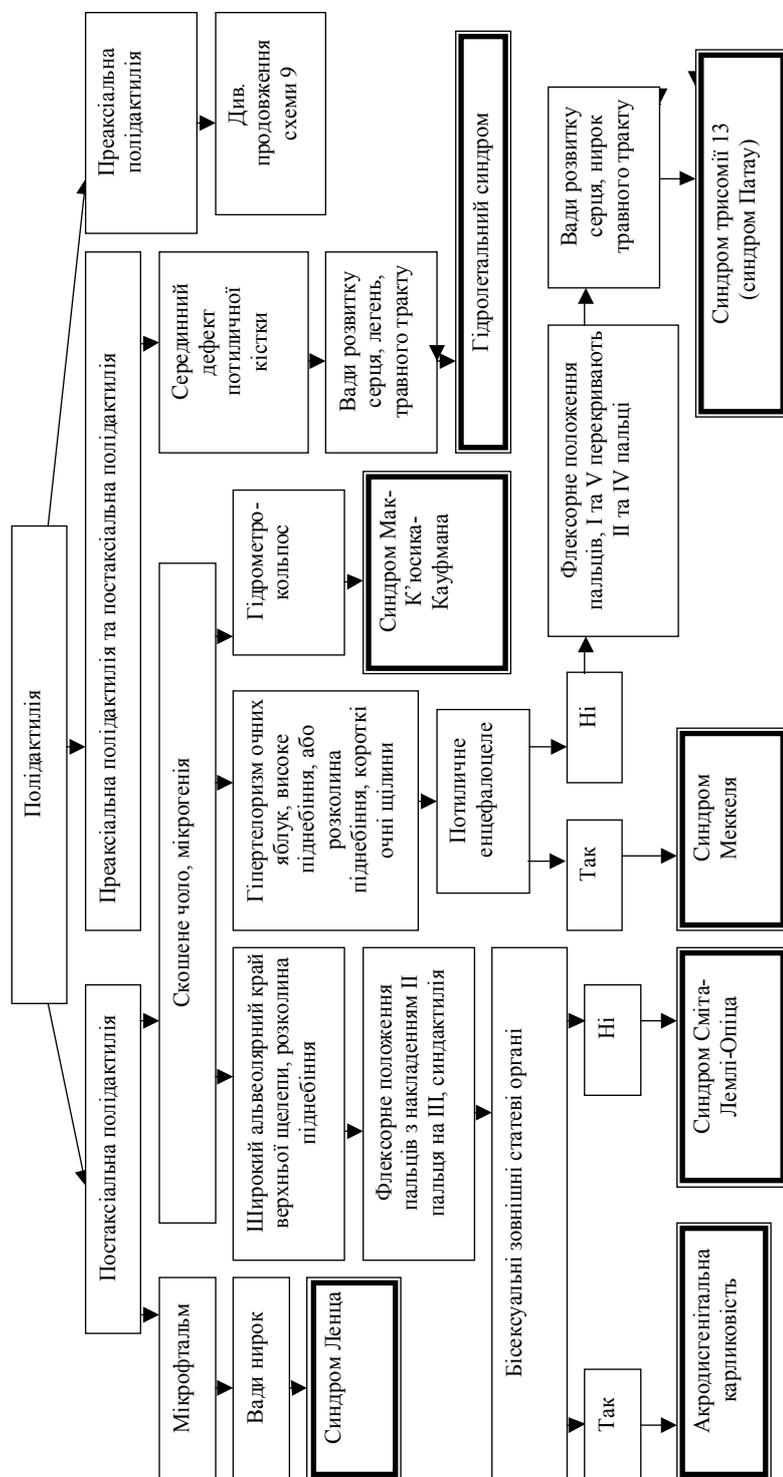
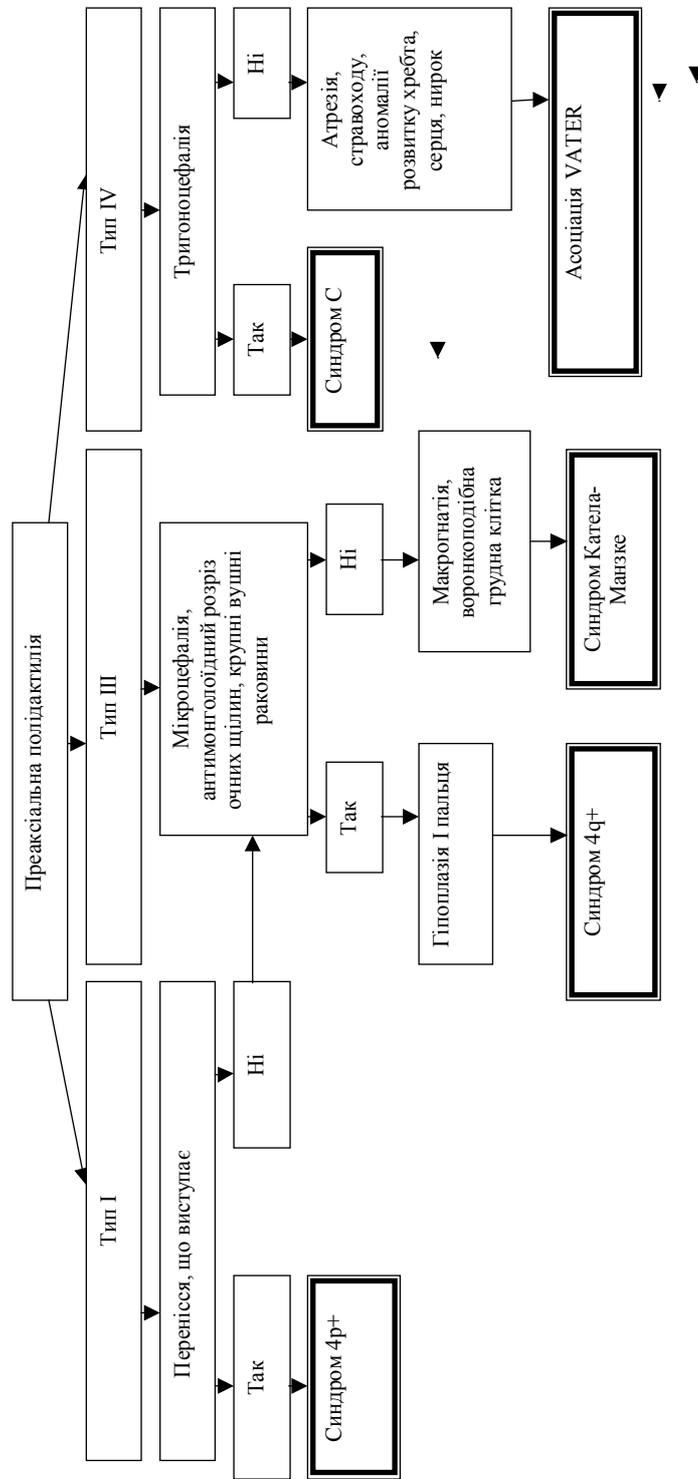


Схема 9. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями та полідактилією.



Преаксіальна полідактилія має чотири типи: подвоєння I пальця (тип 1), подвоєння кінцевої фаланги I пальця (тип 2), подвоєння II пальця (тип 3), полідактилія, що виявляється разом із синдактилією (тип 4); (Г.И. Лазюк и соавт., 1991).

Постаксіальна полідактилія характерна для синдромів Меккеля, Сміта-Лемлі-Опіца, летальної акродисгенітальної карликовості, Ленца, трисомії 13 (синдрому Патау), Мак-К'юсика-Кауфмана, гідролетального синдрому.

Мікроцефалія, низьке, скошене чоло, укорочений ніс, мікрогенія, що спостерігаються при синдромах Меккеля, Сміта-Лемлі-Опіца, трисомії 13, фенотипово зближують дані синдроми з розглянутою раніше групою захворювань (гл. 1.1.1.3.1.9).

Наявність потиличної черепно-мозкової грижі в оточенні наведених ознак дозволяє виділити хворих із синдромом Меккеля (N.K. Ho, P. S. Seong, 1987; S. Shen-Schwartz, H. Dave, 1988).

Дефект потиличної кістки і полідактилія є характерним поєднанням також для гідролетального синдрому. Даний синдром відрізняється від синдрому Меккеля наявністю у хворих гідроцефалії, особливого порушення потиличної кістки у вигляді серединного дефекту, що нагадує "замкову шпару" і йде в дорзальному напрямку від великого потиличного отвору, а також преаксіальною полідактилією стоп і відсутністю полікістозу нирок (Г.И. Лазюк и соавт., 1991). Однак у тих випадках, коли відсутня потилична черепно-мозкова грижа – високо діагностична ознака синдрому Меккеля, його диференціальна діагностика із синдромами даної групи, особливо із синдромом трисомії 13, значно утруднена (Н.М. Фоменко, Г.І. Магуряк, 1990; R.V. Lowry et al., 1983). Порівнюючи морфотипові ознаки даних синдромів, відзначають, що при синдромі Меккеля рідше зустрічаються спільні розколини піднебіння і верхньої губи, мікрофтальм, вади серця, ніж при трисомії 13.

Для хворих із синдромом трисомії 13 характерне флексорне положення пальців, полідактилія може мати будь-який характер. При синдромі Меккеля полідактилія носить винятково постаксіальний характер. Для трисомії 13 патогномонічні овальні дефекти скальпа, епартеріальний бронх, гетеротопія селезінки в підшлункову залозу, наявність яких суперечить діагнозові – синдром Меккеля. При синдромі Меккеля часто зустрічається полікістозне переродження нирок. На відміну від трисомії 13, що виявляється спорадично, синдром Меккеля успадковується за автосомно-рецесивним типом (Г.И. Лазюк и соавт., 1983; S.A. Thapar et al., 1986; N.K. Ho, P.S. Seong, 1987; N. Naor et al., 1987).

При достатній клінічній експресії діагностика синдрому Сміта-Лемлі-Опіца не має утруднень. У хворих із синдромом Сміта-Лемлі-Опіца спостерігається стійке блювання центрального генезу або пов'язане з пілоростенозом, широкий альвеолярний край верхньої щелепи, високе піднебіння з можливою розколиною його; флексорне положення кистей з незвичним на-

кладенням II пальця на III, як правило, шкірна синдактилія II і III пальців стоп, постаксіальна полідактилія кистей та (або) стоп. Характерні вади розвитку мозку (а-, гіпогенезія мозолистого тіла, черв'яка мозочка), сечовидільної системи (а-, гіпоплазія, кістозна дисплазія нирок, гідронефроз, гідроретер та ін.), гіпоплазія статевого члена, вади розвитку серця і крупних судин, атрезія ануса (Е.А. Беникова и соавт., 1993; K. Patterson et al., 1983; P.R. Scarbrough et al., 1986).

Подібні фенотипові зміни характерні також для летальної акродисгенітальної карликовості. На відміну від синдрому Сміта-Лемлі-Опіца, при летальній акродисгенітальній карликовості спостерігаються бісексуальна будова статевих органів, мезомелічне укорочення кінцівок, краніостеноз, готичне піднебіння, V-подібна верхня губа, мікроглотсія, гіпоплазія глотки, гіперплазія надниркових залоз і гіпоплазія острівцевого апарата підшлункової залози (M.L. Merger et al., 1988). На думку О.А. Беникової та співавторів (1993), синдром Сміта-Лемлі-Опіца і летальна дисгенітальна карликовість являють собою прояви одного захворювання різного ступеня тяжкості. R.B. Lowry (1983) вважає, що існують об'єктивні утруднення при диференціальній діагностиці синдромів Меккеля і Сміта-Лемлі-Опіца, вирішення яких можливо тільки за даними гістологічного дослідження нирок.

Постаксіальна полідактилія, синдактилія пальців стоп у поєднанні з мікрофтальмом, вузьким довгим обличчям, можливою розколиною піднебіння, частковою адонтією, гамартромами язика, великими вушними раковинами у хворих з вадами розвитку серця, нирок, кишечника, крипторхізмом свідчать про синдром Ленца. Для даного синдрому також характерні астенічна статура, аномалії скелета у вигляді гіпоплазії ключиць, поперекового лордозу, кіфосколиозу. Тип спадкування синдрому Ленца – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (Г.И. Лазюк и соавт., 1983).

Постаксіальна полісиндактилія стоп у дівчаток у поєднанні з гідрометрокольпосом відрізняє синдром Мак-К'юсика-Кауфмана, який успадковується за автосомно-рецесивним типом (J.D. Vince, N.J. Martin, 1989).

Постаксіальна полідактилія і гіпоплазія плода можуть спостерігатися також при синдромі Рубінштейна-Тейбі (гл. 1.1.1.3.1.2).

Преаксіальна полідактилія виявляється при синдромах C, VATER, Катела-Манзке, гідролетальному синдромі, 4q+, 4p+, трисомії 13.

Преаксіальна полідактилія I типу характерна для гідролетального синдрому, синдромів 4q+, 4p+. Для гідролетального синдрому патогномонічним є поєднання преаксіальної і постаксіальної полідактилії кистей, наявність у хворих гідроцефалії, серединного дефекту потиличної кістки, природжених вад розвитку серця, легень, кишечника. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (Г.И. Лазюк и соавт., 1991).

У хворих із синдромом 4q+ відмічаються гіпертелоризм очних яблук, вузькі очні щілини, антимонголоїдний розріз очних щілин, великі вушні ра-

ковини, мікрогнатія, гіпотонія скелетних м'язів, вади серця і нирок (Т. Kadotani et al., 1981); для хворих із синдромом 4p+ характерне перенісся, яке виступає (гл. 1.1.1.3.1.3).

Преаксіальна полідактилія III типу зустрічається при синдромах Катела-Манзке, 4q+. Синдром Катела-Манзке відрізняється наявністю різко вираженої мікрогнатії, аркоподібного піднебіння, воронкоподібної грудної клітки, білатеральної дуплікації дистальних фаланг вказівних пальців, клінодактилії V пальців кистей. При синдромі 4q+ – подвоєння II пальця супроводжується гіпоплазією I пальця кисті (Е.Т. Thompson et al., 1986).

Преаксіальна полідактилія IV типу може зустрічатися при синдромах С (гл. 1.1.1.3.1.4), асоціації VATER (гл. 1.1.1.3.2.2) і деяких інших.

У хворих із синдромом трисомії 13 преаксіальна полідактилія, як правило, поєднується з постаксіальною полідактилією і характерними черепно-лицьовими дисморфіями.

1.1.1.3.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями і гіпоплазією пальців

Захворювання, що характеризуються внутрішньоутробною затримкою розвитку, вадами розвитку внутрішніх органів, розумовою відсталістю і поєднанням черепно-лицьових дисморфій з гіпоплазією пальців, залежно від характеру гіпоплазії пальців, можуть бути умовно розподілені на три групи: 1) з гіпоплазією всіх пальців; 2) з гіпоплазією тільки дистальних фаланг пальців і (або) нігтів; 3) з гіпоплазією I пальця (схема 10).

Гіпоплазія всіх пальців кінцівок (кінцівки) у вигляді олігофалангії, олігодактилії, часткової або тотальної ахейрії спостерігається при синдромах аглосії-адактилії (гіпоглосії-гіподактилії), Чарлі, енцефалоретинальної дисплазії (синдромі Краузе-Різе), Поланда, Мебіуса.

Синдроми Поланда і Мебіуса характеризуються однобічним ураженням пальців кисті та великого грудного м'яза. Ураження пальців у вигляді олігофалангії, олігодактилії переважно II-IV пальців і синдактилії або ектродактилії поєднуються з а- (або) гіпоплазією груднинно-реберної частини великого грудного м'яза і гіпоплазією молочної залози (Г.И. Лазюк и соавт., 1983).

Природжене непрогресуюче ураження ядер VI і VII пар черепно-мозкових нервів відрізняє синдром Мебіуса від синдрому Поланда (Г.С. Мариничева, В.И. Гаврилов, 1988).

Білатеральне ураження пальців кистей і стоп спостерігається при синдромах аглосії-адактилії, Чарлі та енцефалоретинальній дисплазії.

Для хворих із синдромом аглосії-адактилії патогномонічна наявність а- (або) гіпоглосії. У межах даного синдрому розрізняють п'ять його варіантів: гіпоглосію і адактилію; гіпоглосію, гіподактилію і гіпомелію; язиково-піднебінний анкілоз, гіпоглосію і а- (або) гіподактилію; патологію вуздечки язика,

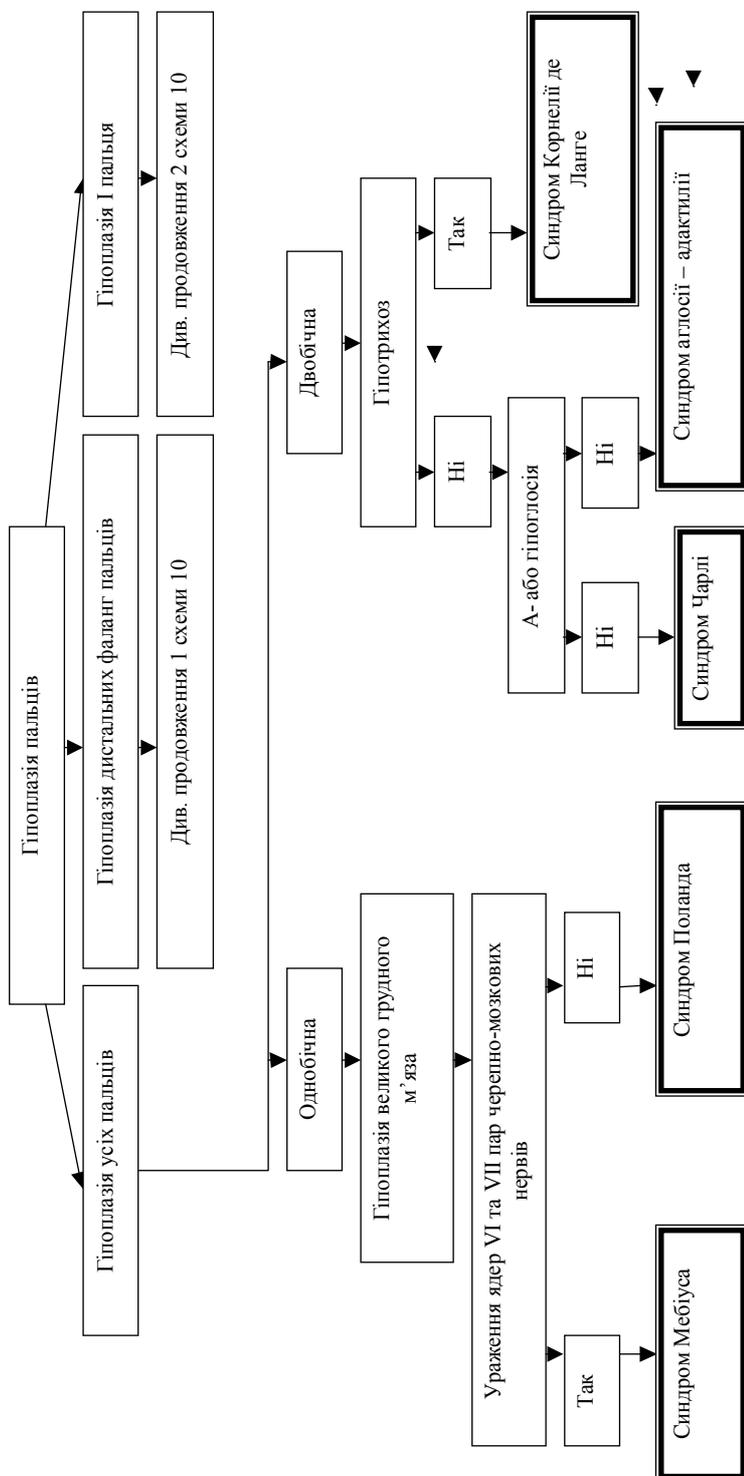
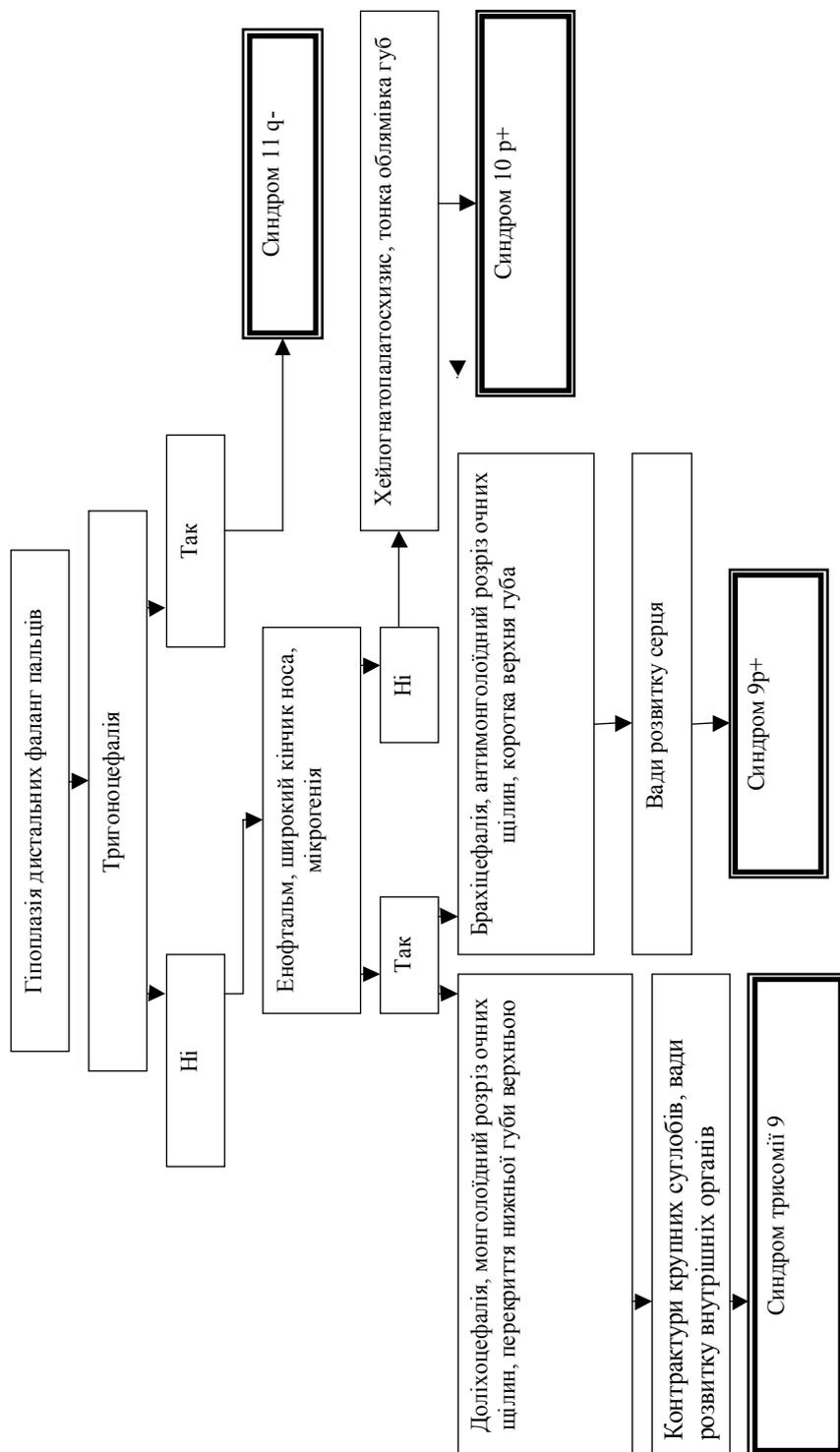
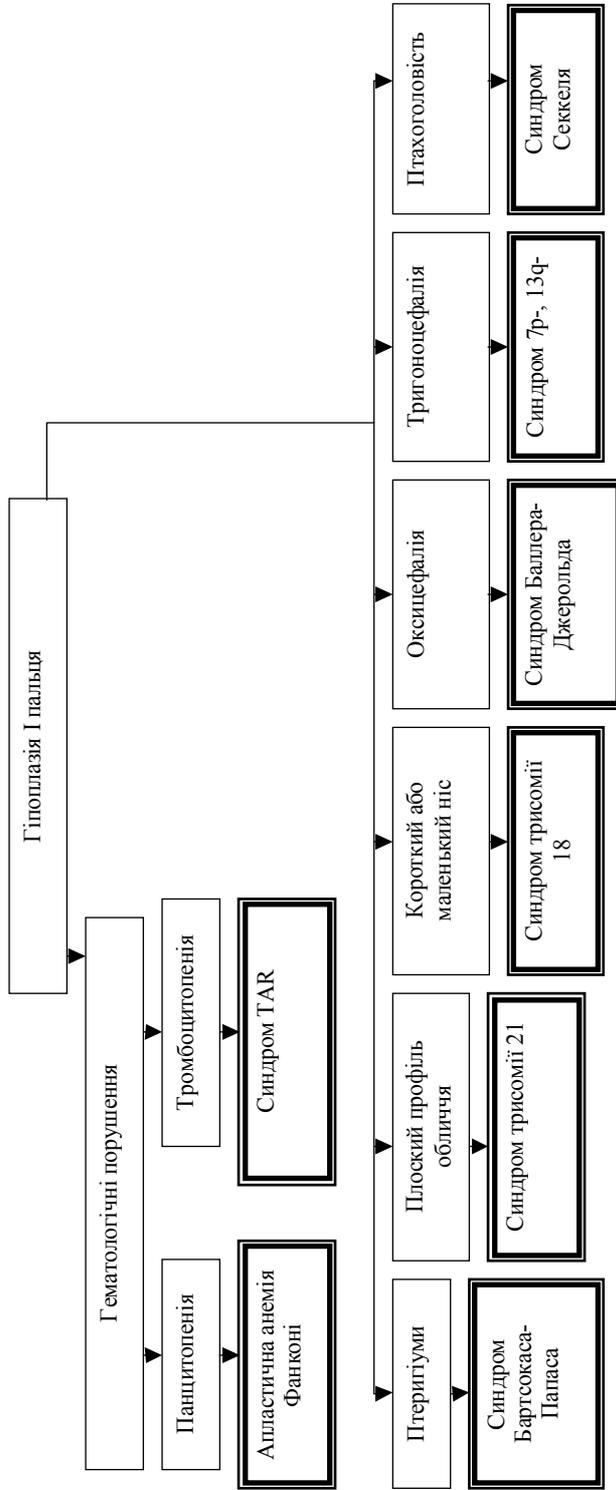


Схема 10. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями та гіпоплазією пальців.





гіпогლოსію і а- (або) гіподактилію; мікрогенію, гіпогლოსію і а- (або) гіподактилію, гіпомелію (синдром Ханхарта). Для синдрому аглосії-адактилії також характерна синдактилія. Гіподактилія з вираженою мікрогенією, але без гіпогლოსії, свідчить про синдром Чарлі. Тип спадкування даних синдромів – автосомно-рецесивний (J.F. Schuhl, 1986).

При енцефалоретинальній дисплазії виявляються доліхоцефалія, аномалії очей (мікрофтальм, енофтальм, однобічний птоз, колобома райдужки, відшарування сітківки), хейлогнатопалатосхизис, дефекти змикання нервової трубки. Патогномонічне ураження центральної нервової системи у вигляді мозочкової атаксії, епілептичних, малих астатичних нападів, м'язової гіпотонії. Енцефалоретинальна дисплазія зв'язана з автосомно-домінантним геном (Л.О. Бадалян та співавт., 1980).

Олігодактилія може виявлятися також при синдромі Корнелії де Ланге (гл. 1.1.1.3.3.3).

А- або гіпоплазія дистальних фаланг і (або) нігтів характерні для синдромів Фрінса, Коффіна-Лоурі, Коффіна-Сіріса, трисомії 9, 9p+ (синдрому Реторе), 10p+, 11q-. Наявність у хворих грубих рис обличчя дозволяє відрізнити синдроми Фрінса, Коффіна-Лоурі, Коффіна-Сіріса від інших захворювань даної групи (гл. 1.1.1.3.1.5). Для синдромів трисомії 9 і 9p+ характерні своєрідні черепно-лицьові дисморфії: широко розставлені і глибоко посаджені очні яблука, широкий, округлий кінчик носа (ніс "картоплю"), великі округлі і випнуті вушні раковини, опущені кути рота і мікрогенія. Однак у хворих із трисомією 9 спостерігаються доліхоцефалія (доліхомікроцефалія), монголоїдний розріз коротких очних щілин, перекриття нижньої губи верхньою, контрактури великих суглобів. При синдромі 9p+ відзначаються брахі-, брахімікроцефалія, антимонголоїдний розріз очних щілин, укорочення верхньої губи, можливі також гіпертрихоз, плямиста пігментація кавово-молочного кольору і розширення I пальців стоп. Вади розвитку внутрішніх органів при синдромі трисомії 9 множинні і несумісні з життям. Найчастіше зустрічаються тяжкі комбіновані вади серця: дефекти міжшлуночнової перегородки у поєднанні з аномаліями розвитку великих судин, характерно персистування лівої верхньої порожнистої вени; вади розвитку нирок у вигляді кістозної дисплазії, а- (або) гіпоплазії; ураження головного мозку. У хворих із синдромом 9p+ спостерігаються природжені вади серця і сумісні з життям аномалії розвитку нирок, сечовидільних шляхів (Г.Д. Дорофеева и соавт., 1984; R.S. Young et al., 1982; G. Wilson et al., 1985; T. Mattina та співавт., 1987).

У хворих із синдромом 10p+ черепно-лицьові дисморфії мають деяку схожість із проявами трисомії 9 (доліхо-, доліхомікроцефалія, масивний ніс, великі вушні раковини, мікрогенія, часто монголоїдний розріз очних щілин), але, на відміну від останньої, для даного синдрому не характерні енофтальм, округлий кінчик носа. При синдромі 10p+ відзначаються також тонка

червона облямівка губ (“черепашачий рот”), хейлогнатопалатосхизис, клінодактилія V пальця, камптодактилія. Характерні вади розвитку нирок і серця (Г.И. Лазюк и соавт., 1991).

Синдром 11q- відрізняється наявністю у хворих тригоноцефалії. Поєднання піднятого кінчика носа, мікростомії, маленьких вушних раковин з переважною гіпоплазією V пальців кистей, флексорним положенням пальців рук, що характеризується накладенням I і V пальців на II і IV, дозволяє припустити наявність даного синдрому і при відсутності тригоноцефалії (гл. 1.1.1.3.1.4).

Гіпоплазія I пальця кистей є досить характерною ознакою синдромів Секкеля, панцитопенії Фанконі, Баллера-Джерольда, TAR, асоціації VATER, 4q+, 7p-, 13q-, трисомії 18, 22. Серед захворювань даної групи найчастіше зустрічається синдром трисомії 18, діагностичними проявами якого є долихоцефалія, вузьке чоло, потилиця, яка нависає, маленький ніс, гіпоплазія мочки вушної раковини, мікростомія, коротка груднина, флексорне положення пальців кистей, стопа “качалка”, множинні вади розвитку внутрішніх органів (гл. 1.1.1.3.1.9).

Наявність дзьобоподібного носа, що надає профілеві хворих вигляду птахоголовості, відрізняють синдроми Секкеля і трисомії 22 (гл. 1.1.1.3.1.2), а тригоноцефалія – синдроми 7p-, 13q- (гл. 1.1.1.3.1.4).

При поєднанні аплазії I пальців кистей з атрезією ануса можна запідозрити асоціацію VATER, синдроми Баллера-Джерольда, 7p-, 13q-. При даних захворюваннях а-, гіпоплазія I пальців кистей, як правило, супроводжується а-, гіпоплазією променевої кістки. Асоціація VATER відрізняється наявністю у хворих атрезії стравоходу, аномалій розвитку хребта, нирок і серця (I.A. Auchterbonie, M.P.White, 1982). Діагностично значущою ознакою синдрому Баллера-Джерольда вважають передчасне скостеніння вінцевого шва черепа, що сприяє розвитку оксицефалії. Для синдрому Баллера-Джерольда характерні множинні вади розвитку внутрішніх органів, серед яких найчастіше зустрічаються вади розвитку серця і нирок. На відміну від інших захворювань даної групи, у хворих із синдромом Баллера-Джерольда відзначається нормальний психо-інтелектуальний розвиток. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (M.Z. Pelias et al., 1981).

Тригоноцефалія дозволяє виділити синдроми 7p-, 13q- (гл. 1.1.1.3.1.4).

Гематологічні порушення характерні для панцитопенії Фанконі і синдрому TAR. При панцитопенії Фанконі з віком виникає гіперпігментація шкіри бронзового відтінку переважно в місцях природних складок і панцитогемопенія. При синдромі TAR спостерігаються більш виражена гіпоплазія променевої кістки і укорочення ліктьової кістки з обов’язковим збереженням I пальця, рання маніфестація гематологічних проявів (у першому півріччі життя), ніж при панцитопенії Фанконі. При TAR-синдромі відзначається се-

лективне зниження вмісту тромбоцитів, а при синдромі Фанконі тромбоцитопенія розвивається після зниження вмісту еритроцитів і нейтрофільних гранулоцитів. Для TAR-синдрому не характерна внутрішньоутробна затримка фізичного розвитку. Дані синдроми успадковуються за автосомно-рецесивним типом (В.И. Калиничева, 1983; С.И. Козлова и соавт., 1987; A. Glanz, F.C. Fraser, 1982).

Гіпоплазія пальців характерна також для синдромів Бартсокаса-Папаса, підколінного птеригіуму (гл. 1.1.1.3.3.4).

1.1.1.3.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями та арахнодактилією

Арахнодактилія у дітей з пренатальною затримкою зростання довжини тіла спостерігається при синдромах Мардена-Уолкера, 6p+, 9q+, 9p-, 18q-, трисомії 22.

Синдром Мардена-Уолкера відрізняється наявністю у хворих природжених контрактур великих суглобів, ступінь вираження яких з часом зменшується (гл. 1.4); синдром 9q+ і трисомії 22 – наявністю дзьобоподібного носа (гл. 1.1.1.3.1.2); синдром 6p+ – перенісся, яке виступає (гл. 1.1.1.3.1.3); синдром 9p- – тригоноцефалії (гл. 1.1.1.3.1.4); синдром 18q- – плоского обличчя з випуклим чолом і маленьким носом (гл. 1.1.1.3.1.9).

Арахнодактилія спостерігається також при синдромах Ашара, церебро-окуло-дигітальному з аміноацидуриєю, трисомії 8 (синдром Варкані), які іноді можуть супроводжуватися гіпоплазією плода. Синдром Ашара характеризується брахіцефалією, гіперрухливістю і (або) контрактурами суглобів і автосомно-домінантним типом спадкування (Л.О. Бадалян та співавт., 1980). При синдромі трисомії 8 відзначаються макроцефалія, доліхостеномелія, контрактури суглобів, глибока борозна між I і II пальцями стоп, можлива аплазія надколінка (Г.И. Лазюк и соавт., 1991).

Церебро-окуло-дигітальний синдром з аміноацидуриєю відрізняється наявністю мозочкової атаксії, підвищеної екскреції гліцину, лейцину, гістидину, тирозину із сечею і автосомно-рецесивним типом спадкування (Л.О. Бадалян та співавт., 1980).

1.1.1.3.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ГІПОПЛАЗІЇ ПЛОДА З ЧЕРЕПНО-ЛИЦЬОВИМИ ДИСМОРФІЯМИ ТА АНОМАЛІЯМИ ШКІРИ

Залежно від характеру аномалій шкіри дані стани можна розділити на захворювання, що проявляються диспластичними порушеннями і (або) патологією кератинізації, телеангіектазіями, порушенням росту волосся, птеригіумами.

1.1.1.3.3.1. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з диспластичними порушеннями (ектодермальною дисплазією) шкіри і (або) патологією кератинізації

Дану групу захворювань представляють синдроми Хатчинсона-Джілфорда, Халлермана-Штрайфа-Франсуа, Секкеля, Ноя-Лаксової-Повишилової, Цинссера-Енгмана-Коула.

Синдроми Хатчинсона-Джілфорда, Халлермана-Штрайфа-Франсуа, Секкеля відрізняються симптомом “птахоголовості” (гл. 1.1.1.3.1.2).

Природжений іхтіоз, гіпоплазія плода, виражена мікроцефалія, грубі риси обличчя, набряк підшкірної жирової клітковини дозволяють виділити хворих із синдромом Ноя-Лаксової-Повишилової (гл. 1.1.1.3.1.5).

Ектодермальна дисплазія у хлопчиків із внутрішньоутробною затримкою розвитку є типовою ознакою синдрому Цинссера-Енгмана-Коула (природженого дискератозу). Для даного синдрому характерні плямиста гіперпігментація, гіперкератоз, гіпергідроз долонь, стоп, дистрофія нігтів, тонке рідке волосся, панцитопенія. Однак його остаточна діагностика можлива не раніше дошкільного віку хворого, у зв'язку з пізнім проявом повного симптомокомплексу захворювання. Тип спадкування синдрому – рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою (A. Gutman et al., 1978).

1.1.1.3.3.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з телеангіектазіями

Гіпоплазія плода в поєднанні з вираженими телеангіектазіями характерна для синдрому Блума, але може спостерігатися й при інших захворюваннях, що виявляються пойкилодермією, зокрема, при синдромі Ротмунда-Томпсона (гл. 1.1.2.2.2.3). Відмітними рисами синдрому Блума є своєрідні черепно-лицьові дисморфії (мікро-, доліхоцефалія, вузький лицьовий скелет, масивний ніс, гіпоплазія виличних кісток); світлочутлива телеангіектатична еритема у вигляді метелика на шкірних покривах щік, високий тембр голосу, часті респіраторні захворювання і збільшене число обмінів між сестриними хроматидами в культурі фібробластів і лімфоцитів. Синдром Блума успадковується автосомно-рецесивно (F. Shabtai et al., 1988; J. German, H. Takebe, 1989).

Телеангіектазії також є високо діагностичною ознакою синдрому атаксії-телеангіектазії (синдромів Луї-Бар, Бодер-Седжвіка). Однак затримка зростання довжини тіла при даному синдромі спостерігається в постнатальному періоді життя хворого (гл. 1.1.2.2.3).

1.1.1.3.3.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з порушеннями росту волосся

Порушення росту волосся можуть бути представлені у вигляді гіпо- і гіпертрихозу.

Симптомокомплекс гіпоплазії плода і гіпотрихозу патогномічний для синдромів, що проявляються ектодермальною дисплазією (гл. 1.1.1.3.3.1), синдромів Коффіна-Сіріса, Дубовітца, 1q-, 18p- (синдрому де Груші).

Синдром Коффіна-Сіріса відрізняється гіпотрихозом волосистої частини голови в поєднанні із загальним гіпертрихозом і наявністю грубих рис обличчя (гл. 1.1.1.3.1.5).

У хворих із синдромом Дубовітца виявляються прогресуюча мікроцефалія і розумова відсталість. Характерні скошене чоло, телекант, короткі очні щілини, птоз із блефарофімозом, гіпоплазія надбрівних дуг, широкий ніс, високе піднебіння, мікрогнатія, диспластичні вушні раковини, синдактилія II і III пальців стоп, екземоподібне ураження шкіри, переважно на обличчі та згинальних поверхнях кінцівок, низький тембр голосу. У зв'язку з частими диспептичними розладами, у них відзначається виражений дефіцит маси тіла. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом.

Алкогольна фетопатія, що має деякі схожі клінічні риси із синдромом Дубовітца, відрізняється від останнього даними анамнезу, відсутністю екземоподібних змін шкіри, високою частотою вад серця і характером дермогліфічних показників – у дівчаток суттєво підвищена частота ульнарних і радіальних петель і знижений відсоток завитків, у хлопчиків спостерігається зворотне співвідношення петель і завитків (В.А. Таболин, Г.А. Урывчиков, 1986; И.П. Кукушкина и соавт., 1991; G.H. Qazi et al., 1980; W. Kuster, F. Majewski, 1986; R.M. Winter, 1986; I. Kondo et al., 1987).

Для синдромів 1q- (делеції проксимального сегмента), 18p- характерні деякі подібні прояви: короткі пальці зі звуженими кінцевими фалангами, пахвинні і пупкова грижі, гіпоплазія зовнішніх статевих органів. Синдром 1q- відрізняється наявністю у хворих хейлогнатопалатосхизис, вад серця і нирок (K. Taysi et al., 1982; M.C. Silengo et al., 1984; G.P. Garani et al., 1988).

Для синдрому 18p- високо діагностичними ознаками є вогнищева або тотальна алопеція і вади розвитку мозку ариненцефалітичної серії: від циклопії до ариненцефалії (вади розвитку інших органів і систем не характерні для синдрому 18p-). У хворих із синдромом 18p- спостерігаються округле обличчя, гіпертелоризм очних яблук з горизонтальним розрізом очних щілин, епікант, коротка, яка виступає вперед, у вигляді "поліцейського кашкета" верхня губа, великі випнуті вушні раковини і виражена гіпотонія скелетних м'язів (Г.И. Лазюк и соавт., 1991; E. Caruso et al., 1985).

Гіпертрихоз у хворих із внутрішньоутробною затримкою розвитку в поєднанні з черепно-лицьовими дисморфіями і відставанням психомоторного розвитку часто зустрічається при синдромах Корнелії де Ланге (Брахмана де Ланге), Коффіна-Сіріса, лепречаунізмі, Рубінштейна-Тейбі, Нунан, Блума, Менде, 1q+, 3q+, 9p+, 17p+.

Диференціальна діагностика більшості з них не викликає утруднень. Так, поєднання грубих, гротескних рис обличчя зі збільшенням молочних залоз,

гіпертрофією клітора у дівчаток або статевого члена у хлопчиків і гіперінсулінізму свідчить про лепречаунізм, а поєднання з гіпоплазією дистальних фаланг переважно V пальців – про синдром Коффіна-Сіріса (гл. 1.1.1.3.1.5).

При синдромі розумової відсталості з гіпертрихозом і мовним недорозвиненням риси обличчя хворих дещо нагадують фенотипові прояви синдрому Коффіна-Сіріса, але на відміну від останнього виявляються широкі кінцеві фаланги і не характерні пре- і постнатальна затримка фізичного розвитку, гіпоплазія дистальних фаланг пальців і надколінка (С.Г. Мариничева, В.И. Гаврилов, 1988).

Гіпоплазія дистальних фаланг пальців у поєднанні з енофтальмом, м'ясистим кінчиком носа, великими вушними раковинами специфічні для синдрому 9p+ (гл. 1.1.1.3.2.2); своєрідне обличчя – “обличчя усміхненої людини” – і розширення дистальних фаланг I пальців характерні для синдрому Рубінштейна-Тейбі (гл. 1.1.1.3.1.2); наявність крилоподібних складок – для синдрому Нунан (гл. 1.1.1.3.3.4.), світлочутливої телеангіектазії – для синдрому Блума (див. гл.1.1.1.3.3.2) , плоского обличчя й альбінізму – для синдрому Менде (гл. 1.1.1.3.1.6), макроцефалії й синдактилії – для синдрому 1q+ (гл. 1.1.1.3.1.1).

Симптомокомплекс черепно-лицьових дисморфій – брахіцефалії, скошеного чола, утисненого перенісся, короткого піднятого носа з відкритими вперед ніздрями, синофризу, довгих вій, високого піднебіння і (або) розколини піднебіння і верхньої губи, довгого фільтра, мікрогенії у поєднанні з короткою шиєю, клінодактилією мізинців – дозволяє виділити з даного ряду синдроми Корнелії де Ланге і 3q+. Для синдрому Корнелії де Ланге характерні антимонголоїдний розріз очних щілин, загорнена всередину верхня губа, висока частота атрезії хоан, брахідактилія, особливо виражена у 11 пальця, контрактури ліктьових суглобів, можливі прояви олігодактилії, фокомелії, вади розвитку травного тракту, головного мозку, іноді серця, нирок, очей.

При синдромі 3q+ відзначаються монголоїдний розріз очних щілин, гіперплазія верхньої щелепи, відсутність мочок вушних раковин, флексорне положення пальців кистей, дуже висока частота уражень очей у вигляді глаукоми і вад розвитку серця, нирок, мозку, травного тракту. При синдромі Корнелії де Ланге патологія травного тракту, в основному, представлена у вигляді порушень поворотів кишечника, а при синдромі 3q+ разом з цим спостерігаються стеноз і ектопія ануса, атрезія дванадцятипалої кишки. Тип спадкування синдрому Корнелії де Ланге, імовірно, – автосомно-домінантний, синдром 3q+ виявляється спорадично (P.P. Hawley et al., 1985; J.M. Opitz, 1985; L. Garcia-Esquivel et al., 1987; S. Stengel-Rutkowski et al., 1987; G. Filippi, 1989; L.K. Robinson, 1989; R. Pankau et al., 1990).

Деякі автори зв'язують синдром Корнелії де Ланге з порушеннями 9 і 4 пар хромосом (K. A. Babu et al., 1985; J. H. Hersh et al., 1985).

Синдром 17p+ характеризується наявністю у хворих антимонолоїдного розрізу очних щілин, широкої спинки носа, мікрогнатії, мікростомії, великих вушних раковин, що мають спрощений малюнок, відставлених I пальців кистей, високої частоти аномалій розвитку переднього відділу очей. Серед уражень внутрішніх органів характерними вважають тільки вади розвитку серця (Г.И. Лазюк и соавт., 1991).

Синофриз, іноді у поєднанні з гіпертрихозом чола спостерігається також при синдромах 4p+ (гл. 1.1.1.3.1.3), 14q-. При синдромі 14q-, як і при синдромі 4p+, відмічається "кругле обличчя", короткий бульбоподібний ніс, але зі сплющеною спинкою і на відміну від синдрому 4p+ не характерний прогнатизм. Крім того, у хворих із синдромом 14q- визначається низький рівень концентрації α -антитрипсину (J. Yamamoto et al., 1986).

Слід відзначити, що гіпертрихоз, який спостерігається від народження, може бути проявом синдрому природженого універсального гіпертрихозу, що має автосомно-домінантний тип спадкування.

Ізольований надмірний ріст волосся, брів, вій у поєднанні з пігментною дегенерацією сітківки та олігофренією свідчить про синдром Олівера-Мак-Фарлайна (J.R. Sampson et al., 1989).

1.1.1.3.3.4. Диференціальна діагностика при поєднанні гіоплазії плода із птеригіумами

Диференціальну діагностику захворювань, однією з головних ознак яких є птеригіуми, доцільно проводити залежно від кількості і локалізації останніх (множинні, шийні, аксиллярні, ліктьові, підколінні); (схема 11).

Множинні птеригіуми будь-якої локалізації в поєднанні з гіоплазією легені (летальні форми) спостерігаються при синдромах Жіллена-Прайс-Девіс, Чена ван Регемортера, Чена-Мартіна, Ноя-Лаксової-Повишилової.

Синдром Чена ван Регемортера відрізняється наявністю у хворих синостозів довгих трубчастих кісток кінцівок; синдром Чена-Мартіна – синостозів довгих трубчастих кісток верхніх кінцівок і зрощенням остистих відростків хребців, які не зустрічаються при синдромах Жіллена-Прайс-Девіс і Ноя-Лаксової-Повишилової.

У хворих із синдромом Жіллена-Прайс-Девіс виявляються маленький сплющений ніс, епікант, часто ізольована розколина піднебіння, вузька грудна клітка, камптодактилія, ознаки лімфонабряку (гідропс, асцит, плевральний випіт, набряк скальпа). На відміну від синдрому Жіллена-Прайс-Девіс, при синдромі Ноя-Лаксової-Повишилової спостерігаються більш виражені пренатальна гіоплазія, мікроцефалія і генералізований набряк жирової підшкірної клітковини, іхтіоз.

Поєднання гіоплазії плода з множинними птеригіумами, гіоплазією легені, черепно-лицьовими дисморфіями (коротким носом, гіоплазією його крил, мікрогнатією, розколиною піднебіння), підвищеною еластичністю

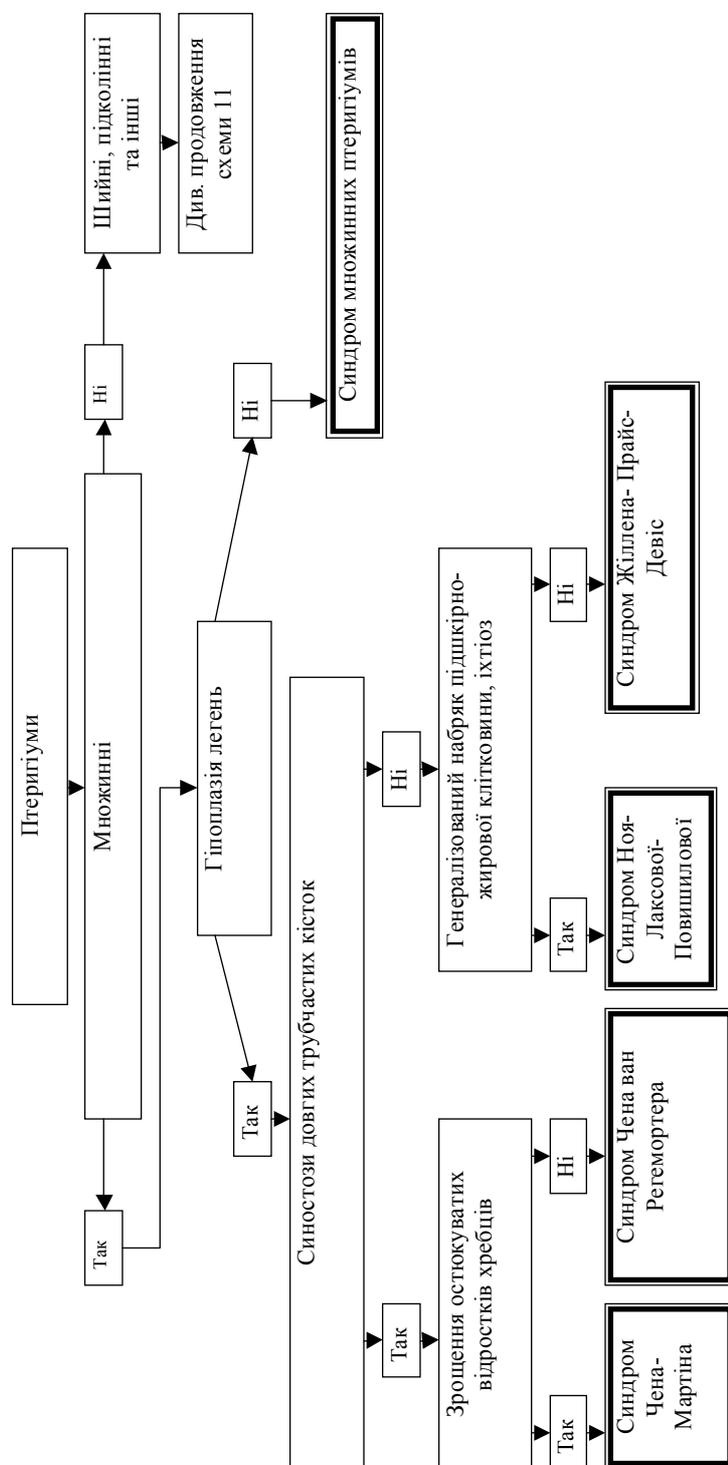
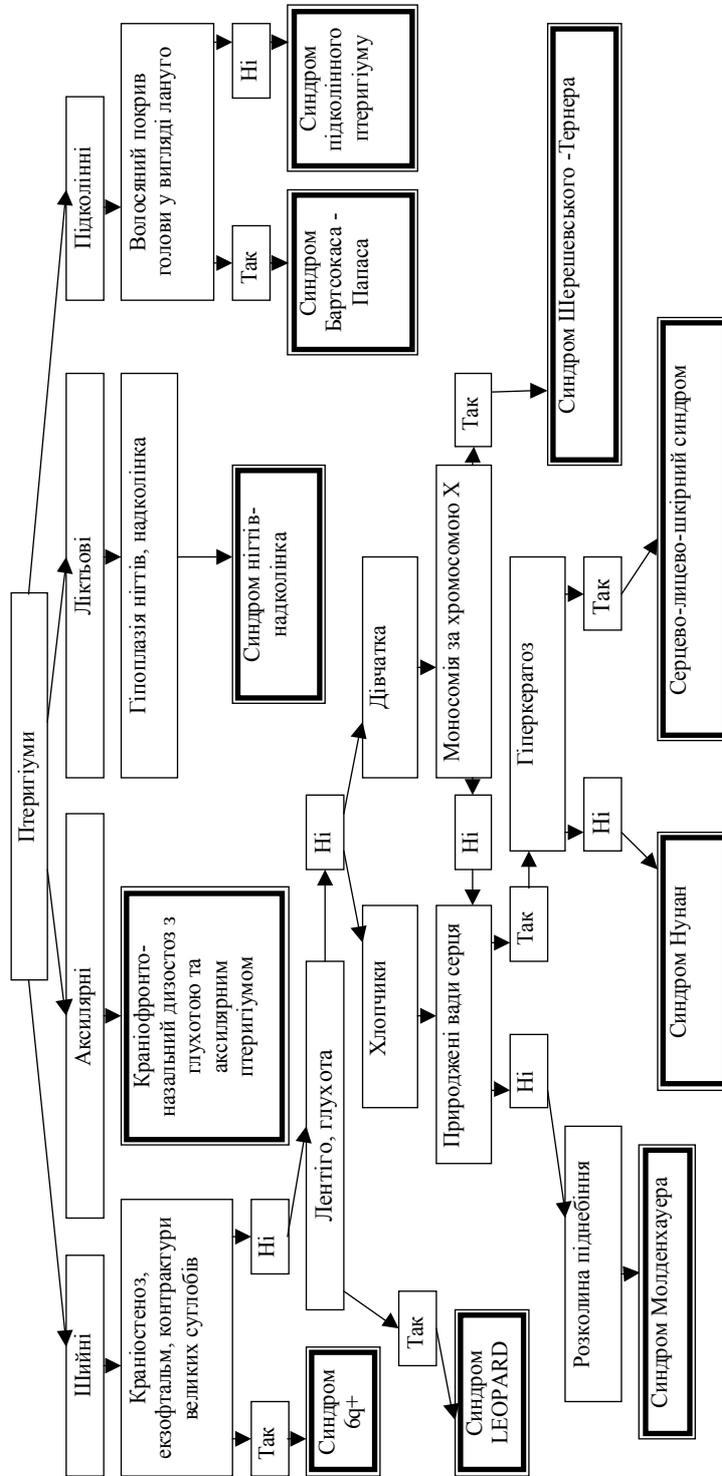


Схема 11. Алгоритм диференціальної діагностики при гіпоплазії плода, яка супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями та птеригіумами.

Продовження схеми 11.



шкіри, множинними кістами на бічних поверхнях шиї, слабкістю сухожиль, гіпоспадією, зменшенням міжхребцевих проміжків вважають самостійним синдромом. Усі перераховані синдроми успадковуються за автосомно-рецесивним типом.

У тих випадках, коли відсутня гіпоплазія легені, множинні птеригіуми у поєднанні з черепно-лицьовими дисморфіями (антимонголоїдним розрізом очних щілин, гіпертелоризмом очних яблук, періорбітальною набряккістю, мікрогенією) і аномаліями опорно-рухової системи (контрактурами міжфалангових суглобів, камптодактилією, сколіозом) свідчать про синдром множинних птеригіумів. Останній успадковується за автосомно-рецесивним типом. При автосомно-домінантному типі спадкування множинних птеригіумів можливі прояви двох синдромів, один із яких за фенотиповими ознаками близький до синдрому множинних птеригіумів, а при іншому відзначають олігофренію, тригоноцефалію, плоске обличчя, гіпоплазію статевих органів (Г.И. Лазюк и соавт., 1991; V.B. Penchaszadeh, B. Salszberg, 1981; J.G. Hall et al., 1982; J.G. Hall, 1984; E.M. Thompson et al., 1987; N.G. Hartwig et al., 1989)

Птеригіуми шиї – характерна ознака наступних синдромів: Шерешевського-Тернера, Нунан, серцево-лицево-шкірного (синдрому Рейнальдса), Молденхауера, LEOPARD, 6q+. Фенотипово прояви синдромів Шерешевського-Тернера, Нунан, Молденхауера, серцево-лицево-шкірного досить подібні один до одного. При даних синдромах спостерігаються своєрідні черепно-лицьові дисморфії: “трикутне” обличчя, антимонголоїдний розріз очних щілин, гіпертелоризм очних яблук, широке перенісся, мікрогнатія, опущені кути рота. Відзначаються також низький рівень росту волосся, коротка шия, широка грудна клітка з гіпоплазованими і широко розставленими сосками, висока частота деформації грудної клітки, сколіозу, кіфозу, genu valgum, клінодактилії V пальця. Характерні лімфатичний набряк кистей і стоп у період новонародженості, пігментні аномалії шкіри, вади розвитку серцево-судинної системи, гіпоплазія та аномалії розвитку статевих органів.

При загальному огляді синдром LEOPARD відрізняється наявністю у хворих масивного підборіддя, гіперпігментації шкіри у вигляді лентіго, що спостерігаються від народження або з'являються у перші місяці життя, і глухоти. Ураження серця у них представлено у вигляді гіпертрофічної міокардіопатії і (або) вад. Найчастішою вадою серця є стеноз легеневої артерії. Практично у всіх хворих із синдромом LEOPARD реєструється порушення проведення збудження по провідній системі серця. Тип спадкування синдрому – автосомно-домінантний з високою пенетрантністю (Д.Н. Бочкова та співавт., 1982; V.S. Dundar et al., 1981; H.M. M. Mender, J.M. Opitz, 1985).

На відміну від синдрому LEOPARD, при синдромах Шерешевського-Тернера, Нунан відмічаються гіпоплазія нижньої щелепи, розвиток плямистої

гіперпігментації шкіри кавово-молочного кольору після 4-літнього віку хворого. Синдром Шерешевського-Тернера зустрічається тільки у дівчаток, а прояви синдромів Нунан і Молденхауера не залежать від статі. Відсутність тілець Барра в ядрах букального епітелію є достатнім критерієм для попередньої діагностики синдрому Шерешевського-Тернера. Однак остаточний діагноз встановлюється на підставі даних каріотипування, що свідчать про повну або часткову моносомію X. Існують також клінічні відмінності даних синдромів. Так, при синдромі Шерешевського-Тернера швидкість зростання довжини тіла уповільнена до 2-х і після 11 років. На відміну від інших захворювань даної групи спостерігаються крилоподібні лопатки, густе жорстке волосся, своєрідна форма нігтьових пластинок і навколишніх м'яких тканин, що нагадує совок, висока частота отитів, які мають тенденцію до хронізації. Вади серцево-судинної системи виявляються найчастіше у вигляді стенозу аорти. Характерні рентгенологічні симптоми: Арчібальда (укорочення IV метакарпальної кістки), Козович (зменшення карпального кута), високодіагностичний симптом – підвищення прозорості карпальних кісток; і дерматогліфічні ознаки: дистальне розміщення осьового трирадіуса, збільшення гребінцевого і a-b рахунка; висока частота S-подібного візерунка на гіпотенарі. Патогномонічним симптомом захворювання вважають агенезію гонад (Е.Ф. Давыденко и соавт., 1973; Л.Т. Джафаров та співавт., 1984; Т.А. Кулакова, 1985; О.В. Фофанова, 1986; Е.А. Беникова та співавт., 1993; С. Pavia et al., 1981; М.В. Ranke et al., 1983; В.Р. Leheup et al., 1988; Syben V.P., 1995).

При синдромі Нунан спостерігаються постійна низька швидкість поздовжнього росту, оліго-, мікродонтія або надкомплектні зуби, щитоподібна грудна клітка, вальгусна деформація ліктьових і колінних суглобів, світле кучеряве густе волосся, можливі прояви гіперрозтяжності шкіри, патологія очей у вигляді екзофтальму, кератоконуса, міопії тощо. Вади розвитку серцево-судинної системи найчастіше представлені стенозом легеневої артерії. Відзначаються недостатність VIII і (або) XI фактора зсідання крові, схильність до злоякісної гіпертермії, неспецифічні зміни дерматогліфічного малюнка.

Синдром Шерешевського-Тернера виявляється спорадично, а синдром Нунан успадковується за автосомно-домінантним типом (В.А. Романенко та співавт., 1990; W.J. Duncan et al., 1981; G. Togliatto et al., 1984; J.E. Allason, 1985; Н.М. М. Mendez, J.M. Opitz, 1985).

При наявності у дітей розколини піднебіння, камптодактилії і відсутності природженої вади серця найбільш імовірний синдром Молденхауера, який успадковується за автосомно-домінантним або доміантним, зчепленим з X-хромосою, типом.

Поєднання фенотипу синдрому Нунан і нейрофіброматозу вважають самостійним синдромом (J.E. Allason et al., 1985; Н.М. М. Mendez, 1985).

Серцево-лицево-шкірний синдром відрізняється від синдромів Нунан і Молденхауера наявністю у хворих вираженої гіоплазії виличних дуг, гіпер-

кератозу шкіри в ділянці розгинальних поверхонь верхніх і нижніх кінцівок (G. Sorge et al., 1989).

При наявності макроцефалії, птозу повік у хворих чоловічої статі з птеригіумами шиї необхідно виключити синдром Аарскога, для якого специфічне поєднання даних ознак із шальоподібною калиткою (див. гл. 1.1.2.2.1.1.1.).

Для синдрому 6q+ також характерний антимонголоїдний розріз очних щілин, гіпертелоризм очних яблук, сосків, високе піднебіння і (або) розколина, опущені кути рота, коротка шия, клінодактилія V пальця, гіпоплазія статевих органів. На відміну від інших синдромів цієї групи, спостерігаються краніостеноз, підійняті ніздрі, екзофтальм, довгий фільтр, гіпоплазія пальців, контрактури великих суглобів (И.В. Бутомо и соавт., 1987; T.R. Chase et al., 1983). Крилоподібні складки шиї можуть виявлятися й при інших синдромах – церебро-кістково-мандибулярному (гл. 1.1.1.3.1.8), 3q+ (гл. 1.1.1.3.3.3), 6p+ (гл. 1.1.1.3.1.3).

Аксилярний птеригіум – характерна ознака синдрому краніо-фронтально-назального дизостозу з глухотою та аксилярним птеригіумом. Однак затримка зростання довжини тіла при даному синдромі відзначається з другого півріччя життя (гл. 1.1.2.2.1.2.3).

Ліктьовий птеригіум зустрічається при синдромі нігтів-надколінка (оніхоостеодисплазії), що має автосомно-домінантний тип спадкування. Патогномонічними ознаками даного синдрому є вузькі, гіпопластичні нігті, які розшаровуються, переважно I, II і III пальців, гіпоплазія надколінної чашечки (С.И. Козлова и соавт., 1987).

Ізольований підколінний птеригіум – високо діагностична ознака синдромів підколінного птеригіуму і Бартсокаса-Папаса. Фенотипово дані синдроми зближує висока частота розколини піднебіння, верхньої губи, гіпоплазії статевих органів. При обох синдромах, але частіше при синдромі Бартсокаса-Папаса, відмічаються анкілоблефарон, зрощення між яснами, гіпоплазія і синдактилія пальців. Для синдрому Бартсокаса-Папаса постійним симптомом є аплазія I пальця кистей у поєднанні з полісиндактилією всіх пальців кистей і стоп, а при синдромі підколінного птеригіуму гіпоплазія пальців поєднується із полісиндактилією II–III або II–IV пальців. На відміну від синдрому підколінного птеригіуму при синдромі Бартсокаса-Папаса волосяний покрив голови представлений у вигляді лануго. Синдром підколінного птеригіуму успадковується за автосомно-домінантним, а синдром Бартсокаса-Папаса – автосомно-рецесивним типами (Г.И. Лазюк и соавт., 1991; U.G. Froster-Iskenius, 1990).

При неможливості встановити діагноз у хворих із пренатальною затримкою зростання довжини тіла на підставі клінічних, генеалогічних даних і результатів каріотипування припустиме формулювання “примордіальний нанізм”.

1.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОСТНАТАЛЬНІЙ ПРОПОРЦІЙНІЙ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА

1.1.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ ПОСТНАТАЛЬНІЙ ПРОПОРЦІЙНІЙ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА

Ізольована або із олігосимптоматичним супроводженням постнатальна пропорційна затримка росту може бути проявом досить різноманітних захворювань, ключовими критеріями диференціальної діагностики яких є спадкова обтяженість, характер зміни швидкості зростання довжини тіла, вік, при якому затримка росту набула діагностичної значущості, співвідношення метричного і кісткового віку (E. Seidler, 1982; A.A. Green, J.A. Macfarlane, 1983; F.De Luca et al., 1983; A. Prader, 1986; A.K. C. Leung, 1987; U. Knoор, W. Weltersback, 1989).

Швидкість затримки зростання довжини тіла визначає перший етап диференціальної діагностики цих захворювань (схема 12).

Найчастіше пропорційна постнатальна затримка росту має сімейний, конституціональний характер. Спадкова обтяженість, відповідність довжини тіла хворого прогнозованій величині згідно із зростом батьків, лінійний характер відставання росту, відповідність метричного і кісткового віку і відсутність інших патологічних симптомів, – достатня умова для підтвердження даного припущення.

Різка зупинка зростання довжини тіла навіть при відсутності неврологічної симптоматики вимагає виключення пухлинних процесів головного мозку. При наявності клініко-рентгенологічних ознак об'ємного процесу головного мозку (в ділянці гіпофіза) необхідно пам'ятати про можливість пухлинної форми гіпотиреозу, перебіг якого може не супроводжуватися іншими вираженими ознаками захворювання (П.Н. Боднар та співавт., 1986).

Затримка зростання довжини тіла, що діагностується на першому році життя, у поєднанні з вираженим відставанням процесу осифікації кісток є характерним проявом природженого гіпотиреозу і пангіпопітуїтаризму. Зважаючи на те, що при гіпотиреозі спостерігаються прогресуюче відставання розумового розвитку, поступове огрубіння рис обличчя, диференціальна діагностика станів, що виявляються гіпотиреозом, розглянута в главі 1.1.2.2.

Поступове пропорційне відставання росту, яке розпізнається з 2-4-літнього віку, є однією із симптоматичних ознак абсолютної або відносної недостатності соматотропіну. Залежно від стану процесів продукції соматотропіну розрізняють захворювання, зумовлені дефіцитом або неефектив-

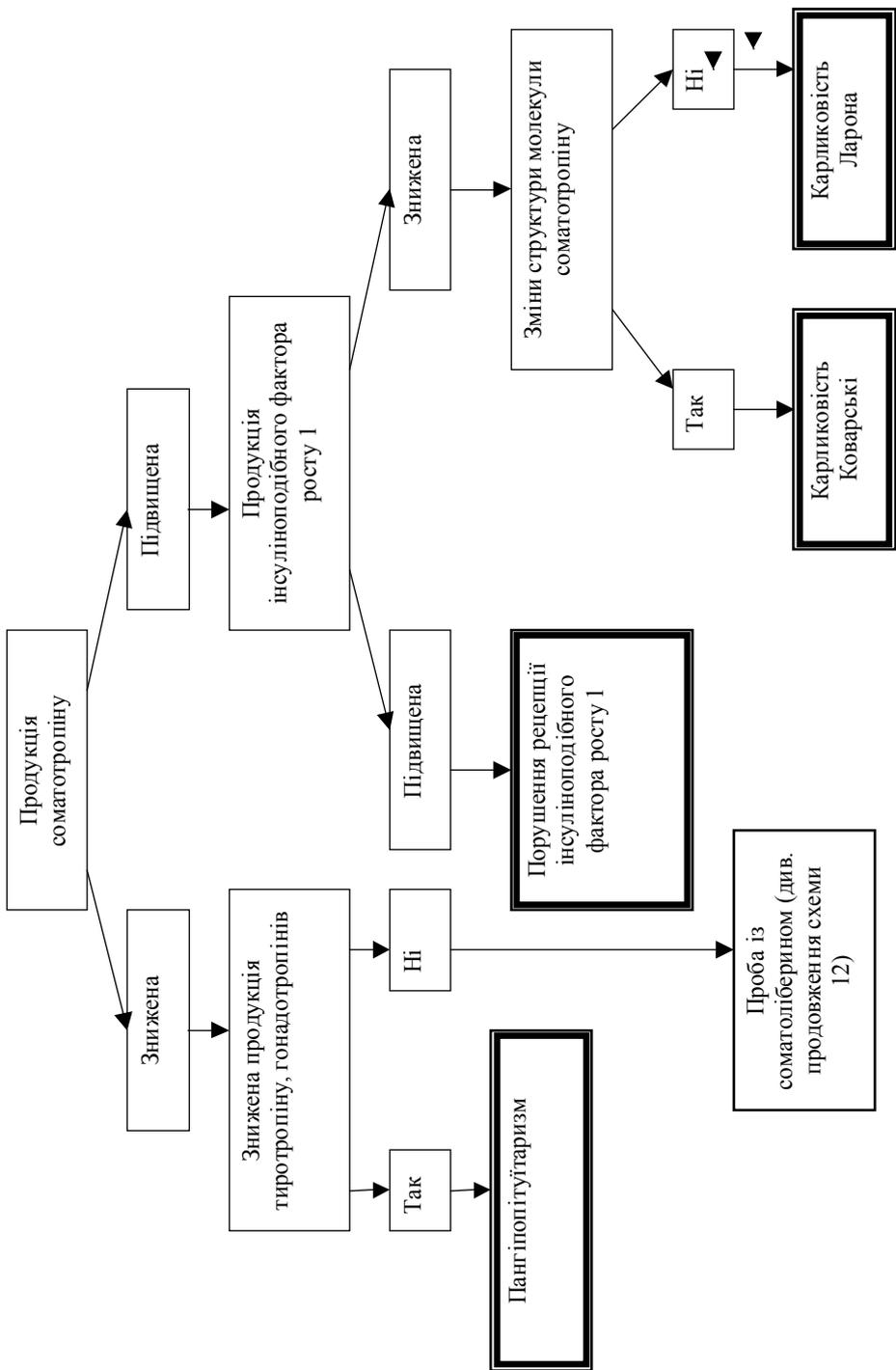
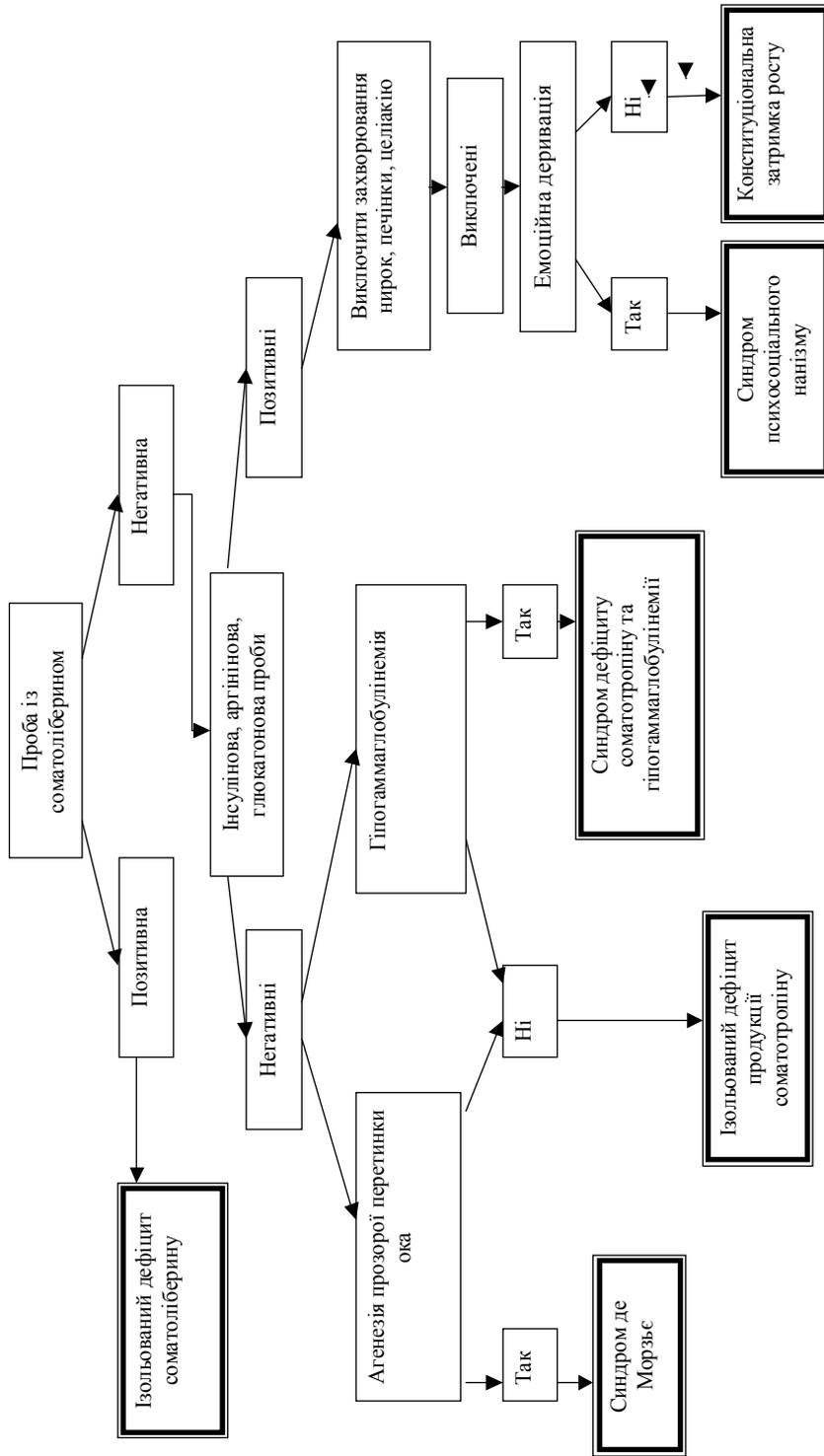


Схема 12. Алгоритм диференціальної діагностики при ізольованому постнатальному пропорційному нанізмі.



ністю його дії. Стан процесів продукції соматотропіну визначається за рівнем концентрації базального соматотропіну в сироватці крові й характером відповідної реакції на різні її стимулятори. Недостатність секреції соматотропіну характеризується низьким рівнем його вмісту в сироватці крові і відповідним зниженням продукції на інсулінову гіпоглікемію. Наявність соматотропної недостатності рекомендують підтвердити результатами аргінінової або глюкагонової проби (М.И. Балаболкин, 1989; С.А. Бутрова, 1990).

Селективна недостатність продукції соматотропіну є основною діагностичною ознакою синдромів селективного дефіциту соматоліберину, ізольованого дефіциту соматотропіну, дефіциту соматотропіну і гіпогаммаглобулінемії, синдрому де Морзье. Топічна діагностика порушення соматотропної продукції здійснюється за допомогою соматоліберинової проби. Підвищення вмісту соматотропіну в сироватці крові після введення екзогенного соматоліберину патогномонічне для синдрому селективного дефіциту соматоліберину. Тип спадкування даного синдрому – автосомно-рецесивний. Відсутність відповідної реакції на введення соматоліберину вірогідно свідчить про первинну недостатність продукції соматотропіну (С.А. Бутрова, 1990).

Синдром ізольованого дефіциту соматотропіну відрізняється від синдрому дефіциту соматотропіну і гіпогаммаглобулінемії та синдрому де Морзье відсутністю супровідної патології. Розрізняють два генетичних варіанти синдрому ізольованої недостатності соматотропіну: тип А – з автосомно-рецесивним і тип В – з автосомно-домінантним типом спадкування.

У хворих із синдромом ізольованого дефіциту соматотропіну типу А спостерігаються “лялькове” обличчя за рахунок маленького носа, невеликих розмірів нижньої щелепи; затримка прорізування зубів; геродермія, найбільш виражена в ділянці обличчя; помірне ожиріння з переважним відкладенням жиру на тулубі, у зв’язку з чим кінцівки здаються непропорційно тонкими; акромікрія; високий тембр голосу. З перших місяців життя відзначаються періоди гіпоглікемії. Гіпоглікемічні напади спостерігаються до 5 – 8-літнього віку.

Хворі із синдромом ізольованого дефіциту соматотропіну типу В клінічно відрізняються відсутністю “лялькового” обличчя, геродермії, високого тембру голосу. При ізольованому дефіциті соматотропіну В типу не спостерігається нападів гіпоглікемії. Тип А характеризується низьким рівнем концентрації інсуліну в сироватці крові і відсутністю її відповідної реакції на введення глюкози й аргініну, а тип В – підвищеним вмістом інсуліну в сироватці крові і надмірною відповідною продукцією інсуліну на введення глюкози й аргініну. Чутливість до соматотропіну збережена тільки при синдромі ізольованого дефіциту соматотропіну типу А (Н.А. Зарубина, 1975; Е.А. Беникова, Т.Г. Курбанов, 1976; Е.А. Беникова и соавт., 1993; Т. Frazier et al., 1982).

“Лялькове” обличчя, відставання в рості, гіпоглікемічні напади відмічаються також при глікогенозі I типу.

Поєднання селективного дефіциту соматотропіну з відсутністю прозорої перегородки ока і гіоплазією зорових нервів свідчить про синдром де Морзьє (J.A. O'Dwyer et al., 1980; S.L. Blethen, V.V. Welden, 1985; C.E. Hanna et al., 1989). Селективна недостатність соматотропіну і гіпогаммаглобулінемія являють собою самостійний синдром з рецесивним, X-зчепленим типом спадкування (T. Frasier et al., 1980).

Зниження продукції соматотропіну відзначається також при психо-соціальній формі нанізму, відмітними рисами якої є несприятливе психо-соціальне оточення пацієнта, наявність у хворого емоційної депривації, елементів аутизму, автоагресії, порушення сну тощо; оборотність виниклих змін і відсутність спадкової обтяженості (A. Roithmaer et al., 1985; F.B. Omar et al., 1986; G.L. Spadini et al., 1988). При нормальному або високому рівні продукції соматотропіну виражена затримка росту може бути зумовлена відсутністю функціональної активності соматотропіну внаслідок синтезу аномальних молекул гормону, (карликовість Коварські); недостатністю соматомединів (синдром дефіциту інсуліноподібного фактора росту 1); порушенням чутливості рецепторів до соматотропіну (синдром Ларона) (D.Le Roit et al., 2001).

Карликовість Коварські, в основі якої лежить мутація гена гормону росту, що зумовлює синтез аномальних молекул гормону, які не мають гормональної активності, відрізняється від інших спадкових синдромів даної групи чутливістю до терапії екзогенним соматотропіном. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (Е. А. Беникова та співавт., 1993).

Спадковий дефіцит інсуліноподібного фактора росту 1 може бути встановлений тільки після підтвердження селективної низької продукції інсуліноподібного фактора росту 1 (L.S. Jacobs et al., 1976; A. Carrascosa et al., 1986).

Затримка росту, що виявляється в ранньому дитячому віці і зумовлена дефіцитом соматомединів, може бути однією з ознак глікогенозу I типу (M.A. Dunger et al., 1982). Причиною низького рівня соматомединів вважають також тяжкі соматичні захворювання, зокрема печінки, нирок і безбілкове голодування.

Порушення чутливості рецепторів до дії соматотропіну є кардинальною діагностичною ознакою синдрому Ларона. У хворих з даним синдромом спостерігаються “лялькове” обличчя, дистрофічні зміни зубів, геродермія, рідке волосся, що повільно росте, помірне ожиріння, маленьких розмірів кисті і стопи. Патогномонічними є періоди гіпоглікемії, які виникають спонтанно, висока чутливість до дії інсуліну. Синдром Ларона успадковується за автосомно-рецесивним типом (P.H. Saldanha, S.P. A. Toledo,

1981; A. Ferrandez та співавт., 1985; S. Amselem et al., 1989). При діагностиці синдрому карликовості Ларона необхідно враховувати, що його фенотипові прояви можливі і без зміни рівня концентрації соматомединів у сироватці крові (C. Pintor et al., 1989).

Поєднання клінічних симптомів недостатності соматотропіну з проявами гіпотиреозу, гіпогонадізму, гіпокортицизму, а іноді з ознаками нецукрового діабету свідчить про пангіпопітуїтаризм. Однак у більшості випадків клініка пангіпопітуїтаризму обмежена затримкою росту і статевого дозрівання. Підтвердженням діагнозу є низька продукція гормонів передньої частки гіпофіза. Порушення синтезу гормонів можуть бути зумовлені як безпосереднім ураженням гіпофіза (первинний гіпопітуїтаризм або гіпофізарний нанізм), так й інших структур головного мозку (вторинний гіпопітуїтаризм або церебральний нанізм).

Клінічна диференціальна діагностика гіпофізарного і церебрального нанізму надто утруднена. Найбільш показовими є тести з ліберинами. Ранні прояви гіпопітуїтаризму (до кінця 1-го року життя) можуть бути ознаками аненцефалії, голопрозенцефалії, а- або гіпоплазії гіпофіза, синдрому "empty sella" ("порожнього" турецького сідла), аневризми судин головного мозку, ускладнень асфіксії плода і новонародженого, черепно-мозкової травми, синдрому пангіпопітуїтарної карликовості, який успадковується за автосомно-рецесивним і рецесивним, зчепленим з X-хромосомою типами (М.Б. Кубергер та співавт., 1989; B. Sablayrolles, P. Rochiccioli, 1982; J.A. Wilkinson et al., 1982; C.Di Rocco et al., 1984; M. Maghnic et al., 1990).

Пізні прояви гіпопітуїтаризму можуть бути зумовлені пухлинами (краніофарингіомою, аденомою, гліомою тощо), судинними порушеннями, травмами, запальними захворюваннями головного мозку, саркоїдозом, гістіоцитозом, туберкульозом, сифілісом, гемохроматозом.

Редукована остаточна довжина тіла характерна для захворювань, що супроводжуються передчасним статевим розвитком (гл. 6). Відставання росту в пре- та пубертатний періоди дитинства може бути пов'язане із затримкою статевого розвитку (гл. 9). У низькорослих дівчаток поза залежністю від ступеня вираження фенотипових проявів необхідно виключити синдром Шерешевського-Тернера (гл. 1.1.1.3.3.4).

Зважаючи на те, що затримка росту може бути єдиним клінічно вираженим синдромом при деяких варіантах целіакії, цирозу печінки, аномалій структури нирок, у неясних випадках відставання росту рекомендується дослідження функцій печінки, нирок, проведення біопсії слизової тонкого кишечника (P. Bittner, 1983; E. Sacchiari et al., 1983).

1.1.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОСТНАТАЛЬНІЙ ПРОПОРЦІЙНІЙ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА, ЩО ВИЯВЛЯЄТЬСЯ У ПОЄДНАННІ З ІНШИМИ СИНДРОМАМИ

Диференціальна діагностика пропорційного постнатального нанізму, що має досить виражене семіотичне оточення, залежить від супровідної патології: прогресуючого відставання психомоторного розвитку у поєднанні з поступовим огрубінням рис обличчя, хронічної ниркової недостатності, вторинного альдостеронізму, хронічної гіпоксії, уражень печінки, кишечника, об'ємного процесу головного мозку, множинних аномалій або вад розвитку (гл. 1.1.2.2.1), передчасного старіння (гл. 1.1.2.2.3), уражень або аномалій шкіри (гл. 1.1.2.2.2), порушення зростання маси тіла (гл. 3 і 4), статевого дозрівання (гл. 6 і 9).

Гіпометаболізм, поступове огрубіння рис обличчя, затримка психомоторного розвитку і росту, процесів осифікації кісток, що відзначаються на 1-му році життя, є високоінформативними симптомами природженого гіпотиреозу. Хворі на природжений гіпотиреоз народжуються, як правило, з підвищеною масою тіла. У них значно знижений основний обмін і пригнічені процеси збудження центральної нервової системи: дитина незвичайно спокійна, сонлива, апатична, в'яло ссе, у неї уповільнена реакція на зовнішні подразники, рефлекси знижені (діагностично важливим симптомом вважають подовження часу ахілового рефлексу), знижена больова чутливість. Характерною ознакою природженого гіпотиреозу є збільшена тривалість фізіологічної жовтяниці новонародженого. Спостерігаються трофічні ураження шкіри, які клінічно виявляються у вигляді сухості, гіпотрихозу, ламкості і сухості волосся, його випадання, особливо помітного в ділянці зовнішньої третини брів (симптом Хертога). Шкіра має жовтуватий відтінок за рахунок каротинемії. Розвивається слизовий набряк, що спричинює поступове огрубіння рис обличчя, звуження носових ходів, появу низького хриплого голосу, стридорозного дихання. Звужуються очні щілини, повіки стають набряклими, збільшується язик, що зумовлює постійне відкриття рота. Патогномонічною ознакою природженого гіпотиреозу вважають прогресуюче порушення формування сполучної тканини і осифікації кісток, що виникає у внутрішньоутробному періоді розвитку і клінічно виявляється розходженням прямих м'язів живота, пупковою грижею, збільшеними розмірами тім'ячок голови, пізнім їх закриттям та зарощенням швів, запізнюванням термінів прорізування зубів, відставанням кісткового віку (у новонароджених відсутнє скостеніння дистального епіфіза стегнових і проксимального епіфіза великогомілкових кісток), епіфізарним дисгенезом, відносним укороченням кінцівок. Виражена загальна гіпотонія м'язів. Гіпотонія гладких м'язів і вегетативні розлади визначають схильність до метеоризму та запорів.

Абсолютна або відносна недостатність тироїдних гормонів також спричинює розвиток брадикардії, зниження артеріального тиску і схильність до виникнення гіпотермічних реакцій. Характерна гіпохромна анемія, резистентна до гематогенної терапії (М.А. Жуковский, О.В. Николаев, 1972; М.А. Жуковский и соавт., 1980; А.П. Калинин, Г.И. Измайлов, 1985; Е.А. Холодова, 1987; Г.А. Казарян, В.М. Арутюнян, 1990; И.П. Ларичева и соавт., 1990 Т.И. Родионова, М.Н. Солун, 1991; F. Delande et al., 1984; M. Virtanen, 1988). На відміну від хромосомних захворювань, котрі характеризуються грубими рисами обличчя, сполучнотканинними дисморфіями, і хвороб, що супроводжуються ектодермальними порушеннями, гіпотиреоз має прогресивний перебіг.

Мукополісахаридози, при яких також відзначається прогресивність перебігу, відрізняються диспропорційним нанізмом, зумовленим переважно затримкою зростання довжини тулуба (гл. 1.2.1.2).

Розрізняють первинний, зумовлений порушенням продукції периферичних тироїдних гормонів; вторинний, пов'язаний з недостатністю продукції тиротропіну; третинний, детермінований зниженням продукції тироліберину, і периферичний гіпотиреоз, в основі якого лежить порушення рецепції гормонів щитоподібної залози. На перших етапах диференціальної діагностики ізольованого природженого гіпотиреозу суттєве значення надається результатам досліджень стану продукції тиротропіну, периферичних тироїдних гормонів і візуалізації щитоподібної залози (схема 13). Так, для первинного гіпотиреозу характерні низький рівень гормонів щитоподібної залози та підвищена продукція тиротропіну, для вторинного і третинного – поєднання зниженої продукції як тиротропіну, так і гормонів щитоподібної залози. При порушенні рецепції до периферичних тироїдних гормонів підвищена продукція тиротропіну і гормонів щитоподібної залози. Природжений гіпотиреоз може виявлятися у хворих зі зменшеним, нормальним і поступовим збільшенням об'єму щитоподібної залози.

Первинний гіпотиреоз з різким зменшенням об'єму або відсутністю тканини щитоподібної залози, що виявляється за допомогою ультразвукового дослідження і радіоізотопного сканування із ^{99}Tc або ^{131}I , є патогномічним для дисгенезії щитоподібної залози. Визначення Т3 при низькому вмісті Т4 у сироватці крові побічно свідчить про наявність залишкової тироїдної тканини. Синдром виявляється як спорадично, так і успадковується. Найбільш імовірно, що даний синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом, але описані випадки дисгенезії щитоподібної залози з автосомно-домінантним спадкуванням (М.И. Балаболкин та співавт., 1982; Л.Б. Сапелкина и соавт., 1985; Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Поєднання природженого первинного гіпотиреозу, зумовленого гіпоплазією щитоподібної залози, і генералізованої гіпертрофічної міотонії (збільшення маси переважно м'язів кінцівок, діафрагми, серця, що не суп-

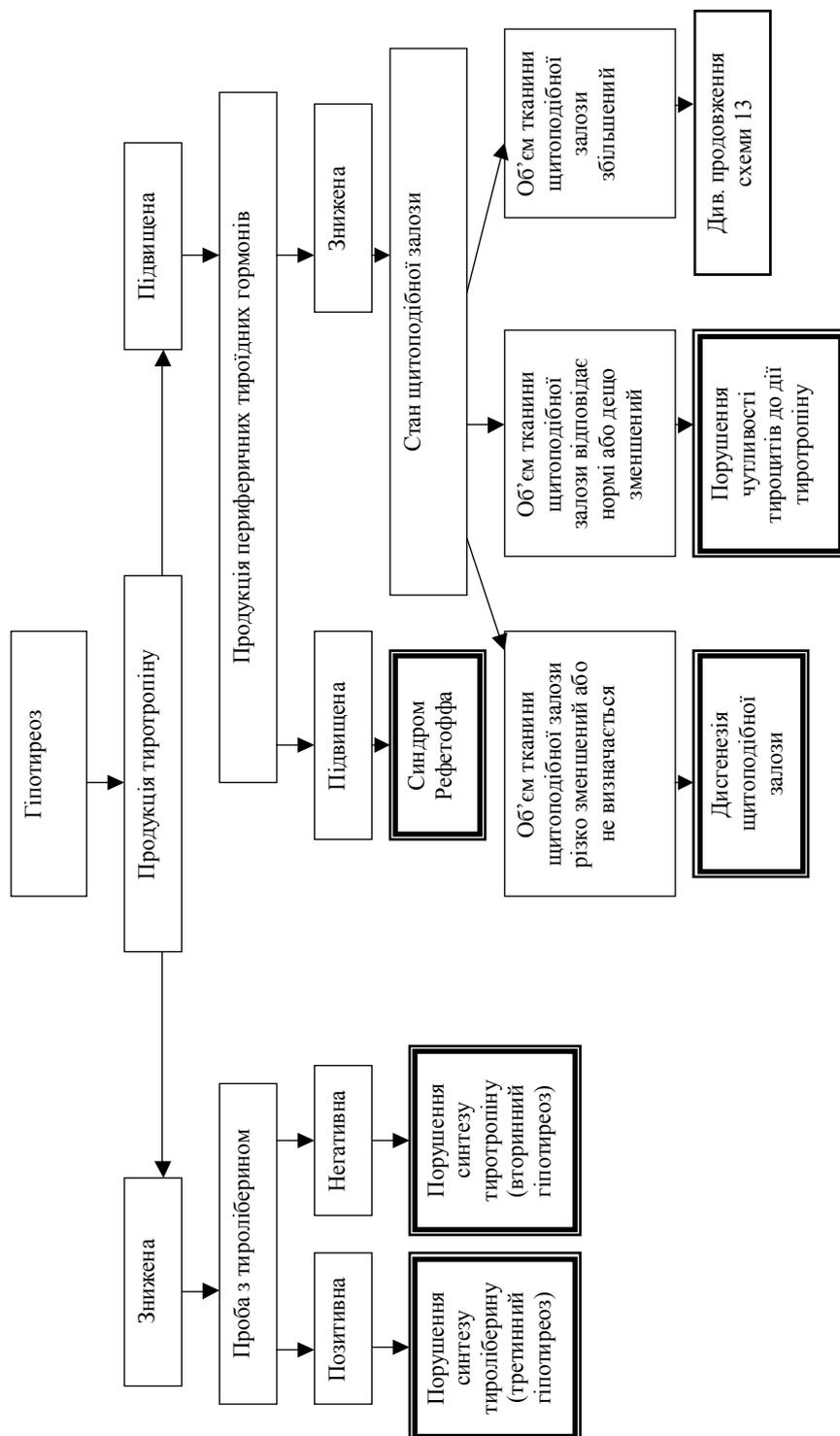
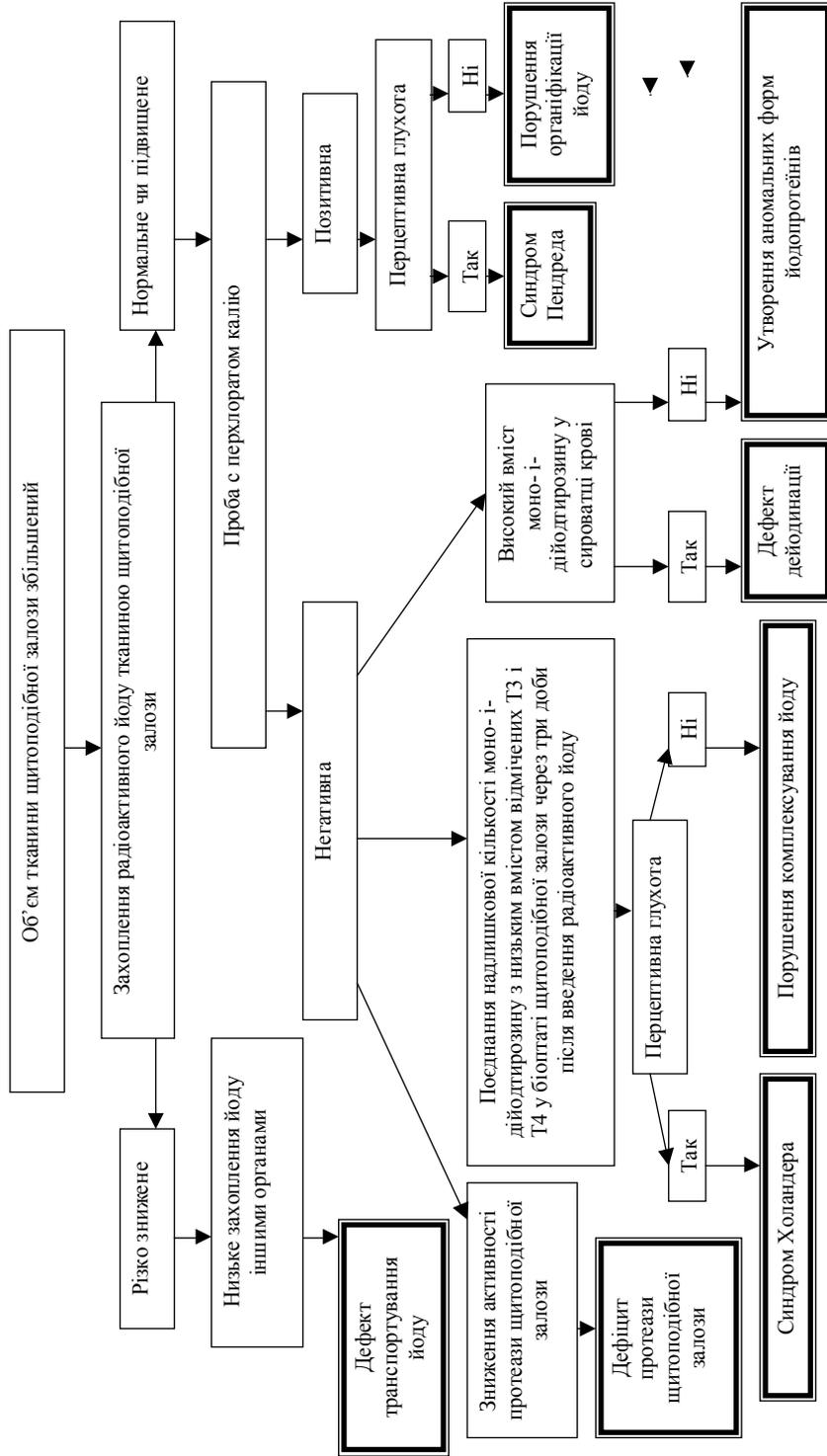


Схема 13. Алгоритм диференціальної діагностики станів, що супроводжуються вродженим гіпотиреозом.



роводжується збільшенням м'язової сили) являє собою синдром Кохера-Дебре-Семелайне, який успадковується за автосомно-рецесивним типом.

Гіпотиреоз часто супроводжує синдроми трисомії 21 (гл. 1.1.1.3.1.6), Шерешевського-Тернера (гл. 1.1.1.3.3.4), Йохансона-Бліззара (гл. 3.3.2.2.2).

Помірне зменшення або збереження нормального об'єму тканини щитоподібної залози при нормальній або дещо зниженій фіксації ізотопу в поєднанні з гіперпродукцією тиротропіну і гіпопродукцією периферичних тироїдних гормонів спостерігається при синдромі нечутливості тироцитів до дії тиротропіну. В основі даного синдрому, цілком імовірно, лежить дефект синтезу рецепторів до тиротропіну або порушення механізмів реалізації збудження останніх. Патогномонічною ознакою синдрому нечутливості до тиротропіну є негативна проба з тиротропіном. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (Г.А. Котова, 1990; J.L. Codaccioni et al., 1980; F.A. Leger et al., 1984).

На відміну від зобогенних форм природженого первинного гіпотиреозу, що перебігають з пізньою маніфестацією гіперплазії щитоподібної залози, при даному синдромі виявляється нормальне або помірно знижене поглинання йоду тканиною щитоподібної залози і нормальний темп його виведення.

Гіпотиреоз, який супроводжується гіперплазією тканини щитоподібної залози (зобогенний гіпотиреоз), може бути спричинений різноманітними порушеннями ферментативних механізмів синтезу, активації периферичних тироїдних гормонів, а також низькою чутливістю тканин до їх дії.

Іноді зоб (зокрема, при дефекті транспорту йоду) необхідно диференціювати з тератомою, що клінічно імітує гіперплазію щитоподібної залози. Відмітними рисами тератоми є асиметрія пухлинного утворення, неоднорідність консистенції (чергування щільних і м'яких ділянок тканини), висока частота кальцифікатів, які діагностуються рентгенологічно (А.Ф. Бухны, А.М. Меликов, 1971; С.В. Пинский и соавт., 1989). При усіх формах зобогенного гіпотиреозу спостерігається посилений синтез тиротропіну.

Інформативними показниками диференціальної діагностики зобогенного гіпотиреозу вважають вміст зв'язаного з білком йоду, характер поглинання щитоподібною залозою і виведення радіоактивного йоду, результат проби з перхлоратом калію. Різде зниження або відсутність захоплення радіоактивного йоду при збереженому захопленні радіоактивного технецію тканиною щитоподібної залози вважають патогномонічним для дефекту транспорту йоду, що завжди супроводжується ранніми і тяжкими клінічними проявами гіпотиреозу і гіперплазії щитоподібної залози. При всіх інших формах первинного зобогенного гіпотиреозу йодонакопичувальна функція щитоподібної залози характеризується високим або нормальним захопленням. Подальший хід диференціальної діагностики визначає результат проби з перхлоратом калію.

Позитивний результат проби з перхлоратом або тіоціанідом калію відрізняє дефект органіфікації і синдром Пендредда. Дані синдроми характеризуються гіпотиреозом, переважно легкого або середнього ступеня тяжкості з розвитком зоба у 5 – 8-літньому віці. Однак при тяжких формах спостерігається повна клінічна експресія захворювання з перших місяців життя.

Синдром Пендредда характеризується поєднанням дефекту органіфікації йоду із природженою перцептивною глухотою, спричиненою атрофією кортієва органа. Дефект органіфікації і синдром Пендредда успадковуються за автосомно-рецесивним типом.

Негативний результат проби з перхлоратом або тіоціанідом калію спостерігається при дефекті комплексування, зниженій активності протеази щитоподібної залози, дефекті дейодинації й утворенні аномальних йодпротеїнів. Для дефекту комплексування і дефіциту протеази щитоподібної залози характерна низька концентрація зв'язаного з білком йоду в сироватці крові. Гіпотиреоз при дефекті комплексування, як правило, перебігає легко, а розвиток зоба відбувається в шкільному або підлітковому віці.

При зниженій активності протеази спостерігаються ранній розвиток і більш тяжкий перебіг гіпотиреозу з різко вираженим збільшенням щитоподібної залози. Остаточна діагностика дефекту комплексування і зниженої активності протеази ґрунтується на вивченні біоптату щитоподібної залози. Наявність надлишкової кількості моно- і дійодтирозинів у тканині щитоподібної залози після приймання радіоактивного йоду свідчить про дефект комплексування, а низька протеазна активність – про дефіцит протеази щитоподібної залози.

Поєднання дефекту комплексування і глухоти, спричиненої ураженням равлика, є синдром Холандера. Дефект комплексування і синдром Холандера успадковуються за автосомно-рецесивним типом, а низька активність протеази щитоподібної залози має, імовірно, автосомно-рецесивний і рецесивний, зчеплений з X-хромосомою, типи спадкування. (П. Коларов, 1980; М.И. Балаболкин, 1981, 1988; А.П. Калинин, Г.И. Измайлов, 1987; Е.А. Беникова и соавт., 1993; L.J. Valenta et al., 1973; F.A. Leger et al., 1987).

Підвищений або нормальний вміст зв'язаного з білком йоду в сироватці крові характерний для дефекту дейодинації й утворення аномальних йодпротеїнів.

Дефект дейодинації відрізняється високим вмістом моно- і дійодтирозинів у сироватці крові й сечі, автосомно-рецесивним спадкуванням, а синдром утворення аномальних йодпротеїнів – більш високим рівнем концентрації зв'язаного з білком йоду, наявністю аномальних йодпротеїнів, що не мають гормональної активності, у сироватці крові, автосомно-домінантним типом спадкування (F. Ismail-Beigi, M. Rahimifar, 1977; M.M. Kaplan et al., 1981).

Селективно знижена продукція тиротропіну спостерігається при синдромах ізольованого дефіциту тироліберину й ізольованого дефіциту тиротро-

піну, що мають автосомно-рецесивний тип спадкування. Прояви гіпотиреозу при даних синдромах легкого або середнього ступеня тяжкості, у зв'язку з чим захворювання, як правило, діагностується пізно. При проведенні диференціальної діагностики даних синдромів рекомендують використовувати пробу з тироліберином. Позитивна проба (підвищення концентрації тиротропіну в сироватці крові після введення тироліберину) свідчить про порушення синтезу тироліберину; негативна – про порушення синтезу тиротропіну (Г.А. Котова, 1990; J. A. Pittman et al., 1971; A. Labble et al., 1984).

Поєднання порушення синтезу тиротропіну з дефіцитом інших гормонів передньої частки гіпофіза є патогномонічною ознакою гіпопітуїтаризму.

Синдром резистентності тканин до дії периферичних тироїдних гормонів (синдром Рефетоффа), крім підвищеної продукції тиротропіну і периферичних тироїдних гормонів, характеризується високим вмістом зв'язаного з білком йоду і прискореним захопленням йоду тканиною щитоподібної залози. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (С.Т. Savin, 1985; С.Т. Scif et al., 1988; S. Aritaki et al., 1990).

Набутий гіпотиреоз, зумовлений тироїдитом, тироїдектомією, променевою терапією, тривалим застосуванням препаратів, які містять йод, харчовими, лікарськими зобогенами, характеризується менш вираженою затримкою росту (Л.А. Лисенкова, А.И. Гуляев, 1991; F. Riedel et al., 1984).

Поєднання гіпотиреозу з порушеннями функцій інших органів і систем можуть являти собою самостійні синдроми. Так, спільні прояви гіпотиреозу, зумовленого автоімунним тироїдитом, гіпокортицизму та інсулінзалежного цукрового діабету становить полігландулярне автоімунне захворювання II типу (синдром Шміда), що успадковується за автосомно-домінантним типом (И.Р. Лазовскис, 1981; Е.А. Беникова и соавт., 1993); гіпотиреозу і передчасного статевого розвитку – синдром Ван Уайка-Грумбах (Ф.М. Эгар и соавт., 1991; P.J. Pringle et al., 1988); поєднання гіпотиреозу, карликовості з вираженим ожирінням, набряком підшкірної жирової клітковини обличчя, епіприпадками, ідіотією – синдром Бер'єсона-Форсмана-Лемана (гл. 4.1.8).

Симптомокомплекс природженого гіпотиреозу, розколини піднебіння і волосся, що стирчить, є самостійним спадковим синдромом (J.S. Vamforth et al., 1989).

Гіпотиреоз може бути спричинений впливом гойтрогенів – речовин, що мають зобогенний ефект внаслідок дії на гормоногенез. Так, тіоціоніти, аліфатичні дисульфідні, похідні дигідробензойної кислоти, піридинові похідні інгібують органіфікацію йоду; солі літію блокують вивільнення активних гормонів щитоподібної залози; динітрофенол, флавоноїди, флоретин сповільнюють секрецію тиротропіну (E. Gaitan, 1988).

Найчастіше низькорослість як наслідок хронічної ниркової недостатності спостерігається при природжених дисплазіях і спадкових захворюваннях нирок (М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, 1978; В. Блунк, 1981).

Поліурія і полідипсія в поєднанні з різким відставанням росту – характерний симптомокомплекс синдромів Барттера і Ройтера, підтвердженням яких є наявність гіпокаліємічного алкалозу, гіперальдостеронемії (R.R. Pereira, J. Van Wersch, 1983); (гл. 3.5).

Затримка зростання довжини тіла при хронічних гіпоксичних станах, в основному, визначена тривалістю кисневого голодування і практично не залежить від її генезу. Однак вважають, що найбільш виражений вплив хронічної гіпоксії на зріст спостерігається при тяжких природжених аномаліях розвитку легень, муковісцидозі, гемосидерозі легень, синдромі Хаммана-Річа; природжених вадах серця (незарощенні артеріальної протоки, дефектах міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки, тетраді Фалло, загальному легеневому стовбурі); таласемії, синдромі Блекфона-Даймонда (Н.Г. Зернов, О.Ф. Тарасов, 1984).

Низькорослість, яка супроводжує захворювання печінки, у першу чергу, вимагає виключення цирозу печінки, а також термінального ілеїту і захворювань, що характеризуються синдромом мальабсорбції, зокрема, целиакії, і виникають на фоні хронічної патології кишечника (S.R. Rosenthal et al., 1983).

Затримка росту може спостерігатися при будь-яких системних захворюваннях.

1.1.2.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПРОПОРЦІЙНОГО НАНІЗМУ З ЧЕРЕПНО-ЛИЦЬОВИМИ ДИСМОРФІЯМИ, МНОЖИННИМИ АНОМАЛІЯМИ І (АБО) ВАДАМИ РОЗВИТКУ

При диференціальній діагностиці захворювань, що виявляються даним поєднанням патологічних ознак, доцільно залежно від характеру вад, виділити три групи захворювань: 1) з черепно-лицьовими дисморфіями; 2) з черепно-лицьовими дисморфіями й аномаліями пальців; 3) з черепно-лицьовими дисморфіями й аномаліями шкіри.

1.1.2.2.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і черепно-лицьових дисморфій

Диференціальна діагностика даних захворювань визначена характером черепно-лицьових дисморфій (макроцефалією, акроцефалією, аномалією зябрових дуг, енофтальмом).

При захворюваннях, що супроводжуються іншими, раніше розглянутими видами черепно-лицьових дисморфій, як правило, відзначається пренатальна затримка розвитку (гл. 1.1.1.3).

Дисморфії середньої третини обличчя, дисрафія середньої лінії (назомаксиллярна дисплазія Бандера, розколина піднебіння, аномалії верхніх передніх зубів у вигляді єдиного центрального різця верхньої щелепи), що

відмічаються у низькорослих дітей, можуть бути ознаками, які побічно свідчать про порушення формування гіпофіза (J.C. Ajaques et al., 1982; Ch. Liapi et al., 1985).

1.1.2.2.1.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і макроцефалії

Макроцефалія у хворих з постнатальним пропорційним нанізмом спостерігається при глікогенозі I (хворобі Гірке) і III типів (хворобі Корі), синдромах Рітчера-Шинцеля, Аарскога, Грейга, акрокаллезному синдромі, Беннеяна-Рілея-Рубалькабі (схема 14).

Наявність у хворих полісиндактилії дозволяє відрізнити синдром Грейга і акрокаллезний синдром, диференціальна діагностика яких розглянута в гл. 1.1.2.2.1.2.1, від глікогенозу, синдромів Рітчера-Шинцеля, Аарскога.

Гіпоглікемічні кризи, що виникають через 4–6 годин після приймання їжі, гепатомегалія, відсутність вад розвитку характерні для глікогенозу I і III типів і не специфічні для синдромів Рітчера-Шинцеля, Аарскога.

У хворих на глікогеноз I і III типів відзначаються характерне “лялькове” обличчя, великий живіт, гіпотонія скелетних м’язів. Патогномонічними є нейтропенія, гіпоглікемія, гіперліпідемія, гіперлактацидемія. Дані захворювання диференціюють на підставі результатів навантажувальних тестів із гліцерином, діазоксидом і проби з глюкагоном.

У хворих на глікогеноз I типу відзначаються підвищення рівня глюкози в сироватці крові на введення гліцерину або діазоксиду і відсутність відповідної реакції вмісту глюкози в сироватці крові на введення глюкагону як до, так і після приймання їжі.

При глікогенозі III типу розміри нирок відповідають віковій нормі, відсутнє підвищення концентрації глюкози в сироватці крові на введення гліцерину, діазоксиду і глюкагону до приймання їжі, але спостерігається збільшення її концентрації на введення глюкагону через 2 години після їжі.

Остаточний діагноз глікогенозу I типу встановлюється при визначенні дефіциту глюкозо-6-фосфатази, а глікогенозу III типу – при дефіциті аміло-1,6-глюкозидази. Тип спадкування даних глікогенозів – автосомно-рецесивний (Ю.Ковачева, П. Митева, 1986; Ю.Г. Попович и соавт., 1988; Е.Л. Розенфельд, И.А. Попова, 1989; С.Ж. М. Sanchez et al., 1983; J. Schaub, K. Heune, 1983; J.P. Keating et al., 1985; U. Wendel, 1988).

Хворі із синдромом Рітчера-Шинцеля і Аарскога мають однотипні черепно-лицьові дисморфії: широкий лицьовий скелет, чоло, що виступає, гіпертелоризм очних яблук, готичне піднебіння. Однак при синдромі Аарскога спостерігаються одно- або двосторонній птоз, більш виражена гіоплазія верхньої щелепи, іноді нижньої губи, що нагадує гримасу невдоволення, короткий ніс з вивернутими вперед ніздрями. Основною відмінністю синдромів є симптоматика, яка супроводжує черепно-лицьові дисморфії.

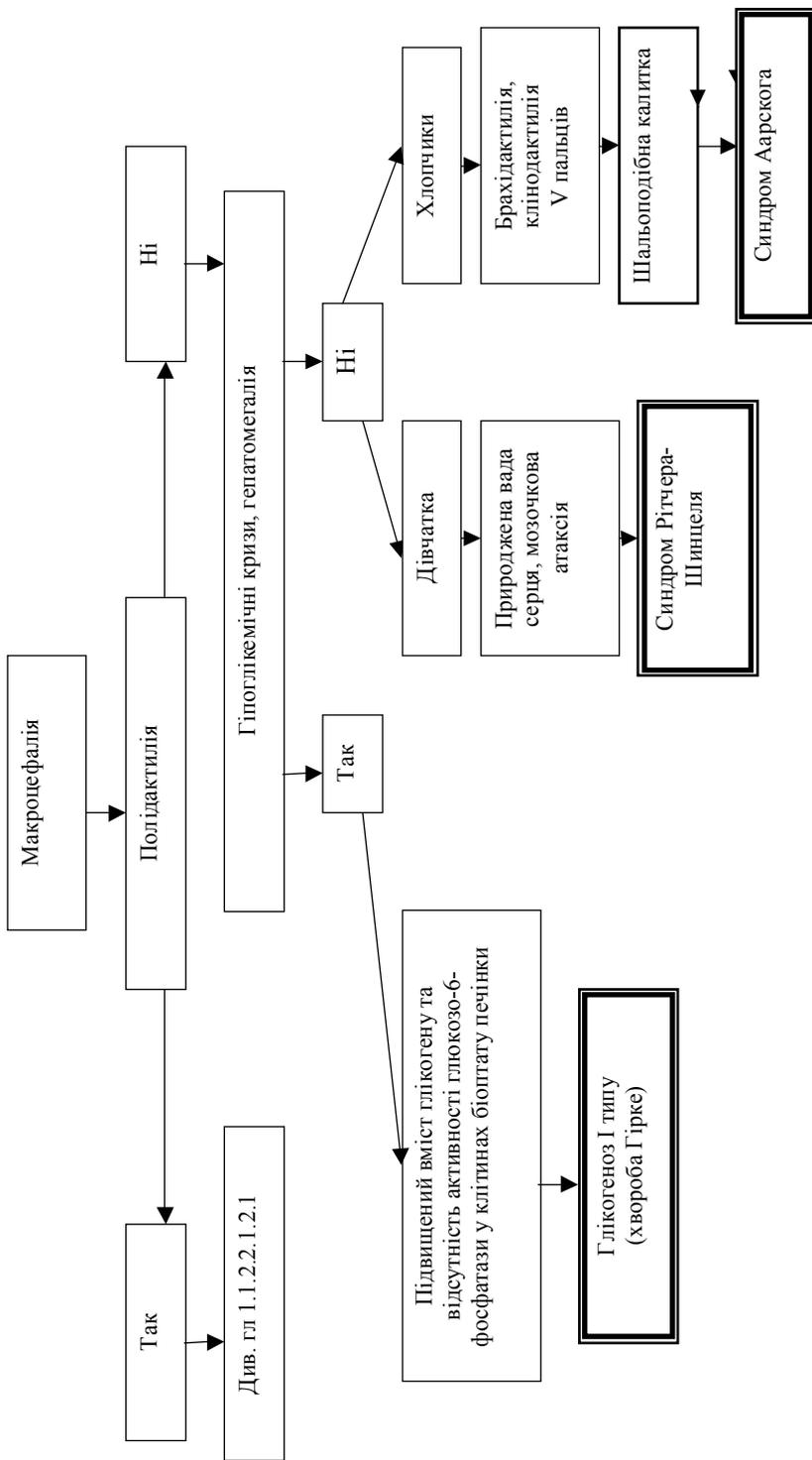


Схема 14. Алгоритм диференціальної діагностики при постнатальному пропорційному нанізмі, що супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді макроцефалії.

Синдром Рітчера-Шинцеля характеризується поєднанням черепно-лицьових дисморфій із природженими вадами серця (дефектами атріовентрикулярного каналу, міжпередсердної перегородки) і аномаліями ЦНС (збільшенням маси головного мозку, аплазією мозочка); а синдром Аарскога – з аномаліями розвитку пальців (брахідактилією, клінодактилією V пальців кистей, мембранозними перетинками у основи проксимальних фаланг пальців кистей) і “шальоподібною” калиткою (валиком оточує основу статевого члена).

Тип спадкування синдрому Аарскога – автосомно-домінантний, обмежений чоловічою статтю, і рецесивний, зчеплений з X-хромосомою; синдрому Рітчера-Шинцеля – автосомно-рецесивний (R.E. Grier et al., 1983; P. Mienecke, 1983; M.J. Vooren et al., 1983; E. Bawle et al., 1984; M. De Saxe, J.G. Kromberg, 1984; A. Verloes et al., 1989). При синдромі Аарскога іноді виявляють макроорхізм (J.P. Fryns, H. Van Den Berghe, 1989).

Симптомокомплекс, подібний за фенотиповими ознаками до синдрому Аарскога, у поєднанні з рідким, гіпопігментованим сухим волоссям і який успадковується за автосомно-рецесивним типом, вважають проявом самотійного синдрому (A.S. Feebi et al., 1988).

Синдром Беннеяна-Рілея-Рубалькабі, на відміну від інших захворювань даної групи, характеризується обов'язковою наявністю ознак ураження шкіри: при варіанті Беннеяна спостерігаються множинні ліпоми, лімфангіоми, гемангіоми; при варіанті Рілея – тільки множинні гемангіоми; при варіанті Рубалькаби – плямиста гіперпигментація і поліпоз кишечника. Тип спадкування синдрому Беннеяна-Рілея-Рубалькабі – автосомно-домінантний (M.C. Higginbottom, P. Schultz, 1982; M.M. Cohen, 1990).

1.1.2.2.1.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму та акроцефалії

Акроцефалія у хворих з постнатальним пропорційним нанізмом специфічна для синдрому Сетре-Чотзена. У хворих на даний синдром спостерігаються черепно-лицьові дисморфії: помірно виражена акроцефалія, сплюснене чоло, дзьобоподібний ніс, скривлення носової перегородки, стеноз слізних проток; аномалії розвитку кінцівок у вигляді брахідактилії, шкірної синдактилії II і III або III і IV пальців кистей, стоп.

Інші синдроми, що характеризуються акроцефалосиндактилією і, як правило, задовільним ростом, мають досить виражені фенотипові відмінності. Так, синдром Апера відрізняється тотальною синдактилією, синдром Фогта – черепно-лицьовими дисморфіями, що нагадують прояви синдрому Крузона, і тотальною синдактилією; синдром Ваарденбурга – аплазією I плеснової кістки, контрактурами ліктьових і колінних суглобів; синдром Пфейфера – широкими фалангами I пальців кистей і стоп; синдром Самміті – ожирінням; синдром Армендареса – клінодактилією V пальців,

брахімезофалангією і пігментним ретинітом (Г.И. Лазюк и соавт., 1979; К.В. Руфанова, В.С. Люгайте, 1989; S. Manouvrier-Hanu et al., 1989).

Акроцефалія у поєднанні з полісиндактилією спостерігається при акроцефалополісиндактиліях Ноака, Карпентера, Сакаті (гл. 1.1.2.2.1.2.1), у поєднанні з гіпоплазією пальців – при синдромах Баллера-Джерольда (гл. 1.1.1.3.2.2), Херрмана-Ладда (див. гл. 1.2.2.2.2), а в поєднанні з укороченням середніх відділів нижніх кінцівок – при синдромах Лаурі і Херрмана-Ладда (гл. 1.2.2.2.2).

1.1.2.2.1.1.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму та аномаладу зябрових дуг

На цей час виділяють аномалад I, II і поєднання аномаладів I і II зябрових дуг.

Аномалад I зябрової дуги характеризується асиметричною гіпоплазією виличних кісток, верхньої і нижньої щелепи, жувальних м'язів, привушної слинної залози, аплазією передньої третини вушної раковини (синдром геміфаціальної мікростомії); аномалад II зябрової дуги – аплазією задніх 2/3 частин вушних раковин (Г.В. Кручинский, 1974; E.D. Kay, C.N. Kay, 1989) (схема 15).

Постнатальна затримка розвитку, як правило, відзначається при синдромах, що характеризуються поєднанням аномаладів I і II зябрових дуг, до яких належать синдроми Франческетті (Трічера-Коллінза), Гольденара, Бікслера, CHARGE, акроцефальні дизостози Нагера, Міллера. При даних синдромах спостерігаються фенотипово подібні черепно-лицьові дисморфії: антимоноголідний розріз очних щілин, колобома верхніх повік, мікрогнатія, мікрогенія, макростомія, гіпоплазія жувальних м'язів, можливий мікрофтальм, аномалії зубів, відкритий прикус, періаурикулярні вирости і фістули, аномалії вушних раковин, часто в поєднанні з атрезією зовнішнього слухового проходу; і вади розвитку внутрішніх органів (Ю.И. Барашнев и соавт., 1983).

Відсутність гіпоплазії пальців дозволяє виділити хворих із синдромами Франческетті і Гольденара, Бікслера, CHARGE. Синдром Франческетті являє собою ізольований прояв поєднання аномаладів I і II зябрових дуг.

Синдром Гольденара відрізняється від синдрому Франческетті наявністю у хворих епібульбарного дермоїда або ліподермоїда і автосомно-рецесивним типом спадкування (Х.А. Каламкаров и соавт., 1981; Ю.И. Барашнев и соавт., 1983; Ю.И. Барашнев и соавт., 1990; И.П. Брызгунов и соавт., 1991; A. Varuchin et al., 1981; G.N. Wilson, 1983).

Синдром Франческетті необхідно диференціювати також з асоціацією CHARGE (колобома райдужки, вада серця, атрезія хоан, затримка фізичного і психомоторного розвитку, гіпоплазія статевих органів, аномалії роз-

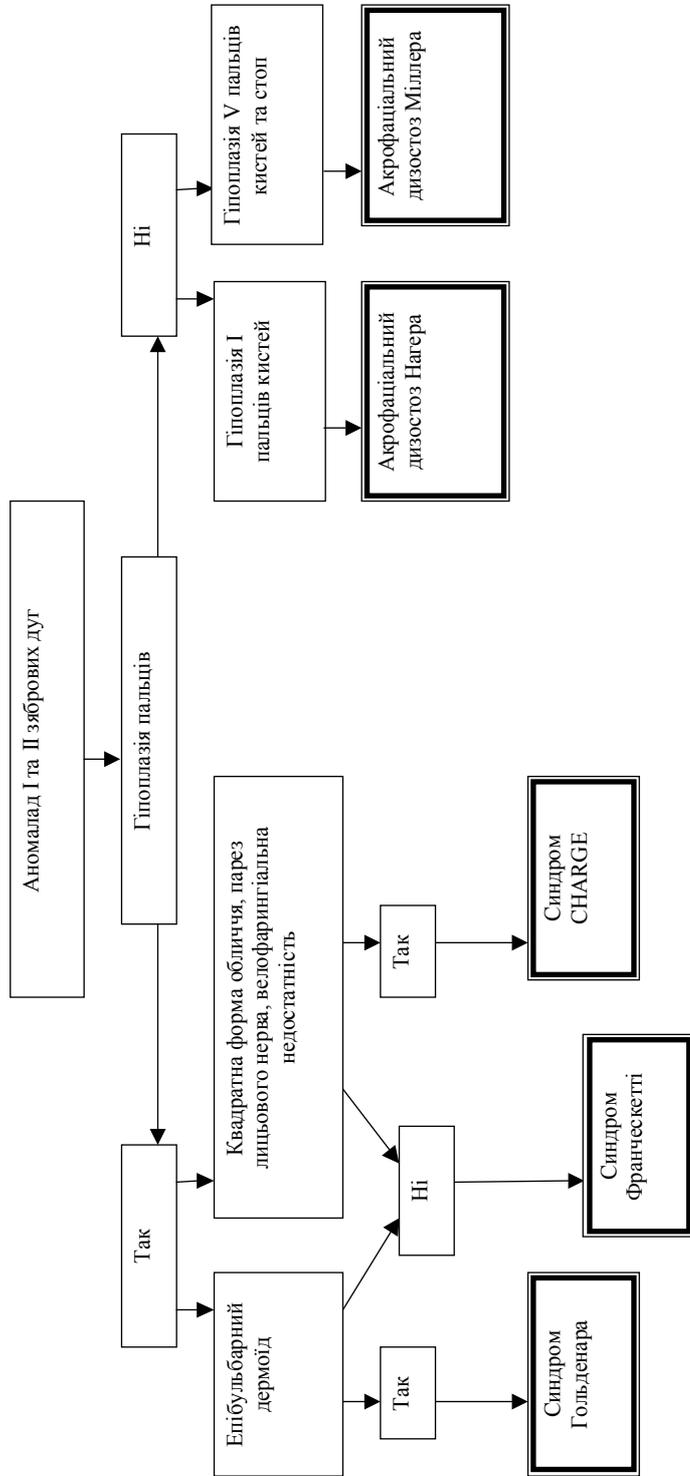


Схема 15. Алгоритм диференціальної діагностики при пропорційному постнатальному нанізмі, який супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями у вигляді аномалії зябрових дуг.

витку вушних раковин), при якій можуть спостерігатися асиметрія обличчя, мікрогенія, мікродія й атрезія зовнішнього слухового проходу, антимоноглоїдний розріз очних щілин, мікрофтальм. Однак при асоціації CHARGE відзначаються квадратна форма обличчя хворих, довгий фільтр, парез лицьового нерва, велофарингеальна недостатність, котрі не характерні для синдрому Франческетті. Останній успадковується за автосомно-домінантним типом, а асоціація CHARGE виявляється спорадично (И.П. Брызгунов и соавт., 1991; S.L. H. Davenport et al., 1986; E. Goldson et al., 1986; L.A. Metlay et al., 1987; C.A. Oley, 1988).

Синдром Бікслера відрізняється наявністю у хворих вираженого гіпертелоризму очних яблук, прихованої серединної розколини черепа, однобічного хейлогнатопалатосхизису, синдактилії II і III пальців (D. Bixler et al., 1969).

Синдактилія II і III пальців виявляється також при синдромі генералізованого мастоцитозу, нанізму, глухоти й мікродії. У цих хворих на відміну від синдрому Бікслера відзначається генералізований мастоцитоз, чоло, що виступає, аркоподібне піднебіння, довгий язик і немає прихованої серединної розколини черепа (B. Wolach et al., 1990).

Гіпоплазія пальців дозволяє відрізнити акрофаціальні дизостози Нагера і Міллера (гл. 1.1.2.2.1.2.2).

1.1.2.2.1.4. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму та енофтальму

Енофтальм у дітей із пропорційною постнатальною затримкою росту характерний для синдромів SHORT, Floating-Harbor (“плавучої гавані”). При цих синдромах відзначається підвищена рухливість суглобів.

Синдром SHORT відрізняється особливостями черепно-лицьових аномалій (“трикутним” обличчям, гіпоплазією хрящової частини крил носа, мікрогнатією, опущеними кутами рота) і наявністю нестримного блювання в період новонародженості, аномалії Рігера (олігодентії і патології очей у вигляді катаракти, помутніння рогівки, мікрокорнеа, аніридії, гіпоплазії або колобоми райдужної оболонки), атрофії підшкірної жирової клітковини в ділянці обличчя і нижніх кінцівок. При даному синдромі можлива пренатальна затримка зростання довжини тіла. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (D. Aarskog et al., 1983; H.V. Toriello et al., 1985).

При синдромі “плавучої гавані” спостерігаються великий ніс, що навісає над верхньою губою, довгі вії, макростомія, тонка червона облямівка губ, низька лінія росту волосся, гірсутизм, брахідактилія. У деяких випадках прояви синдрому близькі за фенотиповими ознаками до синдрому Рубінштейна-Тейбі. Однак при синдромі “плавучої гавані” не зустрічається характерної для синдрому Рубінштейна-Тейбі гримаси “усміхненої людини” і відзначається інший папілярний малюнок долонь (P.L. Robinson et al., 1988).

Синдроми 9p+, 18q-, для яких також специфічний енофтальм, відрізняються виникненням затримки зростання довжини тіла в пренатальному періоді життя хворого. Для синдрому 9p+ характерна гіоплазія дистальних фаланг пальців (гл. 1.1.1.3.2.2), для синдрому 18q- специфічне поєднання плаского обличчя і “вух сатира” (гл. 1.1.1.3.1.9).

1.1.2.2.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму з черепно-лицьовими дисморфіями та аномаліями пальців

Ключовим критерієм при диференціальній діагностиці даних станів є характер аномалій пальців: полідактилія, а- або гіоплазія пальців, розширення дистальних фаланг, трифаланговість великого пальця.

1.1.2.2.1.2.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і полідактилії

Поєднання постнатальної затримки розвитку і полідактилії спостерігається при цефалополісиндактилії Грейга, акрокаллезному синдромі, акроцефалополісиндактиліях Ноака, Карпентера, Сакаті, оро-фаціо-дигітальних синдромах II і III типів (схема 16).

Наявність макроцефалії дозволяє відрізнити цефалополісиндактилію Грейга і акрокаллезний синдром від інших видів постнатального пропорційного нанізму, супроводжуваних аномаліями розвитку пальців у вигляді полідактилії. Для цих синдромів характерний високий ступінь фенотипової подібності. У хворих спостерігається брахіцефалія, чоло, яке виступає, гіпертелоризм очних яблук, антимонголоїдний розріз очних щілин, полідактилія кистей і стоп, що може носити як пре-, так і постаксільний характер. Однак при синдромі цефалополісиндактилії Грейга інтелект збережений, у той час, як при акрокаллезному синдромі спостерігається розумова відсталість.

Провідною діагностичною ознакою акрокаллезного синдрому є агенезія мозолистого тіла. Тип спадкування синдрому Грейга – автосомно-домінантний, акрокаллезного синдрому – автосомно-рецесивний (A.E. Chudley, C.S. Houston, 1982; M.M. Nelson, A.J. Thomson, 1982; A. Schinzel, 1982; L.J. Salgado et al., 1989; S.A. Temtamy, N.A. Meguid, 1989; A.C. Casamassima et al., 1989; M. Yuksel et al., 1990).

Акроцефалія, яка виявляється у поєднанні з полісиндактилією, дозволяє відрізнити акроцефалополісиндактилію.

Акроцефалополісиндактилія Ноака характеризується збільшенням I пальців кистей і подвоєнням I пальців стоп, збереженням нормального розумового розвитку, автосомно-домінантним типом спадкування; синдром Карпентера – наявністю преаксильної полідактилії I типу на кистях і стопах, синдактилії III-IV пальців, ожиріння і розумової відсталості. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (гл. 4.1.8).

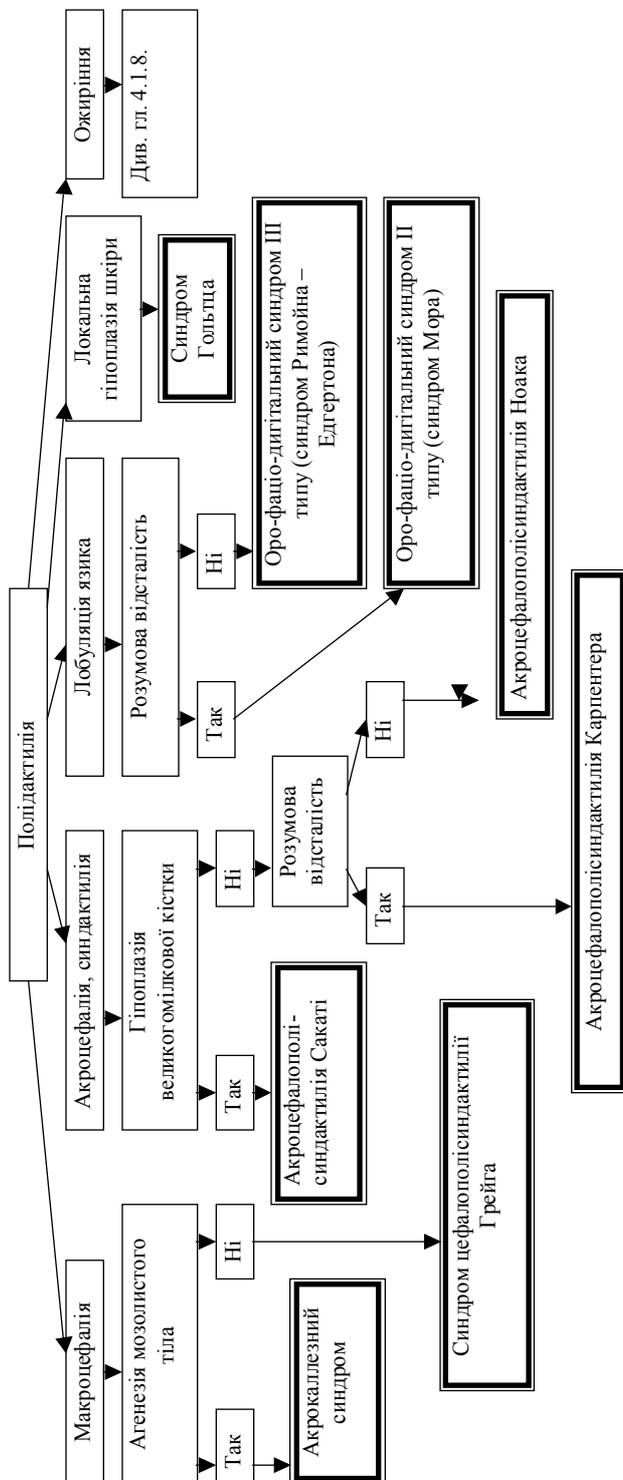


Схема 16. Алгоритм диференціальної діагностики при постнатальному пропорціональному нанізмі, що супроводжується черепно-лицьовими дисморфіями та полідактилією.

Синдром Сакаті відрізняється укороченням середніх відділів нижніх кінцівок (гл. 1.2.2.2).

Досить специфічна асоціація аномалій, яка включає розколину губи, лобуляцію язика, постаксильну полідактилію кистей, преаксильну і, можливо, постаксильну полідактилію стоп, у дітей із постнатальним нанізмом характерна для оро-фаціо-дигітальних синдромів II (синдрому Мора) і III типів (синдрому Римойна-Едгертона). Оро-фаціо-дигітальний синдром II типу відрізняється наявністю у хворих розумової відсталості, а III типу – відсутністю центральних різців (Г.И. Лазюк и соавт., 1983; E. Bonioli et al., 1979; J. Gillerot, L. Koulischer, 1988).

Полідактилія і затримка росту спостерігаються також при синдромах Гольтца, Лоуренса-Муна і Барде-Бідля. Полідактилія у хворих із синдромом Гольтца супроводжується локальною гіпоплазією шкіри (гл. 1.1.2.2.3).

Синдроми Лоуренса-Муна і Барде-Бідля, при яких може відзначитися затримка росту, відрізняється наявністю у хворих ожиріння, гіпогеніталізму і пігментного ретиніту (гл. 4.1.8)

1.1.2.2.1.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і гіпоплазії пальців

Серед контингенту даної групи можна виділити хворих з а- або гіпоплазією пальців і брахідактилією.

Поєднання аномаладів I і II зябрових дуг та гіпоплазії пальців є характерним для акрофаціальних дизостозів Нагера і Міллера. При синдромі Нагера спостерігаються гіпоплазія променеви кісток і I пальців кистей, а при синдромі Міллера – гіпоплазія V метакарпальних кісток, V пальців кистей і стоп. Акрофаціальний дизостоз Нагера успадковується за автосомно-домінантним і автосомно-рецесивним, а акрофаціальний дизостоз Міллера – автосомно-рецесивним типами (F. Halal et al., 1983; K.H. Chzanowska et al., 1987).

А- або гіпоплазія тільки I пальця кисті і променевої кістки у поєднанні з вадою серця є патогномонічними проявами синдромів Холта-Орама, вентрикулорадіальної дисплазії (синдрому Левіса). Синдром Холта-Орама характеризується дефектом міжпередсердної перегородки, а вентрикулорадіальна дисплазія – дефектом міжшлуночкової перегородки серця. Однак обидва синдроми рідко супроводжуються відставанням росту (Д.Н. Бочкова, Л.Р. Плотникова, 1980; Л.О. Бадалян и соавт., 1980).

Поєднання розколини верхньої губи, піднебіння з мікроцефалією і гіпоплазованими дистально розташованими I пальцями кистей, скривленням III-V пальців стоп є окремим синдромом.

Гіпоплазія I пальця спостерігається також при синдромі Паллістера. Гіпоплазія I пальця і променевої кістки може бути ізольованим проявом.

Гіпоплазія I пальців кистей зустрічається при значному числі захворювань, що, як правило, супроводжуються пренатальною затримкою зростання довжини тіла (гл. 1.1.1.3.2.2).

Брахідактилія залежно від топіки ураження кісток може бути представлена різними типами: укороченням усіх пальців за рахунок недорозвинення середніх фаланг (типом А1 – Фарабі), укороченням середніх фаланг II пальця, а іноді й інших у поєднанні з відхиленням II пальця в радіальний бік (типом А2 – Мора-Вріта); укороченням середньої фаланги V пальця з його радіальним скривленням (типом А3); укороченням середніх і термінальних фаланг (типом В); укороченням середніх й іноді термінальних фаланг II–III пальців (типом С); укороченням і розширенням I пальців кистей і стоп (типом Д); укороченням метакарпальних і метатарзальних кісток (типом Є); (Г.И. Лазюк и соавт., 1991). Однак у практичній діяльності зручніше розрізняти брахідактилію, зумовлену укороченням фаланг, і брахідактилію, обумовлену укороченням метакарпальних і метатарзальних кісток.

Брахідактилія, зумовлена укороченням кісток фаланг, спостерігається при синдромах Аарскога, акроцефалосиндактиліях, трисомії 21, око-кістково-шкірному, плеостеозі Лері, Пуретіка, Мура-Федермана, Лоурі-Вуда, множинній епіфізарній дисплазії, ото-спондило-метаепіфізарній дисплазії, сферофакії-брахіморфії (синдромі Вейля-Маркезані), Сорсбі, WL-симфалангії-брахідактилії, Прадера-Лабхарта-Віллі.

Макроцефалія і шалььоподібна калитка дозволяють виділити хворих із синдромом Аарскога (гл. 1.1.2.2.1.1.1); акроцефалія і синдактилія – з акроцефалосиндактилією (див. гл. 1.1.2.2.1.1.2); плоский профіль обличчя – хворих із трисомією 21 (гл. 1.1.1.3.1.6); диспластичні порушення шкіри – хворих із око-кістково-шкірним синдромом (гл. 1.1.2.2.2.1); множинні набуті контрактури суглобів – хворих із синдромами плеостеозу Лері, Пуретіка, Мура-Федермана, Лоурі-Вуда, множинної епіфізарної і ото-спондило-метаепіфізарної дисплазій (гл. 1.4.2); ожиріння і м'язова гіпотонія – хворих із синдромом Прадера-Лабхарта-Віллі (гл. 4.1.8); аплазія термінальних фаланг, проксимальна симфалангія, провідна глухота – хворих із синдромом WL- симфалангії-брахідактилії (J. Herrmann, 1974); ураження органів зору – хворих із синдромами сферофакії-брахіморфії, Сорсбі.

У хворих із синдромом сферофакії-брахіморфії спостерігаються мікросферофакія, вивих кришталика, міопія, глаукома і, можливо, укорочення кінцівок (гл. 1.2.2.1.1); а при синдромі Сорсбі – двостороння пігментна коллобома жовтої плями, брахідактилія, яка характеризується зменшенням середніх фаланг, атрофією дистальних фаланг з ураженням нігтів і розщепленням дистальних фаланг I пальців кистей і стоп (З.И. Козлова и соавт., 1987).

Брахідактилія, зумовлена укороченням метакарпальних і метатарзальних кісток (тип Є), відзначається при синдромах Паллістера, симфалангії-брахідактилії, 5p-, Шерешевського-Тернера.

Гіпоплазія молочних залоз і метакарпальних кісток IV, V пальців дозволяє відрізнити синдром Паллістера (С.И. Козлова и соавт., 1987); гіпоплазія дистальних фаланг і симфалангія – синдром симфалангії-брахідактилії; місяцеподібне обличчя, крик, що нагадує котяче нявкання, короткі метакарпальні і метатарзальні кістки – синдром 5p- (гл. 1.1.1.3.1.10); шийний птеригіум і гіпоплазія метакарпальних, особливо IV, кісток – синдром Шерешевського-Тернера (гл. 1.1.1.3.3.4).

Гіпоплазія метакарпальних і метатарзальних кісток спостерігається також при синдромах Кохена, який відрізняється нявністю у хворих ожиріння (гл. 4.1.8), Горліна, що виявляється базальноклітинним невусом, Холта-Орама.

1.1.2.2.1.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і розширених дистальних фаланг пальців

Розширення нігтьових фаланг пальців у дітей з постнатальною затримкою росту досить характерна ознака синдромів Рубінштейна-Тейбі, ото-палато-дигітального (синдрому Тейбі), FG (Опіца-Каведжіа), краніо-фронтально-назального дизостозу з глухотою та аксиллярним птеригіумом, 7q+, 9p+, Ларсена, Лері.

У хворих із синдромами Рубінштейна-Тейбі, 7q+, 9p+, як правило, відзначається пренатальна затримка розвитку. Синдром Рубінштейна-Тейбі відрізняється своєрідною структурою обличчя – “обличчя усміщеної людини” (гл. 1.1.1.3.1.2), синдром 7q+ – наявністю у хворих випуклого чола, короткого або маленького носа (гл. 1.1.1.3.1.9), синдром 9p+ – гіпоплазією дистальних фаланг II–V пальців (гл. 1.1.1.3.2.2).

Для ото-палато-дигітального синдрому характерні черепно-лицьові дисморфії, що надають плоскому обличчю хворого специфічного вигляду обличчя “боксера” (випуклі лобні бугри та надбрівні дуги, гіпертелоризм очних яблук, антимоноголідний розріз очних щілин, широке плоске перенісся, мікрогнатія, розколина м'якого піднебіння, мікростомія), і кондуктивна глухота. Характерна шкірна синдактилія. При рентгенологічному дослідженні виявляються стовщення лобових кісток, позбавлених пазух, додаткові кістки зап'ястка, множинні синостози кісток зап'ястка, плеснових і передплеснових кісток, подовження II п'ясткових кісток, гіпоплазія клубових, малогомілкових кісток (А.К. Poznansky et al., 1974; J.P. Fryns et al., 1978; L.E. Pazzaglia, G. Belluffi, 1986). Ото-палато-дигітальний і FG-синдроми зустрічаються тільки у осіб чоловічої статі у зв'язку з рецесивним, зчепленим з X-хромосомою, типом спадкування.

Розширення нігтьових фаланг пальців кистей, гіпотонія м'язів і наявність в анамнезі атрезії ануса дозволяють виділити хворих із синдромом FG. Для них характерні черепно-лицьові дисморфії: високе широке чоло, гіпертелоризм очних яблук, ніс, що виступає, макростомія, товсті губи, макроглюсія, аномалії розвитку хребта, котрі призводять до кіфосколиозу, тяжкоухомість великих суглобів (V.M. Riccardi et al., 1977).

Краніо-фронтально-назальний дизостоз із глухотою й аксиллярним птеригіумом можна виявити за наявністю аксиллярного птеригіуму. У хворих з даним синдромом відзначаються брахіцефалія, асиметричність черепа, лобні бугри, що виступають, антимоноголоїдний розріз очних щілин, гіпоплазія виличних кісток, широка спинка носа, синдактилія II–III пальців, розширення дистальних фаланг тільки I пальців стоп (V.V. Michels et al., 1989).

При синдромі Ларсена спостерігаються помірно укорочення кінцівок і множинні вивихи суглобів (гл. 1.3), при плеостеозі Лері – множинні контрактири суглобів (гл. 1.4.2). Розширення нігтьових фаланг пальців може виявлятися і при синдромах Маршалла-Сміта, акроцефалосиндактилії Пфейфера, акроцефалополісиндактилії Ноак, але для даних синдромів не характерна затримка зростання довжини тіла.

1.1.2.2.1.2.4. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і трифалангового великого пальця кисті

Поєднання постнатальної затримки росту з аномаліями кисті у вигляді трифалангового I пальця найбільш характерне для синдрому Аазе (O.H. Qazi, E.G. Kassner, 1988). У хворих з даним синдромом спостерігаються пізні закриття тім'ячок, гіпоплазія променевої кістки, вузькі плечі, природжені вади серця і гіпопластична анемія. На відміну від панцитопенії Фанконі, що також може супроводжуватися аномалією I пальця у вигляді трифаланговості, при синдромі Аазе відзначається поступове підвищення регенераторної здатності кісткового мозку з віком хворого, і не характерні пігментні аномалії. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (R.M. Goodman et al., 1969; E. Schmitt et al., 1982; O.H. Qazi, E.G. Kassner, 1988; M.A. C. Simon De Vries-Van der Weerd et al., 1988;).

Трифаланговий великий палець кисті є досить специфічною ознакою синдромів Таунса-Брокса; трифалангового I пальця кисті, агенезії легень і природженої вади серця; трифалангового I пальця кисті, гіпоспадії і верхньощелепної діастеми; акроцефального дизостозу і трифалангового I пальця; домінантної і рецесивної оніходистрофії; трифалангового I пальця і нейросенсорної глухоти, для яких затримка росту не є патогномонічною (A. Richieri-Costa et al., 1983; O.H. Qazi, E.G. Kassner, 1988; M. O'Callaghan, J.D. Young, 1990).

Трифаланговість I пальця може відзначатися також при синдромах Холта-Орама, Блекфана-Даймонда, фетальних ембріопатіях.

1.1.2.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму з ураженнями або аномаліями розвитку шкіри

Диференціальна діагностика даних форм нанізму може здійснюватися залежно від характеру клініко-морфологічних змін шкіри: диспластичних порушень, патології кератинізації, пігментації, росту волосся, наявності пухлиноподібних утворень.

1.1.2.2.2.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму з диспластичними порушеннями шкіри

Диспластичні порушення шкіри можуть мати генералізований (ектодермальна дисплазія) і локальний характер. Ектодермальна дисплазія характеризується симптоматикою гіоплазії шкіри та її придатків.

Поєднання ектодермальної дисплазії з постнатальним пропорційним нанізмом спостерігається при синдромах Кріста-Сіменса-Турена; Ван-дер-Боша; Раппа-Ходжкіна; Базана; ектодермальної дисплазії, оливопонтоцеребральної дегенерації і гіпогонадизму; трихо-окуло-дермо-вертебральному синдромі. Однією із диференціально-діагностичних ознак даних синдромів є ураження потових залоз. При синдромах Кріста-Сіменса-Турена, Ван-дер-Боша, Раппа-Ходжкіна і Базана відзначаються порушення потоутворення, тонка суха шкіра, гіперкератоз кистей, стоп, гіпотрихоз майже до алопеції, гіпо-, олігодентія, дисморфія зубів, дисплазія нігтів, розумова відсталість. Для синдрому Ван-дер-Боша характерний ангідроз, у той час як при інших синдромах спостерігається гіпогідроз. У хворих із синдромом Ван-дер-Боша відмічається горизонтальний ністагм, міопія, бородавчастий гіперкератоз в ділянці кистей і стоп. Синдром Кріста-Сіменса-Турена відрізняється своєрідними черепнолицьовими дисморфіями: високим чолом з випуклими лобними буграми і надбрівними дугами, мікрогнатією, сідлоподібним носом із гіпоплазованими крилами, вивернутими губами. Синдроми Кріста-Сіменса-Турена і Ван-дер-Боша успадковуються за рецесивним, зчепленим з Х-хромосою, типом. При синдромі Раппа-Ходжкіна спостерігаються запале перенісся, вузький ніс, гіпоплазія верхньої щелепи, як правило, розколини губи і піднебіння, маленький рот, скручене дртоподібне волосся, гіпоплазія зовнішніх статевих органів. Характерними рисами синдрому Базана є вузький ніс із гіпоплазованими крилами, тонка верхня губа, довгий фільтр, єдина згинальна складка на долонях, відсутність або різка згладженість папілярного малюнка, короткі нігті з поздовжніми ділянками стовщення. Тип спадкування даних синдромів – автосомно-домінантний, синдром Раппа-Ходжкіна, можливо, успадковується також за доміантним, зчепленим з Х-хромосою, типом.

Ектодермальна дисплазія у поєднанні з ахондроплазією і полідактилією являє собою синдром Віллнера (Л.О. Бадалян, 1980; В.Ф. Леванюк, В.В. Дячук, 1982; А.М. Бухорович и соавт., 1988; М.Л. Аряев и соавт., 1990; M. Pinheiro et al., 1981; S. Gilgenkrantz et al., 1989). При інших синдромах даної групи не спостерігається ураження потових залоз.

Поєднання асоціації постнатального нанізму, ектодермальної дисплазії з прогресуючою неврологічною симптоматикою, характерною для оливопонтocereбральної недостатності, та з гіпогонадизмом свідчить про синдром ектодермальної дисплазії, оливопонтocereбральної дегенерації і гіпогонадизму (А.К. Rishton, M. Genei, 1981); з катарактою і спинномозковою грижею – про трихо-окуло-дермо-вертебральний синдром (А.Ф. Р. Alves et al., 1981); з катарактою, гіпопигментацією шкіри, частковим альбінізмом, ністагмом, збіжною косоокістю, укороченням кистей і стоп переважно за рахунок метакarpальних і метатарзальних кісток – про око-кістково-шкірний синдром (С.И. Козлова и соавт., 1987).

Для синдромів Клоустона, Робінсона-Міллера-Бенсімона, Боуера-Амстронга, АЕС, ЕЕС, що характеризуються ектодермальною дисплазією, не характерна виражена затримка зростання довжини тіла.

Для синдрому Клоустона патогномонічними ознаками є відсутність ураження потових і сальних залоз; для синдрому Робінсона-Міллера-Бенсімона – син- і полідактилія, нейросенсорна глухота; для синдрому Боуера-Амстронга – розколина губи і піднебіння, або тільки піднебіння, тотальна синдактилія пальців стоп; для синдрому АЕС – розколина губи і піднебіння, анкілоблефарон; для синдрому ЕЕС – розколина губи і піднебіння, ектродактилія. Тип спадкування синдромів – автосомно-домінантний (К.Н. Суворова, А.А. Антоньев, 1977; И.Р. Лазовских, 1981; Г.И. Лазюк и соавт., 1983; H.W. Schroeder, V.P. Sybert, 1987).

Ектодермальна дисплазія також спостерігається при деяких синдромах, що характеризуються птахоголовістю (гл. 1.1.1.3.1.2).

Локальний диспластичний процес є патогномонічною ознакою синдромів Гольтца і трисомії 13 (гл. 1.1.1.3.2.1), 4р- (гл. 1.1.1.3.1.2). Однак враховуючи виражені пігментні порушення у вогнищі ураження, синдром Гольтца розглянутий у гл. 1.1.2.2.2.3.

1.1.2.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і порушень процесів кератинізації шкіри

Порушення кератинізації можуть бути представлені у вигляді іхтіозу, еритрокератодермії, долонно-плантарного кератозу, фолікулярного кератозу, багатформного кератозу.

Природжений іхтіоз, дифузний гіперкератоз і розумова відсталість у поєднанні з низькорослістю зустрічаються при синдромах Попова і Руда.

Синдром Попова відрізняється наявністю у хворих множинних вогнищ остеопорозу кісток скелета. Тип спадкування синдрому Попова не встановлений.

Синдром Руда характеризується наявністю у хворих епілепсії, поліневритів, що з'являються після 10 років, пігментного ретиніту, іноді часткового гігантизму зі збільшенням довгих трубчастих кісток, макроцитарної анемії, гіпогонадізму. Синдром Руда успадковується за автосомно-рецесивним, рецесивним, зчепленим з X-хромосомою, типами (В.В. Гордеев, Н.Н. Краснощекова, 1981; А.А. Студницин и соавт., 1983; A. Vitaliti et al., 1980).

Еритродермія, яка характеризується проявом гіперкератозу на тлі запальної реакції шкіри, і постнатальний нанізм є патогномонічними для синдрому атипової еритродермії, фізичного недорозвинення, периферичної нейропатії та природженої нейросенсорної глухоти. Наявність подібної асоціації екстракутанних ознак дозволяє відрізнити даний синдром від інших видів еритродермії, зокрема, від варіабельної еритрокератодермії Мендеса де Кости, що можуть зустрічатися у низькорослих дітей, але патогенетично не поєднуються із затримкою росту (Б.В. Конигсмарк, Р.Д. Горлін, 1980).

Долонно-підшовний кератоз без гіпергідрозу, постнатальний нанізм, природжена катаракта і ліпоматоз є специфічним симптомокомплексом синдрому Ріхнера-Ханхарта. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (Ж.В. Сичко, Т.Н. Платонова, 1986).

Фолікулярний кератоз на волосистій частині голови, супроводжуваний алопецією, у поєднанні з олігофренією і постнатальним нанізмом є ознакою синдрому карликовості, церебральної атрофії і генералізованого фолікулярного кератозу. Тип спадкування синдрому – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (J. Cantu et al., 1974).

Багатоформний прояв кератозу – долонно-підшовний кератоз із гіпергідрозом, дисемінований фолікулярний кератоз, лейкокератоз – у поєднанні з природженою катарактою, ожирінням, постнатальним нанізмом свідчать про синдром Шефера-Сіменса. Тип спадкування не уточнений (А.А. Студницин и соавт., 1983).

1.1.2.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і порушень пігментації шкіри

Порушення пігментації шкіри можуть бути представлені у вигляді гіпо-, гіперпігментації і спостерігатися також при пойкилодермії.

Гіпопігментація шкіри і постнатальний нанізм виявляються при синдромах Менде (гл. 1.1.1.3.1.6), око-кістково-шкірному (гл. 1.1.2.2.2.1); вітіліго, м'язової атрофії, ахалазії, природженої нейросенсорної глухоти.

При синдромі вітіліго, м'язової атрофії, ахалазії і природженої нейросенсорної глухоти відмічаються гіпопігментовані плями в ділянці шиї і ту-

луба, атрофія м'язів кистей і стоп з вираженою гіперрефлексією, ахалазія, нейросенсорна глухота (Б.В. Конігсмарк, Р.Д. Горлін, 1980).

Гіперпігментація шкіри може бути як генералізованою, так і локалізованою (плямиста, лентиго).

Загальна гіперпігментація шкіри і постнатальна затримка розвитку – характерні ознаки периферичного гіпокортицизму (гл. 3.1.2.2.1).

Вогнищева гіперпігментація у вигляді плям кавово-молочного кольору спостерігається при синдромах Хатчинсона-Джілфорда (гл. 1.1.1.3.1.2), гіпопластичній анемії Фанконі, 9p+ (гл. 1.1.1.3.2.2), Рассела-Сільвера (гл. 1.1.1.3.1.7), Нунан, Шерешевського-Тернера (гл. 1.1.1.3.3.4), факоматозах і деяких інших захворюваннях.

Вогнищева гіперпігментація у вигляді лентиго і низький зріст є важливим діагностичним поєднанням для синдромів LEOPARD (гл. 1.1.1.3.3.4), Кейлота-Рімоїна-Конігсмарка.

Пойкілодермія характеризується поєднанням еритеми, телеангіектазій, рубцювання, гіпо-, гіперпігментації, атрофії і є патогномонічною ознакою пігментної ксеродермії, синдромів Ротмунда-Томпсона (гл. 1.1.2.2.3), Гольтца, Цинссера-Енгмана-Коула (гл. 1.1.1.3.3.1).

Залежно від характеру пойкилодермії – статичного або прогресивного – дані захворювання можуть бути представлені двома групами.

Вогнищеві прояви пойкилодермії у вигляді еритематозних, папульозних, уртикарних, десквамативних висипань на шкірі тулуба і кінцівок, що виявляються з періоду новонародженості і на місці яких у наступному виникають витягнуті в довжину неправильної форми, з чіткими контурами, пігментовані вогнища атрофії із грижодібним випинанням жирової підшкірної клітковини, відрізняють синдром Гольтца від інших захворювань даної групи. Для останнього характерні також телеангіектазії, папіломатоз слизових оболонок порожнини рота, носоглотки і шкіри в ділянках природних складок і навколо природних отворів. У хворих із синдромом Гольтца спостерігаються а- або гіпоплазія I, V пальців кистей, синдактилія, поздовжня смугастість довгих трубчастих кісток, яка виявляється рентгенологічно, можливі полідактилія, а- або гіпоплазія ключиць, ребер, ураження очей. Тип спадкування синдрому – домінантний, зчеплений з X-хромосомою (R.W. Goltz et al., 1970; J.P. Fryns et al., 1978).

Нозологічні форми, які характеризуються прогресивним перебігом пойкилодермії, залежно від геліочутливості можна розділити на дві групи.

До геліочутливих форм належить пігментна ксеродерма, яка у поєднанні з постнатальним нанізмом і розумовою відсталістю зустрічається при синдромі Санктіса-Каккіоне (синдромі Ріда). Ранньою ознакою пігментної ксеродерми є запалення відкритих ділянок шкіри, що виникає після інсоляції. В наступному у вогнищах ураження виникають телеангіектазії, гіперпігментація у вигляді лентиго, атрофія, екзема шкіри, бородавчасті розростання.

При синдромі Санктіса-Каккіоне у поєднанні з пігментною ксеродермою спостерігається розвиток судомних пароксизмів, периферичних паралічів, мозочкової атаксії, нейросенсорної глухоти і статевого інфантилізму. Тип успадкування синдрому – автосомно-рецесивний (Г.С. Мариничева, В.И. Гаврилов, 1988; W. Reed et al., 1965).

Геліорезистентна пойкилодермія характерна для синдромів Цинссера-Енгмана-Коула і Ротмунда-Томпсона. Синдром Цинссера-Енгмана-Коула зустрічається тільки у хлопчиків і, окрім ознак ураження шкіри і нанізму, виявляється панцитопенією (гл. 1.1.1.3.3.1).

Синдром Ротмунда-Томпсона відрізняється наявністю у хворих гіоплазії І пальця кистей і розвитком раннього сенільного синдрому (гл. 1.1.2.2.3).

1.1.2.2.4. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і порушень росту та структури волосся

Порушення росту волосся може бути представлене у вигляді гіпо- і гіпертрихозу.

Виразений гіпотрихоз, майже до прояву алопеції, у поєднанні з постнатальним пропорційним нанізмом є патогномонічним симптомокомплексом синдромів трихо-рино-фалангеального I (синдрому Гідеона) і II типів (синдрому Лангера-Гідеона); GAPO; карликовості, церебральної атрофії і генералізованого фолікулярного кератозу (гл. 1.1.2.2.2.2); Гольтца (гл. 1.1.2.2.2.3); захворювань, що супроводжуються ектодермальною дисплазією (гл. 1.1.2.2.2.1), передчасним старінням (гл. 1.1.2.2.3) або зумовлених недостатністю соматотропіну, тироїдних гормонів (гл. 1.1.2).

При трихо-рино-фалангеальному синдромі спостерігаються подовжений, великий грушоподібний ніс, довгий фільтр, тонка верхня губа у вигляді хоботка, стовщення під нижньою губою, тонкі нігті, які погано ростуть, клінобрахідактилія за рахунок укорочення однієї або декількох фаланг і п'ясткових кісток верхніх кінцівок. Рентгенологічно відзначаються трикутної форми епіфізи фаланг, занурені в метафізи. І тип даного синдрому відрізняється менш вираженою затримкою росту, передчасним синостозом ростових зон.

Тип спадкування – автосомно-домінантний, рідко автосомно-рецесивний.

Трихо-рино-фалангеальний синдром II типу відрізняється наявністю у хворих розумової відсталості, множинних екзостозів, розміщених переважно на лопатках, плечових і великогомілкових кістках, аномалій розвитку очей у вигляді мікрофтальму, колобоми райдужки, блакитних склер і виявляється, як правило, спорадично. У більшості дітей з даним синдромом визначаються мікрodelеції довгого плеча хромосоми 8 регіону q24.11-q24.13 (Ю.И. Малышев, 1992; A. Vitaliti et al., 1981; C. Turleau et al., 1982; J.P. Fryns, N. Van Den Berghe, 1986; T. Okuno et al., 1987; S.J. Fennell et al., 1989).

Синдром GAPO характеризується черепно-лицьовими дисморфіями: випуклими лобними буграми, екзофтальмом, гіпертелоризмом очних яблук, стовщенням повік, відкритим великим тім'ячком, високим піднебінням, псевдоадонтією і прогресуючою атрофією зорового нерва (S. Manouvries-Nanu et al., 1987).

Розвиток алопеції у дітей, які мають прояви трихомегалії, і виникнення пігментної дегенерації сітківки з 2-літнього віку характерно для синдрому Олівера-Мак-Фарлайна (J. R. Sampson et al., 1989).

При диференціальній діагностиці синдрому пропорційного нанізму, який супроводжується алопецією, необхідно пам'ятати, що остання може бути проявом отруєнь, зокрема, талієм, миш'яком, ртуттю (акродинії), колхіцином, ретинолом, наслідком психічних травм, тяжкого токсикозу при гострих захворюваннях, ускладненням лікування цитостатиками, променевої терапії, особливо в тих випадках, коли немає множинних дисплазій.

При більшості захворювань, для яких патогномонічним є природжений гіпертрихоз, як правило, відзначається пренатальна затримка розвитку (гл. 1.1.1.3.3.3).

Набутий генералізований гіпертрихоз у поєднанні з постнатальним нанізмом зустрічається при адреногенітальному синдромі, пухлинах надниркових і статевих залоз (гл. 7), ураженнях головного мозку, тривалому застоюванні кортикостероїдів, анаболічних засобів.

Асоціація локального гіпертрихозу в ділянці ліктьових суглобів і постнатального нанізму являє собою самостійний синдром (K.D. Macdermot et al., 1989).

Зміна структури волосся, що виявляється у вигляді підвищеної ламкості, у поєднанні з низькорослістю є діагностично значущим симптомокомплексом синдрому Менкеса (трихополідистрофії) і синдрому нанізму, розумової відсталості, підвищеної ламкості волосся. Останній відрізняється від синдрому Менкеса дуже низьким вмістом сірки у волоссі, альтернуючим типом поляризуючої мікроскопії волосся і автосомно-домінантним типом спадкування. У хворих із синдромом Менкеса відзначаються кучеряве волосся, мікроскопічна картина якого характеризується зміною його структури у вигляді закрученого уздовж осі (pili forti). Постійною ознакою є прогресуюче ураження центральної нервової системи. Відмічається поступовий розвиток церебродепресії, судомного синдрому і зниження гостроти зору. Характерні рентгенологічні ознаки порушення остеоутворення. Кардинальними лабораторними критеріями діагностики синдрому Менкеса є знижена концентрація церулоплазміну в сироватці крові, низький рівень міді в тканині печінки. Синдром Менкеса успадковується за рецесивним, зчепленим з X-хромосомою, типом (Л.О. Бадалян та співавт., 1980; А.П. Авцин та співавт., 1991; J. Menkes et al., 1962; D. Nadal, K. Baerlocher, 1988).

Підвищена ламкість волосся зустрічається також при деяких інших синдромах, зокрема, при трихо-рино-фалангеальному синдромі і синдромах, що супроводжуються ектодермальною дисплазією, передчасним старінням.

1.1.2.2.5. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і пухлиноподібних утворень шкіри

Пухлиноподібні утворення шкіри або слизових оболонок характерні для синдромів Гольтца, Ріхнера-Ханхарта, Беннеяна-Рілея-Рубалькабі.

Синдром Гольтца відрізняється наявністю у хворих папілярних гамартром слизових оболонок порожнини рота і вогнищевої гіпоплазії шкіри (гл. 1.1.2.2.2.3); Ріхнера-Ханхарта – ліпоматозу і долонно-підшовного кератозу (гл. 1.1.2.2.2.2); Беннеяна-Рілея-Рубалькабі – макроцефалії (гл. 1.1.2.2.1.1.1).

1.1.2.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і синдрому передчасного старіння

Синдром передчасного старіння характеризується ранніми процесами посивіння, випадання волосся, зубів, розвитком в'ялості шкіри, атеросклеротичних змін, виникненням катаракт тощо. Він є патогномонічним для синдромів Хатчинсона-Джілфорда, Вернера, "птахоголової" карликовості монреальського типу, передчасного старіння і пігментних невусів, Баматтера, Берліна, Ротмунда-Томпсона, Де-Барсі-Моана-Дірка, Коккейна (схема 17).

Специфічні черепно-лицьові дисморфії дозволяють відрізнити синдроми Хатчинсона-Джілфорда, Вернера, "птахоголової" карликовості монреальського типу, передчасного старіння і пігментних невусів, Баматтера, Де-Барсі-Моана-Дірка. Так, "птахоголовість" характерна для синдромів Хатчинсона-Джілфорда, Вернера, "птахоголової" карликовості монреальського типу, передчасного старіння і пігментних невусів (гл. 1.1.1.3.1.2).

Обличчя у хворих із синдромом Баматтера нагадує обличчя гнома з фільму У. Діснея "Білосніжка і сім гномів" (И.Р. Лазовских, 1981). Характерними проявами даного синдрому вважають збільшення великих суглобів, пігментацію емалі зубів, мікросферофакію. Тип спадкування синдрому Баматтера – рецесивний, зчеплений з X-хромосою.

Досить характерний вигляд мають хворі із синдромом Де-Барсі-Моана-Дірка, що зумовлений черепно-лицьовими дисморфіями: опуклим чолом, гіпертелоризмом очних яблук, вузьким розрізом очних щілин, мікростомією, великими вушними раковинами. У хворих відзначаються маленьких розмірів кисті і стопи. Характерна виражена м'язова гіпотонія в поєднанні з гіперрефлексією. Вважають, що захворювання зв'язане з автосомно-рецесивним геном (J. Kunze et al., 1985).

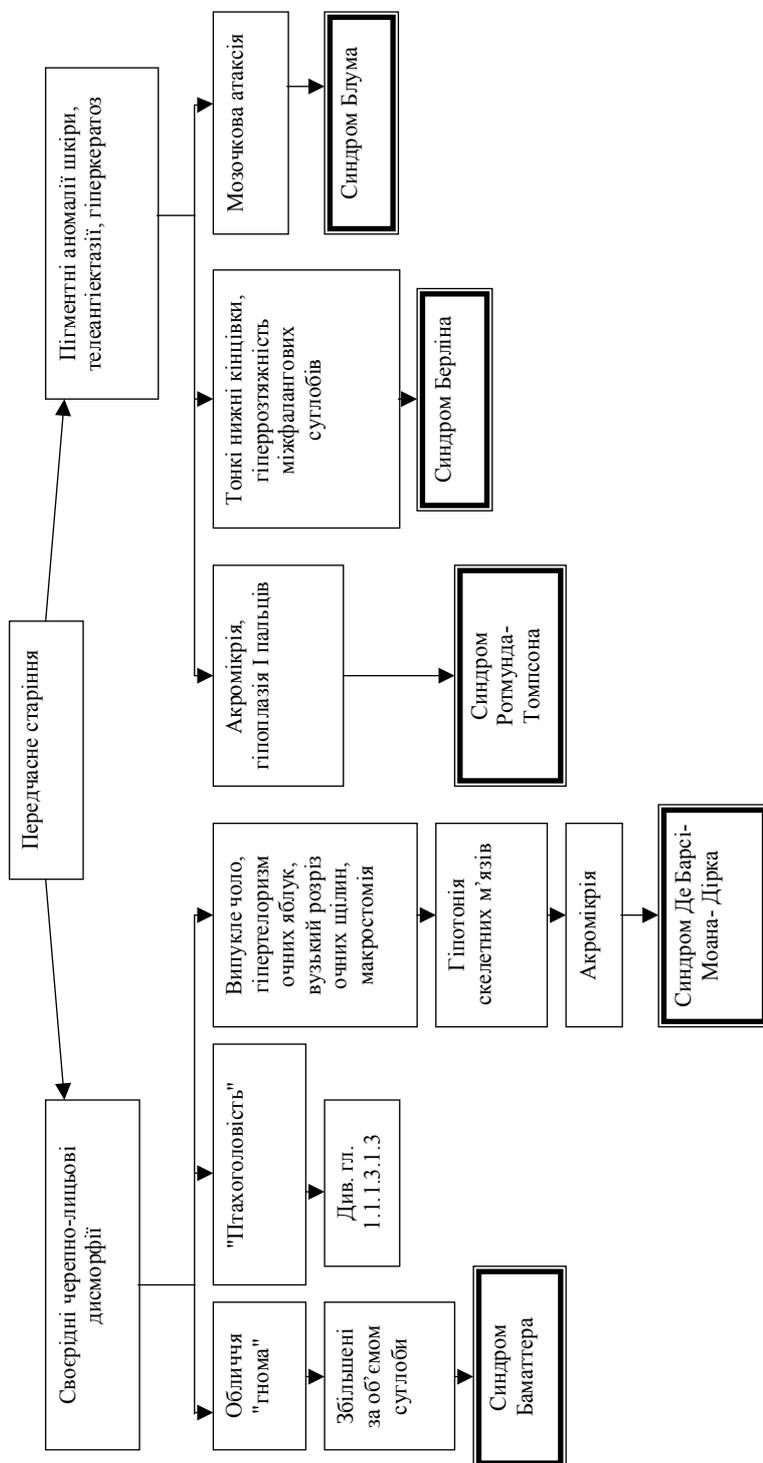


Схема 17. Алгоритм диференціальної діагностики при постнатальному нанізмі, що супроводжується синдромом передчасного старіння.

Пігментні аномалії шкіри характерні для синдромів передчасного старіння і пігментних невусів, Ротмунда-Томпсона і Берліна. Поєднання пігментних аномалій шкіри і долонно-плантарного гіперкератозу відрізняють синдроми Ротмунда-Томпсона і Берліна. Кардинальною ознакою синдрому Ротмунда-Томпсона є прогресуюча пойкилодермія. З перших місяців життя хворого на шкірі, починаючи з ділянки підборіддя, з'являється блідо-рожева мармурова сітка, що у наступному поширюється, поступово набуваючи коричнево-червонуватого відтінку. Наявність телеангіектазій, вогнищ еритеми, ділянок гіпо- і гіперпігментації надають шкірі специфічного вигляду. Надалі у вогнищах ураження з'являються атрофія і рубці. У більшості хворих у дошкільному віці розвивається зонулярна катаракта. Для синдрому Ротмунда-Томпсона також характерні маленькі розміри кистей, стоп, гіпоплазія I пальця кистей, гіпогеніталізм, гіпогонадізм.

На відміну від синдрому Ротмунда-Томпсона, при синдромі Берліна спостерігаються меланолейкодермія кінцівок (шкіра "леопарда"), телеангіектазії на слизових оболонках губ, дуже тонкі кінцівки, що нагадують "пташині лапки", підвищена розтяжність міжфалангових суглобів пальців. Тип спадкування синдрому Ротмунда-Томпсона – автосомно-рецесивний. Синдром Берліна успадковується за автосомно-домінантним типом (Л.З. Казанцева та співавт., 1985; Т. Salomon et al., 1966; J.C. Hall et al., 1980; D.G. Starr et al., 1985). Гіперпігментація шкіри у хворих із синдромом передчасного старіння і пігментних невусів, на відміну від синдрому Берліна, локалізується переважно в ділянці обличчя і шиї (М. Varaitser et al., 1988).

Прогеричні зміни і порушення пігментації шкіри також спостерігаються при синдромі атаксії-телеангіектазії (синдромі Луї-Бар). Клінічними критеріями синдрому атаксії-телеангіектазії є мозочкова атаксія, телеангіектазії і часті респіраторні захворювання. Обов'язкова ознака синдрому атаксії-телеангіектазії – мозочкова атаксія – виявляється в першому півріччі 2-го року життя. Телеангіектазії найчастіше уперше виявляються у хворого 3–6-ти-річному віку і мають прогресуючий характер. Спочатку телеангіектазії з'являються в ділянці кутів очей, а потім симетрично поширюються, захоплюючи всю кон'юнктиву (за винятком простору навколо рогової оболонки), повіки, перенісся, складки шкіри на шиї, передпліччові і колінні ділянки шкіри. Характерні сумний вираз обличчя, раннє посивіння волосся, висока частота пігментних порушень, що нагадують пойкилодермію і гіпогонадізм. Часті респіраторні захворювання зумовлені системною лімфоїдною гіпоплазією, що виявляється дисгаммаглобулінемією за рахунок зниження концентрації Ig A, Ig G2 і Ig E, зменшенням активності реакцій гіперчутливого типу. Лабораторними діагностичними критеріями синдрому Луї-Бар є підвищений рівень сироваткового α -фетопротейну, раково-ембріонального антигену в плазмі крові і наявність спонтанних розривів хромосом 7 і 14. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (Е. Бодер, 1987).

Ізольована геродермія специфічна для синдрому GAMBO і недостатності соматотропіну. При синдромі GAMBO спостерігається тотальне передчасне старіння шкіри, а при недостатності соматотропіну – переважно в ділянці обличчя (гл. 1.1.2.1). У хворих із синдромом GAMBO відмічаються виражена мікроцефалія, мікрофтальмія, ніс, який виступає, прогнатизм, брахідактилія, клінодактилія V пальців (A. Verloes et al., 1989). Інші форми геродермії (акрогерія Готторна, синдром в'ялої шкіри та ін.) не супроводжуються вираженою затримкою зростання довжини тіла (А.А. Студницин та співавт., 1983).

Передчасне старіння відмічається також при синдромі Коккейна, який відрізняється диспропорційним нанізмом (гл. 1.2.1.1).

1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДИСПРОПОРЦІЙНОМУ НАНІЗМІ

Диспропорційність тілобудови у хворих з нанізмом може бути зумовлена переважним укороченням тулуба або кінцівок.

1.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДИСПРОПОРЦІЙНОМУ НАНІЗМІ, ЗУМОВЛЕНОМУ ПЕРЕВАЖНИМ УКРОЧЕННЯМ ДОВЖИНИ ТУЛУБА

Практично при всіх захворюваннях, для яких характерне укорочення довжини тулуба, відзначаються коротка шия, низький ріст волосся, деформація хребта, розвиток контрактур суглобів. Одним із визначальних моментів диференціальної діагностики даних хвороб є огрубіння рис обличчя.

1.2.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ УКРОЧЕННІ ДОВЖИНИ ТУЛУБА, ЩО НЕ СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ОГРУБІННЯМ РИС ОБЛИЧЧЯ

У хворих без прогресуючого огрубіння рис обличчя з диспропорційним нанізмом, зумовленим переважним укороченням довжини тулуба, інформативною діагностичною ознакою є час виникнення перших клінічних симптомів (схема 18).

Ранні прояви захворювання – з перших днів або місяців життя – характерні для спондилокостального дизостозу, хвороби Кліппеля-Фейля-Шпрен-

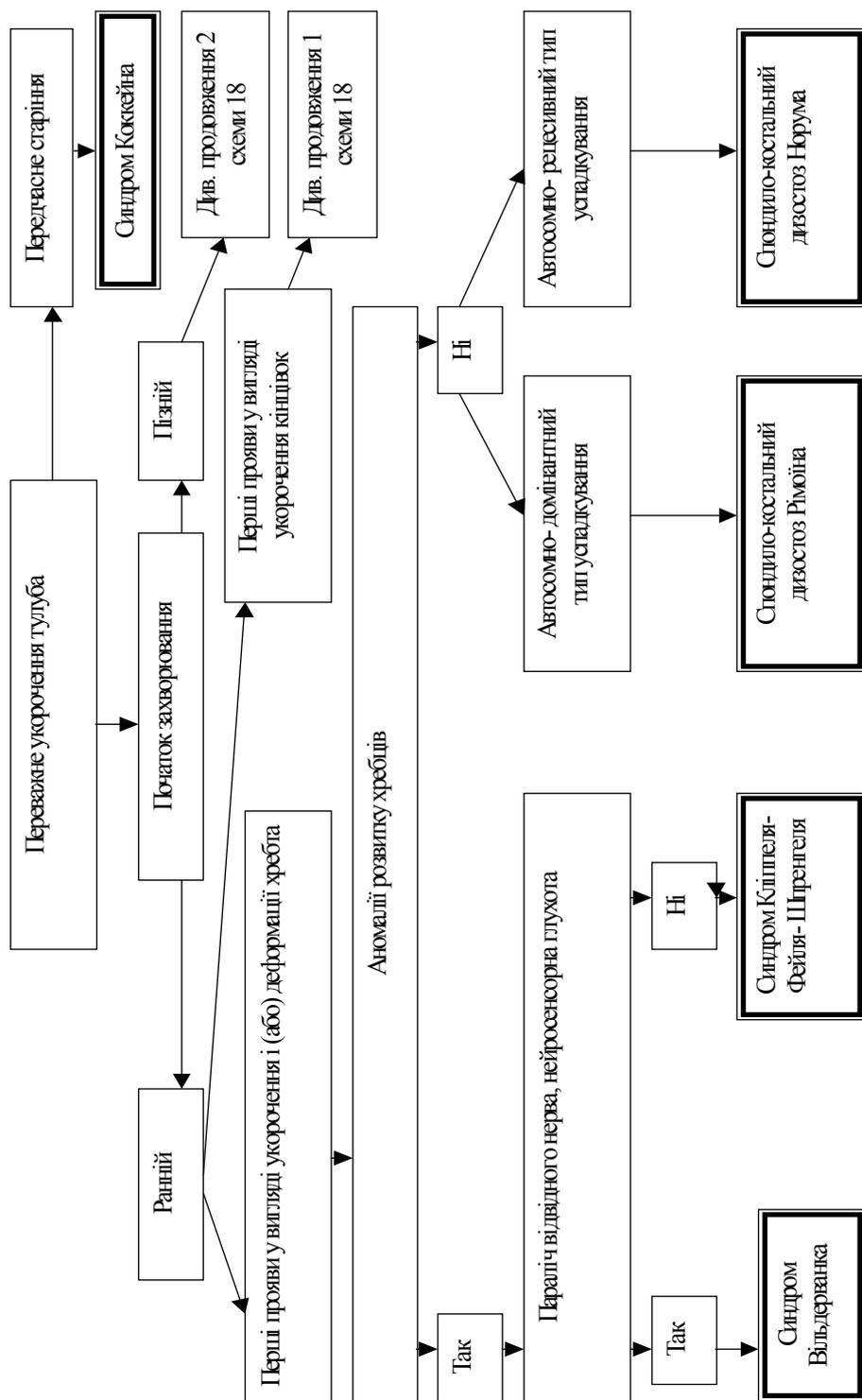
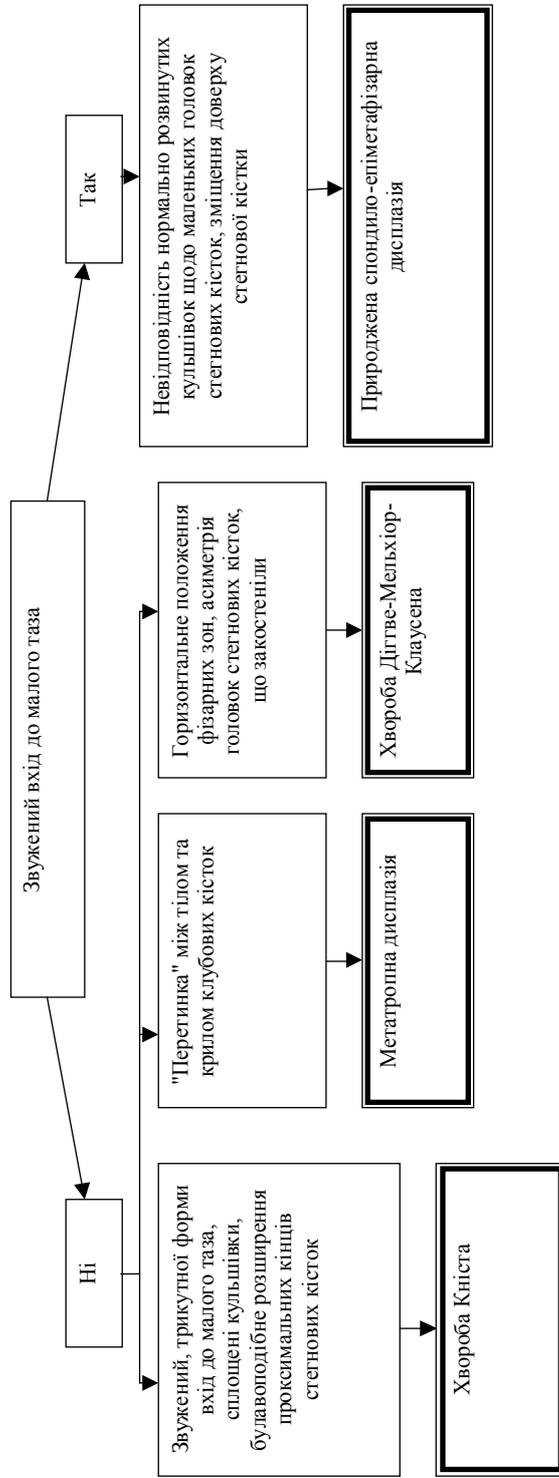
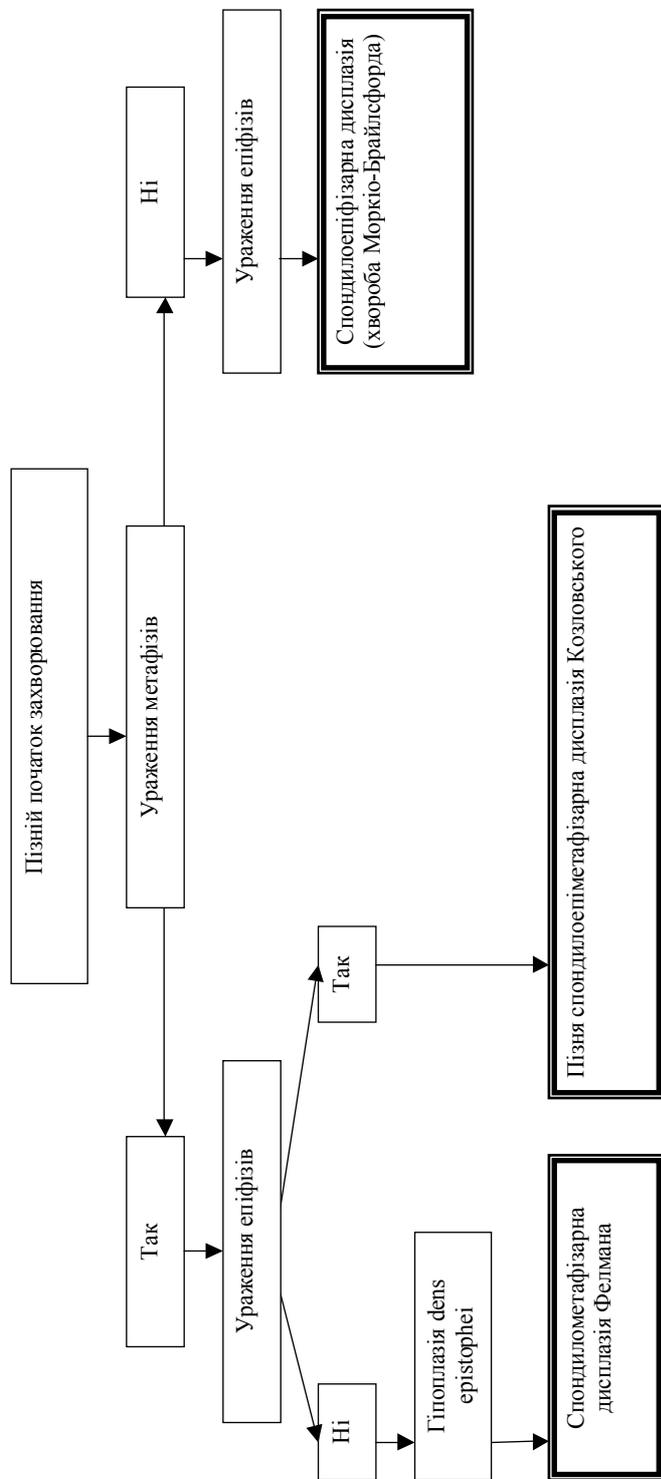


Схема 18. Алгоритм диференціальної діагностики при диспропорційному нанізмі, що зумовлений переважним укороченням довжини тулуба та не супроводжується прогресуючим огрубінням рис обличчя.



Продовження 2 схеми 18.



геля, Кніста, Дігве-Мельхіор-Клаусена, синдрому Роланда-Десбукоїса, метатропної дисплазії, Вільдерванка, природженої спондилоепіметафізарної дисплазії. Кривошия зі значним укороченням довжини шії, маленькі розміри високорозміщених лопаток, швидкий розвиток сколіозу дозволяють фенотипово відрізнити спондилокостальний дизостоз і хворобу Кліппеля-Фейля-Шпренгеля від інших захворювань даної групи. Діагностичними ознаками спондилокостального дизостозу і хвороби Кліппеля-Фейля-Шпренгеля є аномалії розвитку хребців (клиноподібні, метеликоподібні задні, бічні напівхребці, конкресценція хребців з формуванням вигадливих кісткових утворень або незлиття окремих частин хребців, конкресценція вертебральних відділів ребер). Особливості хвороби Кліппеля-Фейля-Шпренгеля – переважне ураження верхніх відділів хребта, наявність кістково-хрящового зчленування між лопаткою і остистими відростками хребців (омовертебральної кістки) – відрізняють її від спондилокостального дизостозу, для якого характерний більш виражений ступінь порушень розвитку хребців, ураження усіх відділів хребта, відсутність омовертебральної кістки.

Поєднання симптомокомплексу хвороби Кліппеля-Фейля-Шпренгеля з нейросенсорною глухотою, паралічем відвідного нерва, ретракцією очного яблука являє собою синдром Вільдерванка (И.Г. Лагунова, 1989; А.Н. Семячкина и соавт., 1989; P. Beighton, F. . Horan, 1981; E. Floor et al., 1989; W. Lenz, 1989).

У межах клінічної симптоматики хвороби Кліппеля-Фейля-Шпренгеля деякі автори виділяють синдроми Кліппеля-Фейля, Шпренгеля і Острум-Ферста, надаючи їм нозологічної самостійності. Для синдрому Кліппеля-Фейля характерною ознакою вважають синостоз хребців шийного відділу, для синдрому Шпренгеля – інших відділів хребта. Синдром Острум-Ферста містить у собі прояви синдромів Кліппеля-Фейля і Шпренгеля (Ю.И. Барашнев и соавт., 1984; А.Н. Семячкина и соавт., 1989). Вважають, що хвороба Кліппеля-Фейля-Шпренгеля пов'язана з автосомно-домінантним геном. Розрізняють два генетичних типи спондилокостального дизостозу – автосомно-домінантний (дизостоз Рімоїна) і автосомно-рецесивний (дизостоз Норума), для якого характерні більш тяжкий перебіг і висока імовірність летального кінця на 1-му році життя (А.Н. Lorenz, E. Rupperecht, 1990).

Зміна до 5-7 років життя одного виду диспропорційності тілобудови, що виявляється з перших днів життя переважним укороченням кінцівок, на інший, зумовлений переважним укороченням довжини тулуба, дає можливість виділити хворобу Кніста, Дігве-Мельхіор-Клаусена, метатропну дисплазію, природжену спондилоепіметафізарну дисплазію, синдром Роланда-Десбукоїса. Дані захворювання об'єднують також інші клініко-рентгенологічні ознаки: наявність грудного кіфозу або кіфосколіозу, поперекового лордозу, платиспондилії, нерівних контурів хребців, ураження епіфізів і метафізів довгих трубчастих кісток, пізня поява ядер скостеніння (М.В. Вол-

ков та співавт., 1982). Попередню диференціальну діагностику даних захворювань можна провести за фенотиповими ознаками. Хвороба Кніста відрізняється характерними черепно-лицьовими дисморфіями: плоским профілем обличчя, сплосченим переніссям, гіпертелоризмом очних яблук, екзофтальмом, макростомією; широкою грудною кліткою. Для метатропної дисплазії характерна наявність вузької грудної клітки і подвійної шкірної складки над крижами. Для природженої спондилоепіметафізарної дисплазії і хвороби Діггве-Мельхіор-Клаусена характерна бочкоподібна грудна клітка з випнутою вперед грудниною. Однак на відміну від природженої спондилоепіметафізарної дисплазії при хворобі Діггве-Мельхіор-Клаусена відмічаються маленьких розмірів кисті і стопи, м'які нігті. Слід відзначити, що при хворобі Кніста і природженій спондилоепіметафізарній дисплазії часто зустрічаються міопія і туговухість.

Синдром Роланда-Десбукоїса виділяється з даного ряду патологій наявністю у хворих потиличного менінгоенцефалоцеле.

Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних рентгенологічного дослідження тазових і стегнових кісток. Для хвороб Кніста і Діггве-Мельхіор-Клаусена характерне зменшення поперечника входу в малий таз. Відмінною рисою хвороби Кніста є своєрідна трикутна форма входу в малий таз. У хворих із природженою спондилоепіметафізарною дисплазією розміри входу в малий таз незмінні, а при метатропній дисплазії – збільшені. При хворобі Кніста і природженій спондилоепіметафізарній дисплазії відзначається різке зменшення довжини шийки стегнової кістки (вона практично не диференціюється), а при метатропній дисплазії і хворобі Діггве-Мельхіор-Клаусена вона хоча й укорочена, але чітко визначається. Для хвороби Кніста характерне булавоподібне стовщення проксимального кінця стегнової кістки та сплосчення кульшівки, у той час, як при природженій спондилоепіметафізарній дисплазії стегнова кістка зміщена вгору (великий вертлюг досягає даху кульшівки) і визначаються нормально сформовані кульшівки. При діагностиці даних захворювань важливі деякі специфічні рентгенологічні ознаки. Так, при природженій спондилоепіметафізарній дисплазії відмічається стоншення дужок поперекових хребців, при метатропній дисплазії – наявність перетяжки між тілом і крилом клубових кісток, зміщення малого вертлюга донизу, розширення щілини колінного суглоба; при хворобі Діггве-Мельхіор-Клаусена – горизонтальне положення фізарних зон у проксимальних відділах стегнових кісток, асиметричність осифікації епіфізів і метафізів трубчастих кісток.

Хвороба Кніста і природжена спондилоепіметафізарна дисплазія успадковуються за автосомно-домінантним, а хвороба Діггве-Мельхіор-Клаусена і метатропна дисплазія – автосомно-рецесивним типами (М.В. Волков та співавт., 1982; Ю.И. Барашнев и соавт., 1988; Г. П. Юкина, Л.К. Михайлова, 1988; А.Н. Семякина и соавт., 1989; P. Maroteaux et al., 1966;

J.W. Spranger, L. O. Langer, 1970; J.W. Spranger et al, 1974; M. Beck et al., 1983; M.C. Silengo et al., 1983; R.Wynne-Davies, 1986; Cohn D. H., 2003).

Підвищена екскреція гексозаміногліканів із сечею, що виявляється при природженій спондилоепіметафізарній дисплазії і хворобі Діггве-Мельхіор-Клаусена, іноді є суттєвою вимогою для проведення диференціальної діагностики цих захворювань з мукополісахаридозом IV типу (синдромом Моркіо). На відміну від них для синдрому Моркіо характерне поступове огрубіння рис обличчя, високе стояння лопаток, відсутність вираженого поперекового лордозу, м'які кисті, жорстке волосся (гл. 1.2.1.2).

Раннє ураження хребта відзначається також при синдромах цереб्रो-кістково-мандибулярному (гл. 1.1.1.3.1.8) та Гольденара (гл. 1.1.2.2.1.1.3).

Поява перших симптомів захворювання у вигляді порушення ходи (кульгавості, "качиної ходи") у більш старшому віці – після 1–2-го року життя – свідчить на користь спондилоепіфізарної дисплазії (хвороби Моркіо-Брайлсфорда), а після 5–6-літнього віку – пізньої спондилоепіметафізарної дисплазії Козловського та спондилометафізарної дисплазії Фелмана. При даних захворюваннях, як правило, спостерігається незначна затримка зростання довжини тіла. Спондилоепіфізарна дисплазія відрізняється супровідними позаскелетними проявами: гепатомегалією, пупковою, пахвинними грижами, міопією і підвищеною екскрецією гексозаміногліканів із сечею.

Рентгенологічно у хворих зі спондилоепіфізарною дисплазією визначаються сплющення епіфізів при відповідності поперечних розмірів епіфізарній пластинці і наростаюче поглиблення головок стегнових кісток у кульшівки. Розрізняють три генетичних варіанти спондилоепіфізарної дисплазії – автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний, рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (М.В. Волков та співавт., 1982; И.Г. Лагунова, 1989; А.Н. Семячкина и соавт., 1989).

Для пізньої спондилоепіметафізарної дисплазії Козловського не характерні позаскелетні прояви. При рентгенологічному дослідженні, як і при спондилоепіфізарній дисплазії, виявляються звуження поперечника входу в малий таз, поглиблення кульшівки, але спостерігається ураження метафізів трубчастих кісток, що не зустрічається при спондилоепіфізарній дисплазії. Тип спадкування – автосомно-домінантний (И.Г. Лагунова, 1989; А.Н. Семячкина и соавт., 1989; K. Kozlowski et al., 1967; J.M. Garcia-Castro et al., 1982).

Спондилометафізарна дисплазія Фелмана на відміну від дисплазії Козловського виявляється більш легкою платиспондилією і обов'язковою гіпоплазією майже до аплазії epistrophei (J. Vanek, 1984).

Міотонічна хондродисплазія Швартца-Джампеля, при якій також відмічаються деформація хребта і укорочення тулуба, відрізняється обов'язковими проявами міотонії і досить специфічними лицьовими дисморфіями: плоским

профілем обличчя, вузькими й укороченими очними щілинами, мікростомією. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (Л.О. Бадалян та співавт., 1980).

Синдром Коккейна на відміну від даних захворювань характеризується передчасним старінням і атрофією жирової підшкірної клітковини. У хворих із синдромом Коккейна відзначаються мікроцефалія, вузьке обличчя, енофтальм, тонкий дзьобоподібний ніс, високе аркоподібне піднебіння. Патогномонічним симптомокомплексом є олігофренія, мозочкові розлади, які прогресують, тремор, анорексія, зниження слуху, пігментна дегенерація сітківки, набуті множинні контрактури, рідке волосся, геліочутливий еритематозний дерматит, що дозволяє визначитися в діагнозі. Важливими діагностичними ознаками є рентгенологічні симптоми: дифузний остеосклероз, збільшення передньо-заднього розміру хребців з розширеною відстанню між ними, подовження діафізів довгих трубчастих кісток, укорочення метакарпальних кісток. Тип спадкування синдрому Коккейна – автосомно-рецесивний (A. Pelizza et al., 1976; C.S. Hauston et al., 1982; J. Jacken et al., 1989; M.A. Patton et al., 1989).

Близькі за фенотиповими ознаками до синдрому Коккейна прояви має синдром CAMFAK, відмітним симптомом якого вважають природжену катаракту (D. Talwar, S.A. Smith, 1989).

1.2.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ УКОРОЧЕННІ ДОВЖИНИ ТУЛУБА, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ПРОГРЕСУЮЧИМ ОГРУБІННЯМ РИС ОБЛИЧЧЯ

Прогресуюче огрубіння рис обличчя у хворих із постнатальною затримкою фізичного розвитку є патогномонічним для деяких хвороб накопичення (мукополісахаридозів, муколіпідозів та ін.). При даних захворюваннях поступово розвиваються черепно-лицьові дисморфії (нависле чоло, широкий із запалим переніссям і великими ніздрями ніс, гіпертелоризм очних яблук, відкритий рот з товстими губами, макрогlossenія), сукупність яких позначена як гаргоїлізм. Поєднання з укороченням довжини шиї і тулуба, фіксованим тораколюмбальним кіфозом або кіфосколиозом, широкими кистями, стопами з короткими пальцями, гіпотонією скелетних м'язів, грубою товстою шкірою, гіпертрихозом, пупковою, пахвинними грижами, множинними прогресуючими контрактурами суглобів, великим животом, збільшенням печінки і селезінки, наявністю утрудненого гучного дихання через ніс і часті респіраторні захворювання дозволяють зробити попередній висновок на підставі загального огляду.

Значущими діагностичними ознаками даних захворювань є результати рентгенологічного дослідження. У хворих виявляється різного ступеня множинний дизостоз: ущільнення склепіння та основи черепа, широке, сплюснене турецьке сідло, кубоподібної або двоопуклої форми хребці, котрі сплю-

щуються з віком, язикоподібна форма ТХІІ і LІ, LІІ хребців, стовщення ключиць, широкі ребра з локальним стоншенням у місці зчленування з гіпоплазованими попереочними відростками хребців, високе стояння стовщених і укорочених лопаток, деформація тазових кісток, скошений дах кульшових, маленькі головки плечових і стегнових кісток, розширення діафізів і кістково-мозкового каналу довгих трубчастих кісток із стоншенням кіркового шару, пізні скостеніння кісток зап'ястка. На першому етапі диференціальної діагностики даної групи захворювань найбільш доцільне дослідження екскреції глікозаміногліканів із сечею (схема 19).

Підвищена екскреція гексозаміногліканів відмічається при мукополісахаридозах і ювенільному сульфатидозі Остіна. Виявлення захворювання в ранньому дитячому віці характерно для мукополісахаридозу І-Н (синдрому Гурлер), ІІ (синдрому Хантера), ІV (синдрому Моркіо), VI типів (синдрому Марото-Ламі) і ювенільного сульфатидозу Остіна.

Наявність прогресуючих психоневрологічних розладів дозволяє відрізнити мукополісахаридози І-Н, ІІ типів, ювенільний сульфатидоз Остіна від мукополісахаридозу ІV і VI типів. Переважання симптомів ураження нервової системи, що виявляються спастичним тетрапарезом, гіперзбудливістю, міоклонічними судомою, ністагмом свідчить про ювенільний сульфатидоз Остіна. Відмінними рисами останнього вважають блідість дисків зорових нервів, вакуолізацію лімфоцитів периферичної крові, відсутність помутніння рогової оболонки ока і вираженої гепатоспленомегалії. Остаточний діагноз встановлюється на підставі виявлення підвищеної екскреції сульфатидів, гепаран- і дерматансульфату із сечею і значного зниження активності арилсульфатази А, В, С типів у культурі фібробластів. Мукополісахаридоз І-Н типу відрізняється від ІІ типу більш ранньою маніфестацією і ступенем тяжкості клінічних проявів. Однією із перших ознак захворювання є фіксований кіфоз поперекового відділу хребта, що відмічається вже у 1-му півріччі життя. Мукополісахаридоз І-Н типу характеризується більш вираженим множинним дизостозом, значним відставанням росту, помутнінням рогової оболонки ока. Контрактури міжфалангових суглобів пальців призводять до появи досить специфічної ознаки практично всіх мукополісахаридозів – кігтьоподібної форми кистей, які не стискаються. Характерними рисами мукополісахаридозу ІІ типу є ураження дітей тільки чоловічої статі, як правило, відсутність кіфозу, ранній розвиток остеоартритів, вузликів ураження шкіри в ділянці спини, агресивний характер поведінки.

При даних типах мукополісахаридозу відзначається висока глікозаміногліканурія за рахунок гепаран- і дерматансульфатів. Для мукополісахаридозу І-Н типу патогномічно зниження активності α -L-ідуронідази, а для ІІ типу – сульфідуронатсульфатази (Ю.І. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978; К.Д. Краснопольская и соавт., 1985; А.Н. Семячкина и соавт., 1991; J.W. Spranger, 1972; V.A. Mc Kusik, R.E. Pyeritz, 1980; T. Tonnesen et al.,

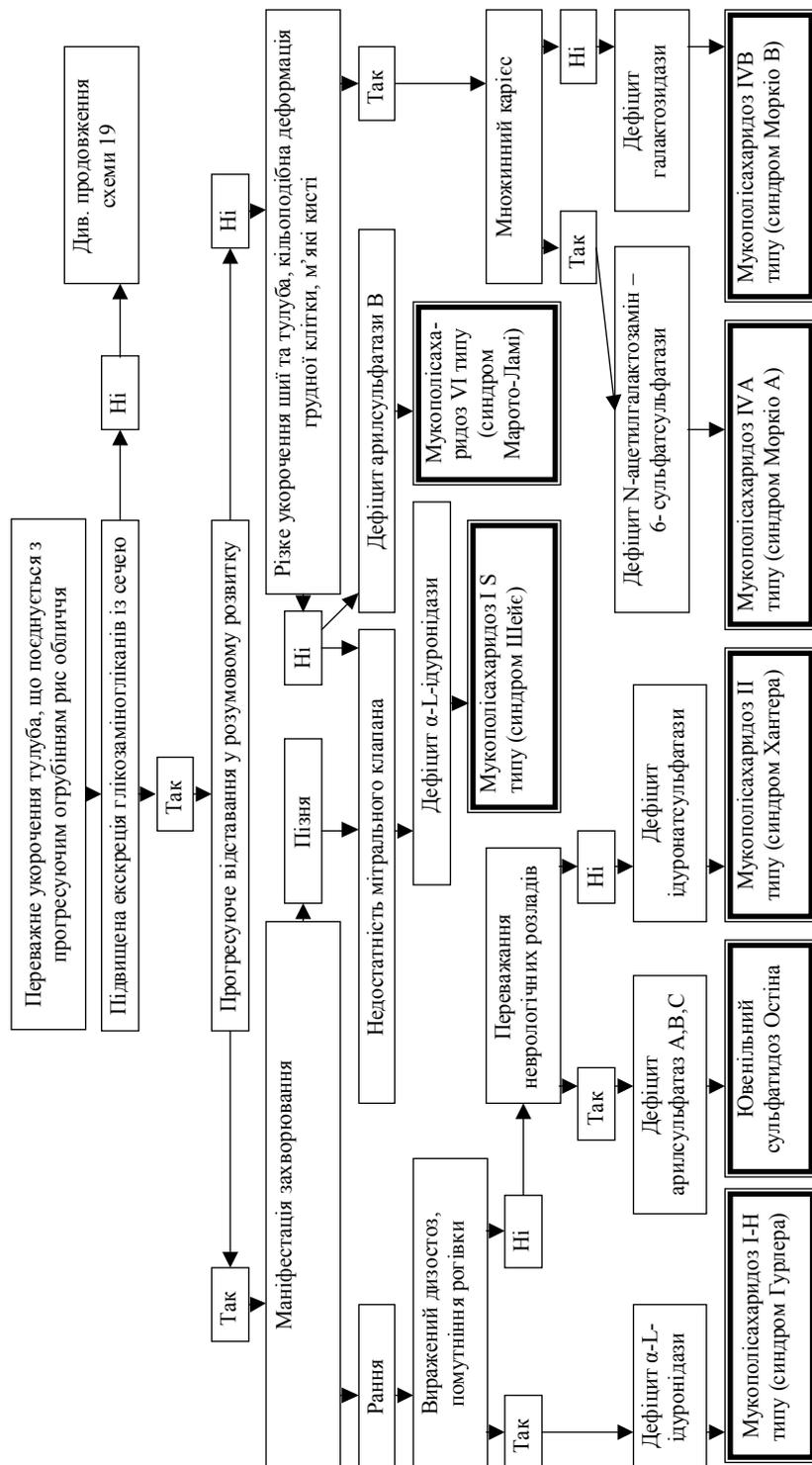
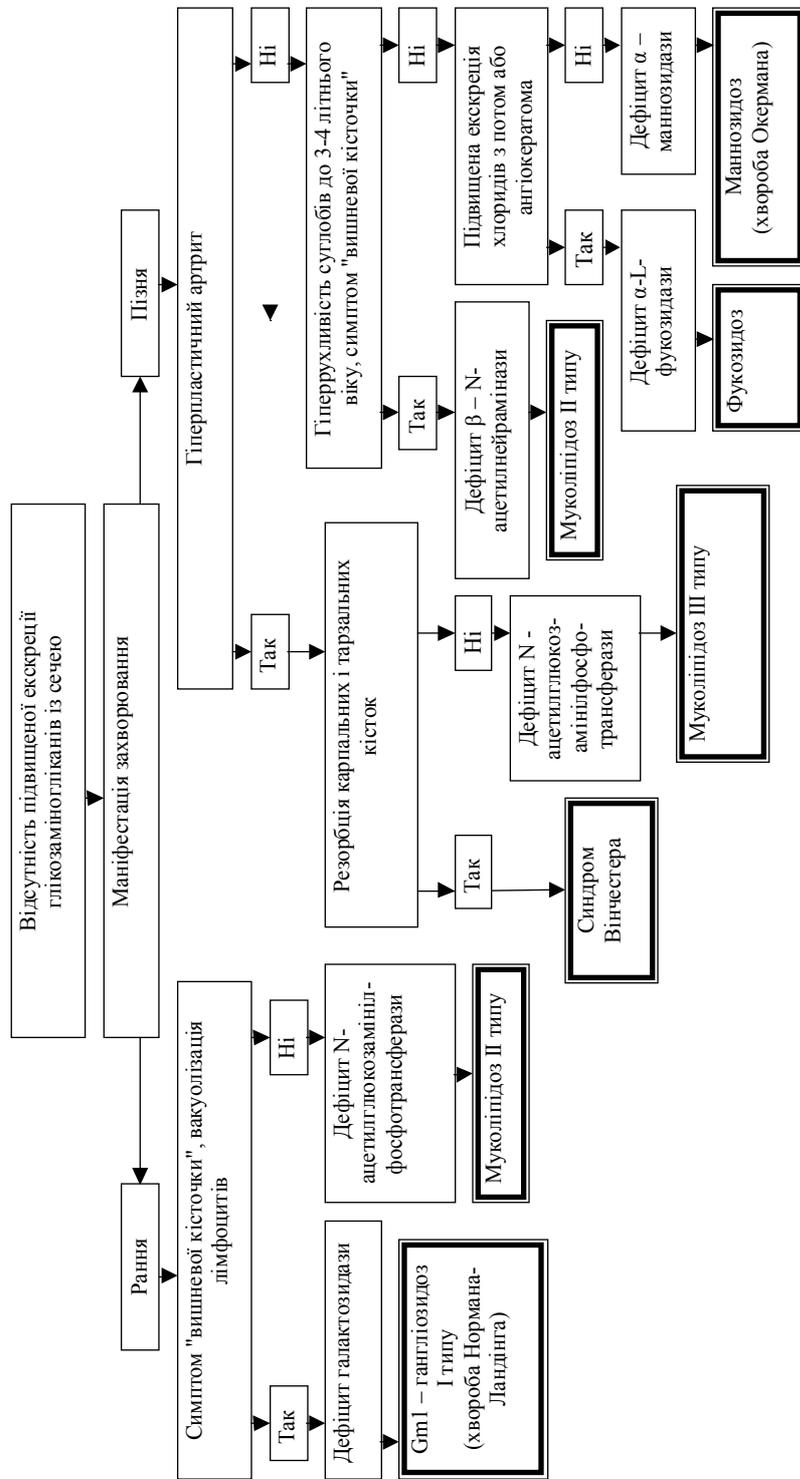


Схема 19. Алгоритм диференціальної діагностики при диспропорційному нанізмі, який зумовлений переважним укороченням довжини тулуба та супроводжується прогресуючим огрубінням рис обличчя.



1982; K. Hugh-Jones, 1983; I.D. Yong, P.S. Harper, 1983; T. Kagalwala et al., 1988; J. Nelson, D. Carson, 1989).

Збереження інтелекту і поява клінічних ознак захворювання у 2 – 3 – літньому віці відрізняє мукополісахаридоз IV, VI типів. Мукополісахаридоз IV типу характеризується різкою затримкою зростання довжини тіла, як правило, карликовістю. Відзначається виражене укорочення шиї (голова сидить на плечах) і тулуба, кільцеподібна деформація грудної клітки, що фенотипово наближує його до спондилоепіметафізарних дисплазій. Спостерігається кіфоз грудного і поперекового відділів хребта. Характерне зменшення товщини жирової підшкірної клітковини, майже до її відсутності, стовщення суглобів, м'які кисті. Патогномонічними рентгенологічними ознаками вважають: а- або гіоплазію зубоподібного відростка і нестабільність атланта-окципітального зчленування, широкі, плоскі зі скошеним дахом кульшові, сплюснення і фрагментованість шийок стегнових кісток, гіопластичність дистальних фаланг пальців.

Залежно від характеру ензимного дефекту виділяють : тип А – при дефіциті N – ацетилглюкозамін-6-сульфатсульфатази; і тип В – при дефіциті β-галактозидази (М.В. Волков та співавт., 1982; А.Н. Семячкина и соавт., 1989; Н. Groebe et al., 1980; М. Beck et al., 1986).

У хворих із мукополісахаридозом VI типу на відміну від інших типів спостерігаються одутле обличчя, виражена мікрогенія і стовщення підшкірної тканини долонних поверхонь кистей. Першими ознаками мукополісахаридозу VI типу вважають обмеження обсягу рухів плечових (дитина не може підняти руки вгору) і міжфалангових суглобів. Часто відзначається синдром карпального каналу – стиснення n. medianus у карпальному каналі.

Діагностично значущими є такі рентгенологічні ознаки захворювання: висока частота асептичного некрозу головки стегнової кістки, вальгусна деформація стоншених шийок стегнової кістки, деформоване тазове кільце зі скошеними западинами і навислими крилами, вузький поперечник входу в малий таз. Переважання дерматансульфату в складі глікозаміногліканів, які екскретуються із сечею, і наявність дефіциту арилсульфатази В дозволяють верифікувати діагноз (М.В. Волков та співавт., 1982; D.L. Van Dyke et al., 1981).

Мукополісахаридоз I-S типу (синдром Шейє) виявляється пізніше – у 3–6 – літньому віці. Захворювання починається з розвитку контрактур міжфалангових суглобів пальців кистей і стає вірогідно вираженим у період статевого дозрівання. Інтелектуальний розвиток у більшості випадків не порушений. На відміну від форми мукополісахаридозу VI, що пізно маніфестує, при I-S типі менш виражені затримка росту та ознаки дизостозу, часто реєструється недостатність аортального клапана, характерні опущені кути рота, мандибулярний прогнатизм, не відмічається розвиток асептичного некрозу головки стегнової кістки і відсутня гепатоспленомегалія. Остаточний діагноз встановлюється на підставі наявності підвищеної екскреції гепаран- і

дерматансульфатів із сечею і зниженої активності β -L-ідуронідази (А.Н. Семякина и соавт., 1991; N. Kaibara et al., 1979; J. Fortuim, W. Kleijer, 1980).

Мукополісахаридоз III типу (синдром Санфіліппо) також маніфестує у 3–6 – літньому віці. На відміну від інших типів мукополісахаридозу, при III типі практично не страждає фізичний розвиток. Провідними ознаками захворювання є виражена розумова відсталість, контрактури суглобів, які прогресують, гепатоспленомегалія і легке помутніння рогівки. Із сечею екскретується значна кількість гепарансульфату. Виділяють три ензимні форми мукополісахаридозу III типу: А – при недостатності гепаран-N-сульфатази; В – при дефіциті N-ацетил- α -D-глюкозамінідази; С – при недостатності β -глюкозамінід – N-ацетилтрансферази (Ю.И.Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978; М.В. Волков и соавт., 1982). Тип спадкування мукополісахаридозу II типу – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою; інших розглянутих нозологічних форм – автосомно-рецесивний.

Клінічні прояви, що нагадують основні ознаки мукополісахаридозів – гротескні риси обличчя, множинний дизостоз, збільшений розмір живота, гепато- і спленомегалія, пупкова, пахвинні грижі, прогресуючий розвиток флексорних контрактур і розумової відсталості, часті респіраторні захворювання – спостерігаються також при муколіпідозі I, II, III типів, Gm1-гангліозидозі I типу (хворобі Нормана-Ландінга), маннозидозі (хворобі Окермана), остеоартропатії Шинца-Фуртвенглера, синдромі Вінчестера, аспартилглікозамінурії. Однак на відміну від мукополісахаридозів при даних захворюваннях не спостерігається підвищеної екскреції глікозаміногліканів із сечею.

Рання, незабаром після народження, маніфестація, швидкий перебіг захворювання, переважання психоневрологічних розладів дозволяють виділити з цього ряду хвороб Gm1 – гангліозидоз I типу і муколіпідоз II типу. Першими клінічними ознаками Gm1 – гангліозидозу I типу є м'язова гіпотонія, набряклість шкіри в ділянці обличчя, розвиток гротескності його рис. Захворювання характеризується прогресивністю перебігу: до другого півріччя 1-го року життя виникає значне збільшення печінки і селезінки, на початок другого року життя з'являються клоніко-тонічні судоми, бульбарні розлади у вигляді утрудненого ковтання, відбувається вгасання первісно підвищеної реакції на звук, розвивається амавроз і поступово втрачається контакт із оточуючим. Смерть настає від гострих бронхолегеневих захворювань у 2–3 роки. Патогномонічним є наявність вакуолізованих лімфоцитів у периферичній крові і "пінистих" клітин у пунктаті кісткового мозку. У більшості хворих відзначається симптом "вишневої кісточки" при дослідженні очного дна. Значні утруднення виникають при проведенні диференціальної діагностики Gm1 – гангліозидозу I типу з хворобою Німана-Піка типу А. Однак наявність гіперплазії ясен і відсутність гіпертонусу, лімфаденопатії, плямистої гіперпігментації шкіри дозволяють клінічно зробити припу-

щення про Gm1 – гангліозидоз. Остаточний діагноз Gm1 – гангліозидозу I типу встановлюється при виявленні недостатності β -галактозидази (D.A. Wenger et al., 1980).

Характерними фенотиповими відмінностями муколіпідозу II типу (І-клітинної хвороби) є дрібні орбіти очей у поєднанні з помірним екзофтальмом, виражена венозна сітка в параорбітальних і тим'яних ділянках голови, множинні телеангіектазії на шкірі повних щік. На відміну від Gm1 – гангліозидозу I типу не відзначається дегенерації сітківки за типом “вишневої кісточки” і вакуолізації лімфоцитів.

Знижена активність N-ацетилглюкозамінілфосфотрансферази в культурі фібробластів шкіри є вірогідною діагностичною ознакою муколіпідозу II типу (S. Okada et al., 1985; H. Bernheimer, B. Molzer, 1986; U.E. Pazzaglia et al., 1989). Клінічна маніфестація інших захворювань даного ряду виникає значно пізніше – на 2–3 році життя хворого.

При муколіпідозі III типу перші ознаки захворювання виявляються тільки на 2-му році життя у вигляді тяжкорухомості суглобів і поліартриту. Грубі риси обличчя з'являються на 6–7-му році життя. Вірогідним підтвердженням діагнозу муколіпідозу III типу, як і при муколіпідозі II типу, є знижена активність N-ацетилглюкозамінілфосфотрансферази (A. Linolinger et al., 1982; A. Lacasa et al., 1983).

Синдром Вінчестера, при якому також спостерігається поліартрит із ревматоїдноподібною деструкцією, відрізняється від муколіпідозу III типу проявами остеолізису карпальних і тарзальних кісток. Верифікація діагнозу побудована на визначенні високого вмісту уронової кислоти в біоптаті шкіри (J. C. Lambert et al., 1989; R.M. Winter, 1989).

Для муколіпідозу I типу характерний пізній розвиток захворювання. На відміну від інших типів муколіпідозу, спостерігаються підвищена рухливість суглобів до 4-літнього віку, що надалі змінюється на контрактури, і затримка фізичного розвитку після 10 років. При тяжких формах муколіпідозу I типу можливий розвиток дегенерації сітківки за типом “вишневої кісточки”.

Підвищена екскреція сіалілолігосахаридів із сечею і різке зниження активності в-N-ацетилнейрамінідази в лейкоцитах і культурі фібробластів шкіри дозволяють вірогідно встановити діагноз муколіпідозу I типу (T.E. Kelly et al., 1981; E. Spranger, 1981; J. Baumkotter et al., 1985).

При маннозидозі, як і при муколіпідозі I типу, відмічається пізній розвиток захворювання і прогресуюче відставання психомоторного розвитку в поєднанні з гіперрефлексією і високочастотною нейросенсорною глухотою. Характерні деякі фенотипові особливості: випукле чоло, прогнатизм, великі випнуті вушні раковини. Підтверджує діагноз високий рівень екскреції компонентів із сечею, що містять маннозу, і значне зниження активності α -маннозидази в плазмі та лімфоцитах крові (R.D. Jolly et al., 1976; M.L. Mitchell et al., 1981; F. Lejeune et al., 1986).

Фукозидоз при швидкопрогресуючому перебігу відрізняється проявами спастичного тетрапарезу, наявністю кардіомегалії, високого рівня концентрації хлоридів у поті хворого, а при торпідному перебігу – розвитком до 5–7 років дифузної ангіокератоми. Остаточний діагноз фукозидозу встановлюється при виявленні високого рівня екскреції із сечею олігосахаридів, що містять фукозиди, і дуже низької активності α -L-фукозидази. Хворі з фукозидозом, як правило, гинуть на першому десятилітті життя (P. Durand et al., 1976; V. Echenne et al., 1982).

Остеоартропатія Шинца-Фуртвенглера характеризується контрактурами практично всіх суглобів, які розвиваються поступово, стовщенням кісток черепа, зменшенням задньої його ямки, збереженням інтелектуального розвитку і підвищеною екскрецією глікопротеїну із сечею (Л.О. Бадалян та співавт., 1980).

Підвищена екскреція 2-ацетамідо-1 (b-аспартамідо) – 1,2 дидіоксиглюкози із сечею свідчить про аспартилглікозамінурію. У периферичній крові при муколіпідозі I типу, маннозидозі, аспартилглікозамінурії, фукозидозі часто виявляються вакуолізовані лімфоцити. Усі розглянуті захворювання, що характеризуються поступовим огрубінням рис обличчя, розумовою відсталістю, яка прогресує, і відсутністю підвищеної екскреції глікозаміногліканів із сечею, успадковуються за автосомно-рецесивним типом.

У зв'язку з наявністю значної кількості фенокопій даних захворювань їх клінічна диференціальна діагностика можлива тільки при класичних формах і розцінюється як попередня процедура. Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних дослідження активності специфічних ферментів.

1.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДИСПРОПОРЦІЙНОМУ НАНІЗМІ, ЗУМОВЛЕНОМУ ПЕРЕВАЖНИМ УКОРОЧЕННЯМ КІНЦІВОК

Залежно від пропорцій різних відділів укорочених кінцівок можна виділити пропорційне (сюди ж варто віднести і стани, що тяжко диференціювати) і диспропорційне укорочення: з переважним укороченням проксимальних (ризомелічний тип), середніх (мезомелічний тип), середніх та дистальних відділів кінцівок (акромезомелічний тип).

1.2.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПРОПОРЦІЙНОМУ І (АБО) НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ ТИПІ УКОРОЧЕННЯ РІЗНИХ ВІДДІЛІВ КІНЦІВОК

Помірне укорочення кінцівок, не поєднане з іншими скелетними та позаскелетними патологічними порушеннями, яке діагностується в періоді новонародженості та на 1-му році життя, може зустрічатися у практично

здорових дітей, особливо часто перенесених та дітей з великою масою при народженні. В даних випадках з часом відбувається відновлення пропорцій тіла.

З огляду на те, що затримка зростання довжини тіла з помірним переважним уповільненням росту кінцівок може бути єдиним симптомом гіпотиреозу (J. Dessart et al., 1983), у всіх дітей з подібною патологією бажано досліджувати гормональний статус (гл. 1.1.2.2).

При більшості захворювань, що характеризуються пропорційним укороченням різних відділів кінцівок, в ієрархічній структурі клінічної симптоматики провідне місце займають черепно-лицьові дисморфії, поєднання мікромелії і коротких ребер, скривлення і (або) деформації кінцівок, патологічні переломи кісток, порушення рухливості суглобів, ектодермальна дисплазія.

1.2.2.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДИСПРОПОРЦІЙНОМУ НАНІЗМІ, ЗУМОВЛЕНОМУ ПРОПОРЦІЙНИМ УКОРОЧЕННЯМ КІНЦІВОК, ПРИ ПОЄДНАННІ З ЧЕРЕПНО-ЛИЦЬОВИМИ ДИСМОРФІЯМИ

Виражені черепно-лицьові дисморфії, які спостерігаються у низькорослих хворих із диспропорційною тілобудовою, зумовленою укороченням кінцівок при збереженні пропорцій різних відділів, характерні для остеодиспластичної примордіальної карликовості II типу; гелеофізичної дисплазії; синдромів Кенні-Кеффі; Темтамі; метафізарного дизостозу, розумової відсталості, провідної глухоти; Шинцеля-Гідеона; вело-кардіо-фаціального; сферофакії-брахіморфії (синдрому Вейля-Марчезані); черепно-лицьового дизостозу з діафізарною гіперплазією (дизостозу Станеску).

Одним із важливих клінічних диференціальних критеріїв, що дозволяє розмежувати дані патологічні стани, є характер природжених черепно-лицьових дисморфій (макроцефалія, акроцефалія, "птахоголовість", вузький лицьовий скелет, гіоплазія середньої частини обличчя). Макроцефалія спостерігається при синдромах Кенні-Кеффі і метафізарного дизостозу, розумової відсталості, провідної глухоти.

Укорочення кінцівок у хворих із синдромом Кенні-Кеффі виявляється з перших днів життя, а при синдромі метафізарного дизостозу, розумової відсталості, провідної глухоти – до кінця 1–3 року життя. Діагностичними ознаками синдрому Кенні-Кеффі вважають медулярний стеноз, сплюснення кортикального шару трубчастих кісток, ураження очей у вигляді міопії, гіперметропії, кальцифікації рогівки і сітківки, гіпокальціємічні судоми, які виникають періодично. Синдром Кенні-Кеффі успадковується за автосомно-домінантним типом (W.K. Lee et al., 1983; S. Fanconi et al., 1986; J. Bergada et al., 1988; Y.K. Abdel et al., 1989).

Для синдрому метафізарного дизостозу, розумової відсталості і провідної глухоти патогномонічними є рентгенологічні ознаки ураження ме-

тафізів довгих трубчастих кісток – метафізи розширені, неправильної форми із широкою смугою щільного нерівномірного звапнення.

Іноді у випадках, що супроводжуються варусним скривленням нижніх кінцівок, виникає необхідність диференціальної діагностики синдрому метафізарного дизостозу, розумової відсталості, провідної глухоти з метафізарною хондродисплазією Шміда.

Для синдрому метафізарного дизостозу, розумової відсталості, провідної глухоти характерний автосомно-рецесивний тип спадкування, розумова відсталість, передчасні синостози груднини, епіфізів довгих трубчастих кісток, зменшення вертикальних і поперечних розмірів тазового кільця, вузькі крила клубових кісток; для метафізарної хондродисплазії Шміда – автосомно-домінантний тип спадкування і збереження інтелекту (М.В. Волков та співавт., 1982; И.Г. Лагунова, 1989; Б.В. Конигсмарк, Р.Д. Горлин, 1980).

Гелеофізична дисплазія відрізняється наявністю у хворих акроцефалії, добродушного виразу обличчя (“щасливого обличчя”), ураження серцевих клапанів, яке прогресує, і накопиченням у тканині печінки речовини, що має властивості глікопротеїну. Однак виявлені випадки проявів гелеофізичної дисплазії без кардинального діагностичного симптому – “щасливого обличчя”.

Синдром пов’язаний з автосомно-рецесивним геном (J. Spranger et al., 1984).

“Птахоголовість”, що нагадує черепно-лицьові дисморфії, які спостерігаються при синдромі Секкеля (гл. 1.1.1.3.1.2), у поєднанні з укороченням довгих трубчастих кісток, брахімезофалангією, деформацією метафізів стегнових кісток свідчить про остеодиспластичну мікроцефальну примордальну карликовість II типу (F. Majewski et al., 1982).

Вузький лицьовий скелет у поєднанні з високим опуклим чолом, довгим носом, рідкими бровами, маленькими вушними раковинами округлої форми дозволяє відрізнити синдром Темтамі. Підтвердженням діагнозу служать рентгенологічні ознаки – розширення кінцевих відділів довгих трубчастих кісток, які мають грубу трабекулярну структуру, псевдокісти.

Тип спадкування синдрому Темтамі – автосомно-рецесивний (И.Р. Лазовскис, 1981).

Гіпоплазія середньої частини обличчя характерна для синдромів Шинцеля-Гідеона, вело-кардіо-фаціального, черепно-лицьового дизостозу з діафізарною гіперплазією, сферофакії-брахіморфії. Синдром Шинцеля-Гідеона відрізняється від інших захворювань цієї групи диспропорційного нанізму наявністю у хворих поєднання ретракції середньої частини обличчя із множинними скелетними аномаліями, генералізованим гіпертрихозом, вадами розвитку серця і нирок. Черепно-лицьові дисморфії характеризуються випуклим чолом, швами черепа, які високо виступають, екзофтальмом, коротким носом з відкритими вперед ніздрями, готичним піднебінням,

макрогловією. Патогномонічними проявами ураження скелета є гіоплазія I ребер, підвищена мобільність суглобів зап'ястка, постаксіальна полідактилія, синдактилія II–III пальців нижніх кінцівок, еквіноварусна позиція стоп. Рентгенологічно визначаються широкі ребра, подовжені ключиці, широкі довгі трубчасті кістки, розширені дистальні кінці стегнових кісток, гіоплазія дистальних фаланг пальців кистей і стоп. Не відмічено специфічних для синдрому вад серця, із уражень нирок найчастіше зустрічається природжений гідронефроз (R.L. Kelly, B. Charney, 1982; L.J. Al-Gazali et al., 1990).

Гіоплазія середньої частини обличчя, гіпертелоризм очних яблук, екзофтальм, укорочення кінцівок надають фенотипу хворих із черепно-лицьовим дизостозом з діафізарною гіперплазією деякої схожості із синдромом Шинцеля-Гідеона. Однак при черепно-лицьовому дизостозі з діафізарною гіперплазією спостерігаються брахіцефалія, гіоплазія нижньої щелепи і зубів, стовщення кортикального шару довгих трубчастих кісток, стоншення кісток черепа (С.И. Козлова и соавт., 1987). Дані синдроми успадковуються за автосомно-домінантним типом.

На відміну від синдрому Кенні-Кеффі, при якому також відмічається стовщення кортикального шару довгих трубчастих кісток, для синдрому черепно-лицьового дизостозу Станеску не характерні медулярний стеноз і гіпокальціємія.

Поєднання мікроцефалії, ретрогнатії, розколини піднебіння, природженої кардіопатії, гіпотонії скелетних м'язів і укорочених кінцівок є діагностичним комплексом вело-кардіо-фаціального синдрому (синдрому Шпринглена); (R. Domenici et al., 1984).

Синдром сферофакії-брахіморфії відрізняється від захворювань даної групи наявністю мікросферофакії, вивиху кришталіка або його тремтіння, мілкої центральної та глибокої периферичної частини передньої камери ока, кут якої звужений і містить пігментні відкладення, сполучнотканинні тяжі. Хворі мають відносно підвищену масу тіла за рахунок добре розвинутого підшкірного жирового шару. Тип спадкування – автосомно-домінантний з неповним домінуванням патологічного гена (С.И. Козлова и соавт., 1987; Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Укорочення кінцівок виявляється також при метафізарній хондродисплазії з мальабсорбцією і нейтропенією, одним з найважливіших проявів якої є виражене зниження маси тіла (гл. 3.3.2.2.1).

1.2.2.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ МІКРОМЕЛІЄЮ І КОРОТКИМИ РЕБРАМИ

Хворі з даною патологією мають своєрідний, що надає їм фенотипової схожості, загальний вигляд: голова збільшених розмірів розміщується на короткій шиї, тулуб диспропорційний за рахунок маленької грудної клітки і великого живота, кінцівки укорочені.

Поєднання мікромелії і коротких ребер є характерним симптомокомплексом хондроектодермальної дисплазії Елліса – Ван Кревельда, хондродистрофій Маєвського, Салдіно-Нунан, асфіксічної торакальної дисплазії Жене, метатропної дисплазії, метафізарної дисплазії з тимолімфопенією, ахондрогенезів Паренті-Фраккаро, Лангера-Салдіно, диссегментарної, танатофорної, кампомелічної дисплазій.

Основними моментами диференціальної діагностики даних захворювань є наявність у хворих аномалій розвитку пальців, ектодермальної дисплазії, вад розвитку внутрішніх органів і характер ураження скелета (схема 20).

Хондроектодермальна дисплазія Елліса-Ван Кревельда, хондродистрофії Маєвського і Салдіно-Нунан відрізняються практично постійним проявом полідактилії. Для хондроектодермальної дисплазії Елліса – Ван Кревельда і хондродистрофії Салдіно-Нунан характерна постаксіальна полідактилія, а для хондродистрофії Маєвського – як пост-, так і преаксіальна полідактилія кистей і стоп. Хондроектодермальну дисплазію Елліса-Ван Кревельда дозволяє виділити з даного ряду захворювань наявність у хворих ознак ектодермальних аномалій – природжених зубів, або пізнього прорізування зубів неправильної форми, гіпоплазованих нігтів, гіпотрихозу, часткової “заячої” губи та ін. Поєднання укорочених кінцівок, коротких ребер і ектодермальної дисплазії, але без полідактилії спостерігається також при метафізарній дисплазії з тимолімфопенією. Однак при метафізарній дисплазії з тимолімфопенією ектодермальні вади виражені більш яскраво і відзначається різке зниження загальної резистентності організму до збудників інфекційних захворювань, в основі якої лежить гіпоплазія за груднинної залози, що зумовлює лімфопенію, агаммаглобулінемію.

Для хондроектодермальної дисплазії Елліса-Ван Кревельда характерний мезомелічний тип укорочення кінцівок, а для метафізарної дисплазії – пропорційне укорочення різних відділів кінцівок, що відбувається за рахунок затримки росту і розширення метафізарних сегментів довгих трубчастих кісток (P. Maroteaux, 1979; E.O. Silva et al., 1980; F.P. Alvares et al., 1982; N.S. S. Bai et al., 1983). Відмітними ознаками хондроектодермальної дисплазії Елліса-Ван Кревельда за наявності невиражених проявів ектодермальних аномалій вважають укорочення кісток кисті в напрямку від п'ясткових до дистальних фаланг, яке наростає, і високу частоту вад розвитку серця у вигляді дефекту міжпередсердної перегородки.

При хондродистрофії Салдіно-Нунан спостерігаються гіпоплазія лопаток, тазових, трубчастих кісток, що не мають вираженої межі між кірковим і губчатим шарами, горизонтальний напрямок даху кульшовики, часто відзначаються аномалії аногенітальної зони у вигляді атрезії ануса (И.В. Лурье и соавт., 1990; R. M. Saldino, C. D., Noonan 1972; J. Dahl et al., 1988).

На відміну від синдромів Салдіно-Нунан і Елліса-Ван Кревельда при хондродистрофії Маєвського можуть спостерігатися як пост-, так і преаксі-

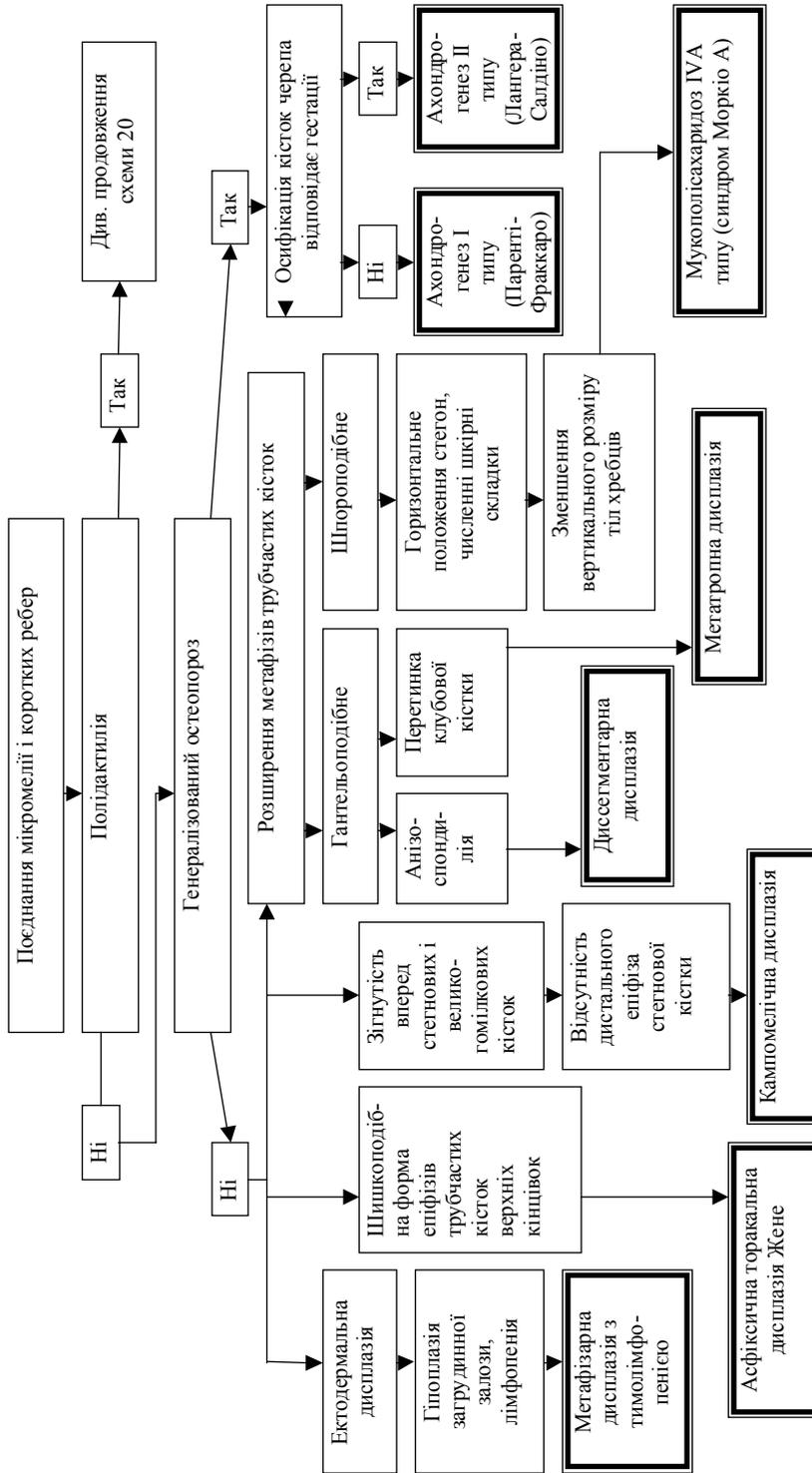
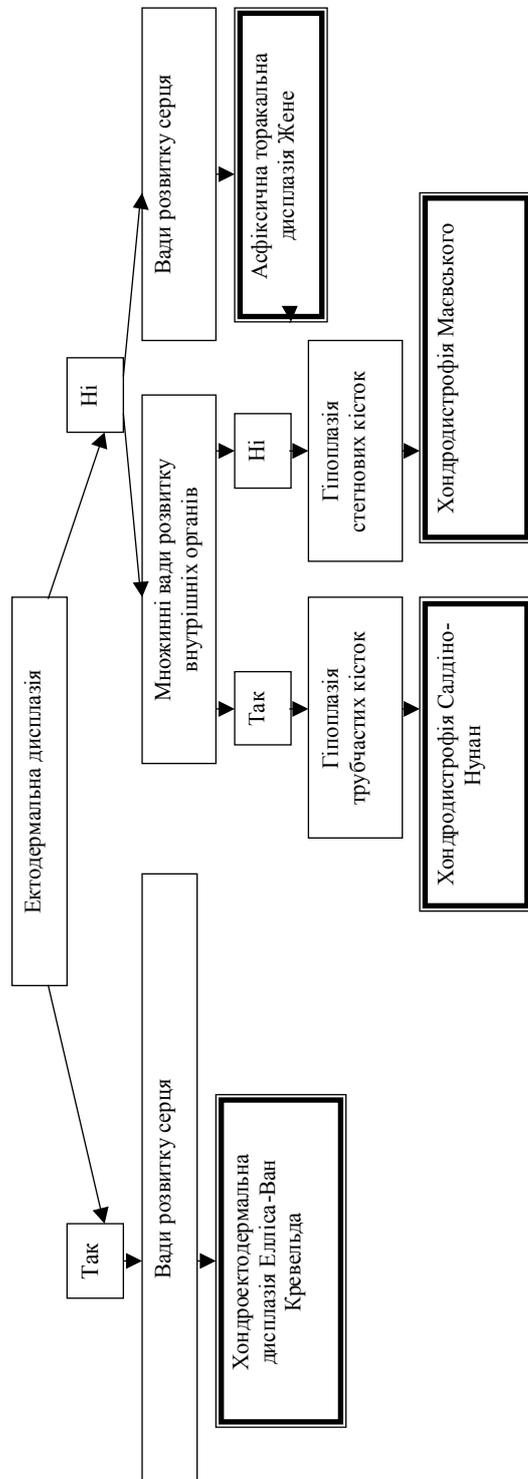


Схема 20. Алгоритм диференціальної діагностики при диспропорційному нанізмі, який супроводжується мікромелією та короткими ребрами.

Продовження схеми 20.



альна полідактилія, нормально розвинуті тазові і довгі трубчасті кістки (укорочені тільки стегнові кістки) і типові розколини верхньої губи, твердого піднебіння (V.M. Walley et al., 1983).

Виділений Р. Naumoff і співавторами (1977) варіант синдрому “короткі ребра – полідактилія” вважають амбівалентним хондродистрофії Маєвського, а тип синдрому “короткі ребра – полідактилія”, описаний М. Рієркорт і співавторами (1977), може бути діагностований тільки при наявності поєднання ариненцефалії і незавершеного повороту кишечника (Г.И. Лазюк і соавт., 1983).

Хондродистрофії Салдіно-Нунан, Маєвського характеризуються множинними ураженнями внутрішніх органів – травного тракту, нирок, серця. Дані захворювання скелета, як правило, закінчуються летальним кінцем у неонатальний період.

Для інших нозологічних форм, що характеризуються мікромелією і короткими ребрами, не характерні аномалії розвитку пальців у вигляді полідактилії. Полідактилія може спостерігатися при асфіксічній торакальній дисплазії Жене, що значно утрудняє її диференціальну діагностику з хондродистрофіями. Однією з діагностично значущих ознак дисплазії Жене, яка дозволяє відрізнити її від хондродистрофій, є шишкоподібна форма епіфізів довгих трубчастих кісток верхніх кінцівок. Для асфіксічної торакальної дисплазії Жене також не характерні вади розвитку внутрішніх органів, окрім вад серця. Якщо захворювання не закінчується летальним кінцем у неонатальний період життя, розвиваються пігментний ретиніт і прогресуючий фіброз нирок (В.В. Гордеев і соавт., 1980; F. Cisarik et al., 1982; P.L. Giorgi et al., 1990).

Розширення метафізів довгих трубчастих кісток є патогномонічним для диссегментарної, метатропної і танатофорної дисплазій. Для диссегментарної і метатропної дисплазій характерна гантельоподібна форма розширених метафізів довгих трубчастих кісток. У хворих із диссегментарною дисплазією відзначаються черепно-лицьові дисморфії у вигляді гіоплазії надбрівних дуг, широкої спинки носа, мікрогенії і часто розколини піднебіння. Розколини губи не є патогномонічними. Спостерігається висока частота вад розвитку серця, нирок і головного мозку. Рентгенологічно визначаються анізоспонділія і гантельоподібна форма плечової і стегнової кісток, що дозволяє досить точно верифікувати діагноз диссегментарної дисплазії (Н.П. Веропотвелян та співавт., 1990; J. Maisonneuve et al., 1985).

На відміну від диссегментарної дисплазії при метатропній дисплазії відмічаються подвійна шкірна складка над крижами, що нагадує хвіст, “перетяжка” клубових кісток на межі між тілом і крилом. Диференціальна діагностика короткоріберних синдромів із метатропною дисплазією актуальна тільки в ранньому дитячому віці, тому що з віком у хворих з метатропною дисплазією пропорції тіла змінюються – виникає переважне укорочення тулуба (гл. 1.2.1).

Горизонтальне розміщення стегон, зумовлене вертикальною позицією нижнього краю клубової кістки, множинні шкірні складки дають можливість клінічно запідозрити танатофорну дисплазію. У хворих із танатофорною дисплазією спостерігаються черепно-лицьові дисморфії – випуклі лобні бугри, короткий ніс із запалим переніссям, екзофтальм, зменшення розмірів великого потиличного отвору. Патогномонічними ознаками синдрому вважають порушення осифікації тіл хребців, що надає їм форми підкови або букв Y, H, розширення міжхребцевих просторів, шпороподібне розширення метафізів довгих трубчастих кісток (З. Станчев, Е. Христова, 1985; Z. Toth et al., 1982; M. Krille, 1983; J.M. Donald et al., 1989). При відсутності уражень головного мозку і внутрішніх органів виділяють варіант Латон танатофорної дисплазії (R.M. Winter, E.M. Thompson, 1982).

Природжена зігнутість вперед стегнових і великогомілкових кісток дозволяють виділити хворих із кампомелічною дисплазією (гл. 1.2.2.1.3).

Ахондрогенез Паренті-Фраккаро і Лангера-Салдіно характеризуються наявністю у хворих вираженого остеопорозу та бочкоподібної форми грудної клітки. Для типу ахондрогенезу Паренті-Фраккаро характерні більш виражена макроцефалія, дуже тонкі, часто зламані під час положів ребра і мінімальна мінералізація кісток. При ахондрогенезі типу Лангера-Салдіно осифікація кісток черепа практично відповідає термінам гестації, ребра широкі, переломи відсутні (А.М. Стыгар, В.Н. Демидов, 1991; H. Chen et al., 1981; W.L. Smith et al., 1981; P.E. Andersen, M. Hauge, 1989).

Хворі з танатофорною дисплазією і ахондрогенезами Паренті-Фраккаро, Лангера-Салдіно гинуть у внутрішньоутробному періоді або у перші дні життя. Збереження життєздатності при наявності ознак танатофорної дисплазії свідчить про тораколюмбальну дисплазію (H. Rivera et al., 1988).

Розглянуті синдроми успадковуються за автосомно-рецесивним типом.

Слід відзначити, що при ахондрогенезах Паренті-Фраккаро, Лангера-Салдіно, танатофорній, диссегментарній дисплазіях відзначається ризомелічне укорочення кінцівок, а при хондродистрофії Маєвського, хондроектодермальній дисплазії Елліса-Ван Кревельда – мезомелічне.

1.2.2.1.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА, ЯКА СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ СКРИВЛЕННЯМ І (АБО) ДЕФОРМАЦІЄЮ КІНЦІВОК

При проведенні диференціальної діагностики даних станів доцільно виділяти природжені і набуті зміни кінцівок.

Пренатальне скривлення кінцівок характерне для кампомелічної, кіфомелічної, диссегментарної, діастрофічної, мезомелічних дисплазій, гіпофосфатазії, недосконалого остеогенезу (схема 21).

Ризомелічний тип укорочення кінцівок, еквіноварусна позиція стоп дозволяє виділити з цієї групи захворювань кампомелічну, кіфомелічну, діастрофічну дисплазії.

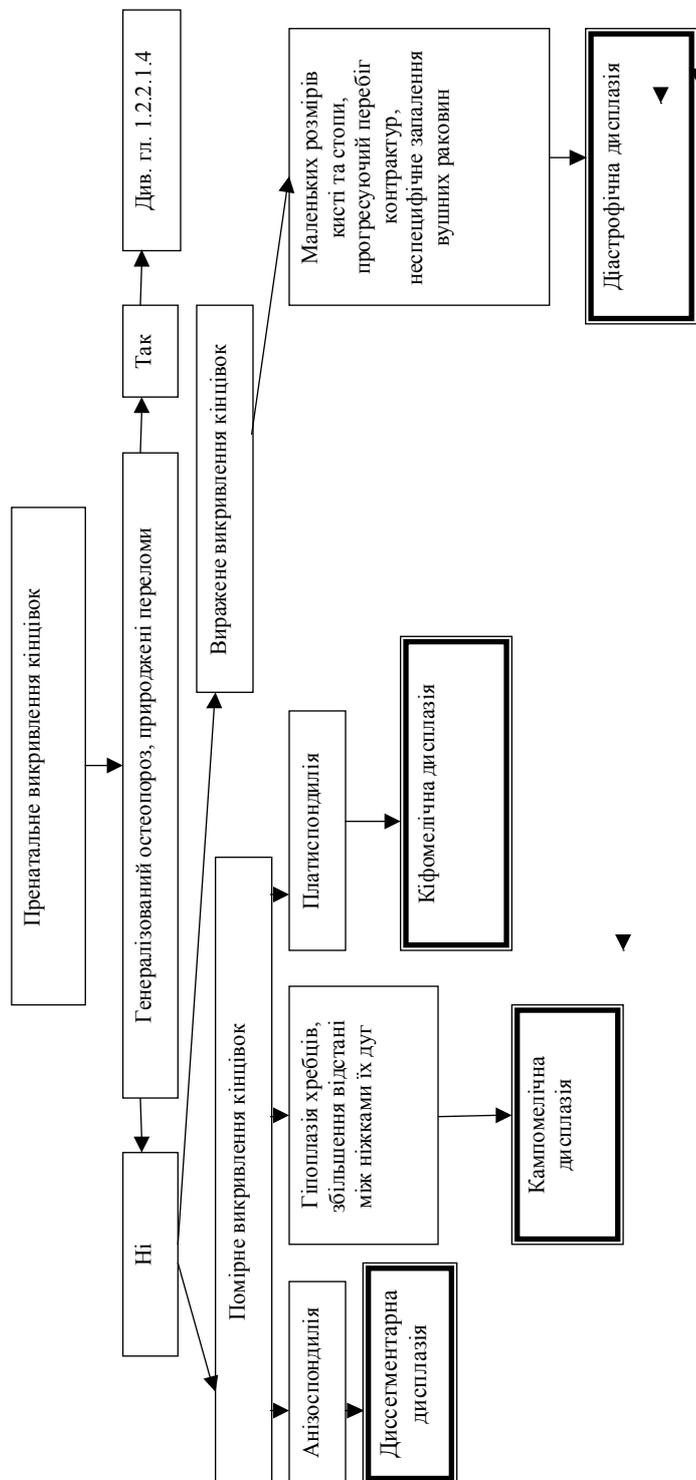


Схема 21. Алгоритм диференціальної діагностики при диспропорційному нанізмі, який зумовлений пренатальним укороченням та викривленням кінцівок.

Для кампомелічної і кіфомелічної дисплазій характерні помірно скривлення кінцівок, черепно-лицьові дисморфії у вигляді збільшених розмірів голови, плоского профілю обличчя, запалого перенісся, гіпертелоризму очних яблук, мікростомії, мікрогенії, ізольованої розколини піднебіння; природжені вади розвитку внутрішніх органів (головного мозку, серця, нирок). Високодіагностичними рентгенологічними ознаками є помірна зігнутість вперед стоншених стегнових кісток із гіпоплазованим дистальним епіфізом, стовщення і зігнутість великогомілкових кісток із гіпоплазованим проксимальним епіфізом, гіпоплазія лопаток, тонкі ключиці і ребра.

Кампомелічна дисплазія відрізняється наявністю у хворих скривлення I пальців стоп у медіальну сторону, гіпоплазованих хребців зі збільшеними відстанями між ніжками дуг, відсутністю точки осифікації таранної кістки, а кіфомелічна – обов'язковим проявом платиспондилії. Дані захворювання пов'язують з автосомно-рецесивним геном (J.P. Fryns et al., 1983; C.S. Houston et al., 1983; D.K. Gnamey, J.P. Eynard, 1984; J.K. Temple et al., 1989).

Диссегментарна дисплазія за фенотиповими ознаками подібна до кампомелічної, за винятком постійної еквіноварусної позиції стоп і кардинальної діагностичної ознаки – анізоспондилії. Деякі автори (Г.И. Лазюк и соавт., 1983) рекомендують диференціювати диссегментарну дисплазію із синдромом Вайсенбахера-Цваймюллера і хворобою Кніста, вважаючи відмінними рисами останніх відсутність анізоспондилії і вад розвитку мозку, серця і нирок. При диференціальній діагностиці станів, які супроводжуються пренатальним помірним скривленням кінцівок, необхідно враховувати, що кампомелія може бути й ізольованим феноменом.

Виражена деформація різко укорочених кінцівок, двобічна клишоногість, мікроцефалія і відсутність вад розвитку внутрішніх органів дають можливість фенотипово відрізнити діастрофічну дисплазію від кампо- і кіфомелічної дисплазій. Скривлення довгих трубчастих кісток при діастрофічній дисплазії носить дугоподібний характер.

У хворих із діастрофічною дисплазією спостерігаються маленькі кисті і стопи, природжені контрактури міжфалангових суглобів II і III пальців та гіперрухливість I пальця кистей, швидкий розвиток контрактур кульшових і колінних суглобів. Прогресуючий характер контрактур відрізняє діастрофічну дисплазію від різних форм артрогрипозу. При рентгенологічному дослідженні у хворих із діастрофічною дисплазією відмічають різке сплюснення епіфізів, розширення метафізів довгих трубчастих кісток, деформацію кісток зап'ястка і, як при ахондроплазії, звуження міждужкової відстані хребців, що наростає в каудальному напрямку. Серед позаскелетних уражень діастрофічної дисплазії найбільшу діагностичну цінність має гостре неспецифічне запалення вушних раковин, що розвивається у 2–5-тижневому віці і самостійно завершується осифікацією аурикулярного хряща. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (С.Б. Арбузова, В.Д. Зу-

кин, 1984; А.М. Стыгар, В.Н. Демидов, 1991; U. Bigozzi et al., 1980; L. Borbolla, B. Vazquez, 1982; A. Nasselli et al., 1983).

Наявність генералізованого остеопорозу і висока частота природжених переломів сприяють діагностиці гіпофосфатазії і недосконалого остеогенезу (гл. 1.2.2.1.4).

Диференціальна діагностика станів, які супроводжуються мезомелічним типом укорочення кінцівок, представлена в гл. 1.2.2.2.2.

Набуті скривлення кінцівок залежно від локалізації можна розділити на скривлення проксимальної частини стегна, ділянки колінних суглобів, голілки і скривлення вигадливої форми. Ураження шийки або проксимальної частини стегнових кісток, що зумовлює помірне укорочення кінцівок і скривлення за типом соха vara, як провідний синдром захворювання, характерне для двобічної дисплазії шийки стегнової кістки і поліосальної фіброзної остеодисплазії. Формування соха vara при дисплазії шийки стегнової кістки відбувається у 2–4-літньому віці, а фіброзна остеодисплазія, як правило, виявляється на 8–12 році життя.

Двобічна дисплазія шийки стегнової кістки може бути діагностована у новонароджених. У хворих відзначаються помірне укорочення довжини стегон з великими вертлюгами, що виступають догори, обмеження відведення стегон.

При рентгенологічному дослідженні виявляються вертикальне розміщення розширеної фізарної росткової зони, зменшення шийково-діафізарного кута до прямого, різке укорочення довжини шийки стегна (И.Г. Лагунова, 1989).

Поліосальна фіброзна дисплазія починається з появи “переміжної” ходи. Деформація стегон носить своєрідний характер у вигляді “вівчарської палиці”. Рентгенологічно патогномонічними є вогнища просвітління різного розміру й інтенсивності, що чергуються з ділянками затемнення, і займають весь поперечник кістки. Кістка у місці ураження розширена і має стоншений, але не переривчастий, кортикальний шар.

Фіброзна дисплазія у поєднанні з передчасним статевим дозріванням свідчить про синдром Яффе-Ліхтенштейна, а в поєднанні з передчасним статевим дозріванням і плямистою гіперпігментацією шкіри – про синдром Вейля-МакКюна-Олбрайта-Брайцева (А.И. Снетков, 1983; И.Г. Лагунова, 1989; M. D’armiento et al., 1983; M. Bost et al., 1985; C.M. Foster et al., 1986; R. Hepple, 1986; P.A. Lee et al., 1986; L. Cuttle et al., 1989).

Фіброзне ураження кісток із відшаруванням надкiсничі, що виявляється у 2–4-літньому віці, і підвищення концентрації лужної фосфатази характерні для гіперфосфатазії.

Соха vara може спостерігатися при багатьох інших захворюваннях. Однак у більшості випадків не є визначальним синдромом клінічної картини захворювання.

Скривлення кінцівок у вигляді genu valgum або varum характерне для досить широкого кола захворювань, які на перших етапах диференціальної діагностики доцільно розділити залежно від поєднання останніх із синдромами поліурії й полідипсії на дві групи (схема 22). Якщо кризи поліурії та полідипсії не передують основним клінічним проявам, суттєве значення при діагностиці має вік хворого, коли були відзначені перші ознаки хвороби.

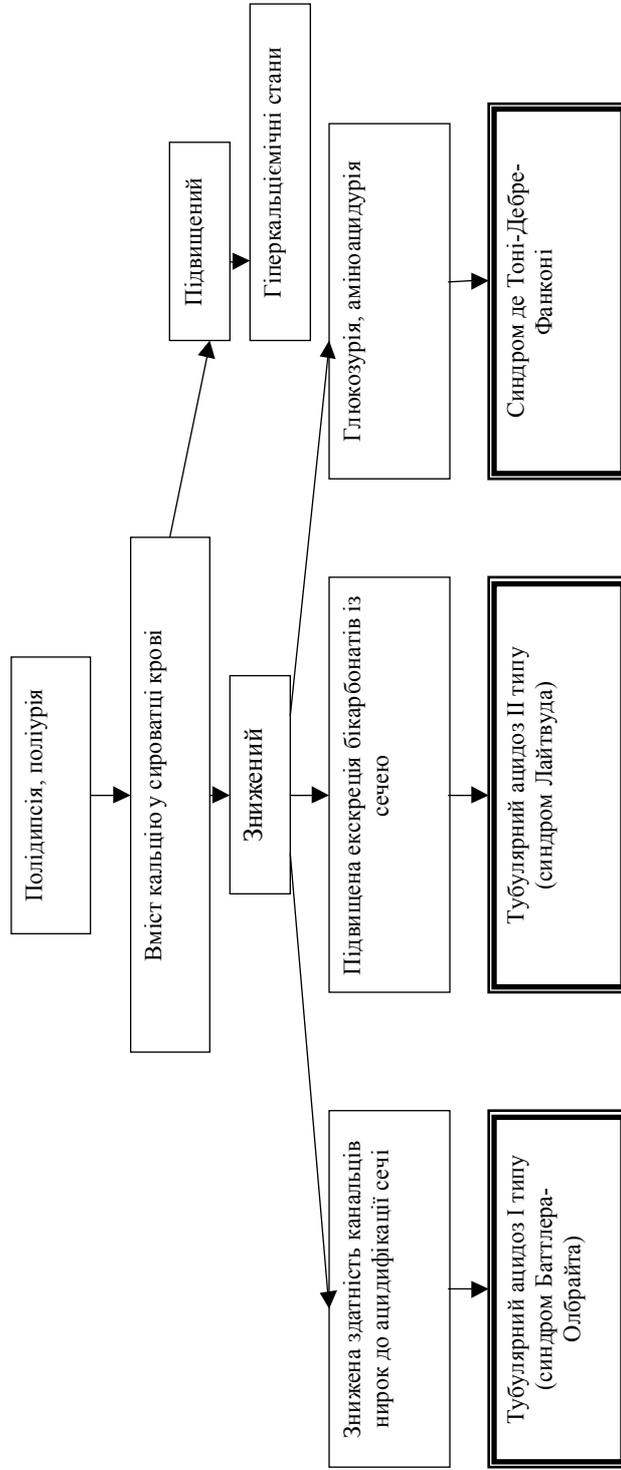
Ранній початок захворювання, на 1-му році життя, є специфічним для вітамін D-дефіцитного рахіту, вітамін D-залежного (псевдодефіцитного) рахіту. У педіатричній практиці найчастіше зустрічається вітамін D-дефіцитний рахіт, що починається у 2–3-місячному віці з нейровегетативних розладів, має прогредієнтність перебігу і характеризується ураженням кісткової системи у вигляді остеомаляції, гіперплазії остеоїдної тканини, порушення енхондрального скостеніння; ураженням м'язової системи і у тяжких випадках внутрішніх органів.

Дефіцит ергокальциферолу може бути зумовлений недостатнім надходженням його з їжею, низькою абсорбцією в кишечнику при порушенні харчування, захворюваннях органів травлення – аномаліях розвитку і хворобах жовчовивідних шляхів, печінки; при синдромі мальабсорбції (гл. 3.3.2). Виникненню рахіту сприяє екзогенна недостатність кальцію будь-якого генезу, тривале застосування протисудомних препаратів, гепарину, глюкокортикоїдів (П. Д. Могоряну, 1989).

Неефективність курсової дози 600000-1200000 МО вітаміну D – один із кардинальних діагностичних критеріїв вітамін D-залежного рахіту (А. Prader, 1973), клініка якого практично не відрізняється від проявів вітамін D-дефіцитного рахіту. Однак можна відзначити, що при вітамін D-залежному рахіті частіше виникає спазмофілія, розвивається варусний тип скривлення нижніх кінцівок, більш виражена гіпокальціємія, ступінь якої не відповідає зниженню рівня фосфатів у сироватці крові. Терапевтичний ефект великих доз (60000-80000 МО на добу) ергокальциферолу при порушенні співвідношення метаболітів вітаміну в сироватці крові за рахунок різкого зниження концентрації 1,25-дигідроксихолекальциферолу, зниження активності ниркової 1,α-гідроксилази підтверджують діагноз вітамін D-залежного рахіту I типу, а при резистентності рецепторів до дії вітаміну D-залежного рахіту II типу (Ю.И. Барашнев и соавт., 1980; Л.М. Пляскова та співавт., 1980; П.В. Новиков, 1982; Е.М. Лукьянова и соавт., 1991).

Гіпокальціємія, яка поєднується із гіперфосфатемією і супроводжується явною або прихованою тетанією, вимагає виключення гіпопаратиреозу.

У хворих на гіпопаратиреоз спостерігаються схильність до ожиріння, суха, "стареча" шкіра, рідке, сухе, ламке волосся, гіоплазія емалі зубів, брахідактилія, висока частота розвитку катаракти (Л.В. Сапелкіна и соавт., 1980; Е.П. Михайлова и соавт., 1989; В.А. Агейкин и соавт., 1990). Підтвердженням діагнозу є низький рівень продукції паратирину. Тип спад-



кування ранньої форми ідіопатичного гіпопаратиреозу – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою.

Поєднання гіпопаратиреозу з вираженою імунною недостатністю, зумовленою аплазією епітеліальних тілець за груднинної залози, що виявляється ураженням клітинної ланки імунної системи, являє собою характерний симптомокомплекс синдрому Ді Джорджі. Черепно-лицьові дисморфії (гіпертелоризм очних яблук, антимонголоїдний розріз очних щілин, короткий фільтр, мікрогнатія, дистопія вушних раковин) дозволяють запідозрити синдром Ді Джорджі до імунологічного дослідження (P.D Maaswinkel-Mooij et al., 1989).

Прояви гіпопаратиреозу у поєднанні з гіпокортицизмом і кандидозом являють собою полігландулярне автоімунне захворювання I типу, що успадковується за автосомно-рецесивним типом (В. Блунк, 1981).

Поєднання гіпопаратиреозу з нейросенсорною глухотою і нефрозом; гіпопаратиреозу із цистинурією вважають самостійними синдромами, які успадковуються за автосомно-рецесивним типом (Е.А. Беникова та співавт., 1993).

Гіпокальціємічні судоми та укорочення кінцівок, яке виявляється від народження, спостерігаються при синдромі Кенні-Кеффі (гл. 1.2.2.1.1).

Прояви скривлень нижніх кінцівок у 1–3-літньому віці характерні для гіпофосфатемічного вітамін D-резистентного рахіту (фосфат-діабету), метафізарної хондродисплазії Шміда, остеодисплазії Мелніка-Нідлса, псевдогіпопаратиреозу. Для даної групи захворювань загальними ознаками є стійкість до терапії ергокальциферолом, відсутність попередніх позаскелетних проявів, початок захворювання з порушення ходи (“качиної ходи”).

Для гіпофосфатемічного вітамін D-резистентного рахіту і метафізарної хондродисплазії Шміда на відміну від псевдогіпопаратиреозу і остеодисплазії Мелніка-Нідлса не характерні виражені черепно-лицьові дисморфії. Хворі з вітамін D-резистентним рахітом мають присадкувату, міцну тілобудову, підвищену м'язову силу, більш виражену у м'язах верхніх кінцівок. У них частіше спостерігається варусна деформація кінцівок і відсутні ознаки тетанії, гіпоплазії зубної емалі. При рентгенологічному дослідженні виявляють широкі метафізи, стовщений кортикальний шар, грубий трабекулярний малюнок довгих трубчастих кісток, “тришаровість” тіл хребців грудного і поперекового відділів хребта.

Кардинальними діагностичними ознаками вважають гіпофосфатемію, нормальну концентрацію кальцію в сироватці крові, підвищену активність лужної фосфатази, зниження реабсорбції фосфатів у ниркових канальцях до 20–30%.

Розрізняють декілька генетичних типів вітамін D-резистентного рахіту: автосомно-рецесивний, автосомно-домінантний, домінантний, зчеплений з X-хромосомою. Автосомно-рецесивна гіпофосфатемія на відміну від інших

форм супроводжується гіперкальціурією. Автосомно-домінантний тип може виявлятися двома клінічними варіантами – гіпофосфатемічною кістковою хворобою й автосомно-домінантною гіпофосфатемією. Гіпофосфатемічна кісткова хвороба характеризується наявністю булавоподібних розширень метафізів і відсутністю рентгенологічних ознак рахіту.

Автосомно-домінантна і домінантна, зчеплена з X-хромосомою, гіпофосфатемії відрізняються одна від одної тільки типом спадкування.

Під маскою вітамін D-резистентного рахіту може бути прихований глікогеноз XI типу, клінічними відмінними рисами якого є більш виражена затримка зростання довжини тіла і значна гепатомегалія. Остаточний діагноз у даному випадку ґрунтується на результатах дослідження біоптату печінки (А.В. Шилов, П.В. Новиков, 1979; Ю.И. Барашнев и соавт., 1980; Г.В. Верховлядова, А.Я. Шершевская, 1988; Е.А. Беникова та співавт., 1993; A. Klinghammer, U.U. Bach, 1983; M. Tieder et al., 1985).

При пізньому гіпофосфатемічному рахіті при відсутності спадкової обтяженості необхідно виключити пухлинний процес мезенхімального походження, що, як правило, локалізується в дрібних кістках кистей, стоп, додаткових пазух носа, абдомінальній фасції. Відмінними ознаками неопластичного ураження від гіпофосфатемічного рахіту вважають больовий синдром, виражену міопатію, гіпергліцинемію, гліцинурію (Р.У. Чесней, 1989).

Гіпофосфатемічний рахіт може супроводжувати нейрофіброматоз Реклінґгаузена (E. Kruse, 1983; P. G. Sido et al., 1986).

На відміну від вітамін D-резистентного рахіту при метафізарній хондродисплазії Шміда спостерігаються посилений поперековий лордоз, виключно тільки варусна деформація кінцівок з варусною позицією стоп, зумовлена переважним ростом маломілкової кістки, нормальний вміст фосфатів у сироватці крові, задовільна реабсорбція фосфатів у канальцях нирок і відсутність симптомів гіперплазії остеїдної тканини. При рентгенологічному дослідженні виявляється ураження переважно проксимальних метафізів стегнових кісток – шийки укорочені, розширені, структура метафізів нерівномірна, контури нерівні. Тип спадкування – автосомно-домінантний (М.В. Волков та співавт., 1982; R.S. Lachman et al., 1988).

Псевдогіпаратиреоз і остеодисплазія Мелніка-Нідлса відрізняються наявністю виражених черепно-лицьових дисморфій. У хворих із псевдогіпаратиреозом спостерігається кругле, “місяцеподібне” обличчя, випукле чоло, помірна мікрогенія, а також брахідактилія з укороченням I, III, IV, V метакарпальних кісток, що зумовлює феномен довгого вказівного пальця, довжина якого перевищує довжину середнього пальця, пахідермія, ранній розвиток ожиріння, розумова відсталість, гіперрефлексія, судомні пароксизми. При псевдогіпаратиреозі частіше відмічається вальґусна деформація нижніх кінцівок. Рентгенологічно виявляються генералізована деміне-

ралізація кісток, кальцифікати м'яких тканин. Рівень паратирину в сироватці крові підвищений, тест Говардса негативний – при введенні паратирину не відбувається зміни вмісту кальцію і фосфору в сироватці крові. Характерна дисоціація вмісту кальцію і фосфору – гіпокальціємія супроводжується гіперфосфатемією.

За характером відповідної реакції на введення паратирину розрізняють два типи псевдогіпаратиреозу. Відсутність відповідного підвищення екскреції цАМФ із сечею на введення екзогенного паратирину свідчить про псевдогіпаратиреоз I типу, а різке збільшення екскреції – про псевдогіпаратиреоз II типу.

Клінічно псевдогіпаратиреоз I типу відрізняється наявністю у хворих явної або прихованої тетанії, що не спостерігається при II типі. Псевдогіпаратиреоз I типу має два варіанти, які розрізняються рівнем вмісту специфічного еритроцитарного Ns-білка – стимулятора гуаніннуклеїдної активації. Псевдогіпаратиреоз Ia типу характеризується зниженням його концентрації, Ib типу перебігає без зміни його вмісту. Псевдогіпаратиреоз Ia типу клінічно відрізняється від Ib типу наявністю у хворих остеодистрофії.

Спадкування при псевдогіпаратиреозі Ia типу автосомно-домінантне; Ib типу – автосомно-домінантне з обмеженням статі; II типу – автосомно-рецесивне або доміантне, зчеплене з X-хромосомою (P. Hartemann, J.L. Thomas, 1984; D.J. Hosking, D. Kerr, 1988; L.E. Mallette et al., 1988; A. Mithal et al., 1989).

Відсутність гіпокальціємії та гіперфосфатемії, нормальний вміст паратирину дають можливість припустити псевдопсевдогіпаратиреоз. У зв'язку з низьким рівнем вмісту Ns-білка у хворих із псевдопсевдогіпаратиреозом, деякі автори вважають, що останній являє собою більш легку форму псевдогіпаратиреозу Ia типу (Е.А. Беникова та співавт., 1993; М.А. Levine et al., 1983).

У хворих із остеодисплазією Мелніка-Нідлса спостерігаються високе, вузьке чоло, яке виступає, гіпертелоризм очних яблук, екзофтальм, приплющений ніс із широким переніссям, мікрогнатія, повні щоки, порушення прикусу; відмічаються тільки вальгусні скривлення (coxa valgum і genu valgum) нижніх кінцівок. Високоінформативні такі рентгенологічні ознаки ураження скелета: помірний остеопороз тіл хребців, трубчастих і тазових кісток, остеосклероз кінцевих фаланг, порушення безперервності контурів ребер, сплющення головок стегнових кісток, скривлення, "скрученість" за віссю, вдавлення, перетяжки довгих трубчастих кісток. Захворювання успадковується за автосомно-домінантним типом (А.М. Dereymaeker et al., 1986).

Поєднання рахітоподібних змін з проявами поліурії, полідипсії і підвищенням температури тіла, що виникають періодично, є характерним для ниркових тубулярних ацидозів I (синдрому Баттлера-Олбрайта), II (синд-

рому Лайтвуда) типів, синдрому де Тоні-Дебре-Фанконі і станів, які супроводжуються гіперкальціємією.

При ниркових тубулярних ацидозах, синдромі де Тоні-Дебре-Фанконі періодичні прояви поліурії, полідипсії, безпричинного підвищення температури тіла, блювання, запорів, які розвиваються на тлі метаболічного ацидозу, гіпокальці-, калі-, фосфат-, натріємії, передують рахітоподібним змінам.

Ранній початок захворювання, як правило, у 2-й половині першого року життя, що характеризується підвищенням збудливості, дратівливістю, вираженою гіпотонією скелетних м'язів, міальгією з подальшим розвитком гіперплазії остеοїдної тканини і скривлень кінцівок у вигляді *genu valgum* дозволяє клінічно відрізнити нирковий тубулярний ацидоз II типу. Основним діагностичним критерієм є порушення реабсорбції бікарбонатів (екскреція бікарбонатів із сечею підвищена до 10 % кількості, що профільтрувалося,) при збереженій здатності до ацидифікації сечі (рН сечі може бути нижче за 6,5). Вважають, що, імовірно, захворювання пов'язане з рецесивним, зчепленим з X-хромосомою, геном.

При тубулярному ацидозі I типу, зумовленому дефектом транспорту іонів водню в дистальних частинах канальців нефрону, та синдромі де Тоні-Дебре-Фанконі, в основі якого лежить порушення канальцевого транспорту фосфатів, бікарбонатів, натрію, калію, амінокислот, глюкози, рахітоподібні зміни з'являються значно пізніше – у 2–3-літньому віці хворого. Тубулярний ацидоз I типу відрізняється різким зниженням здатності нирок до ацидифікації сечі (рН сечі не буває нижче 6,8) без порушення інших функцій і автосомно-домінантним типом спадкування (М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, 1989; R. Tazzari, 1984).

При синдромі де Тоні-Дебре-Фанконі на відміну від тубулярних ацидозів спостерігаються глюкозурія, гіпераміноацидурія, підвищена відносна щільність сечі. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний (С.В. Мальцев, 1980; В.Л. Сторожев, 1982; В.И. Карташева и соавт., 1987; P.G. Sido et al., 1986).

Синдром де Тоні-Дебре-Фанконі може бути вторинним проявом, що супроводжує цистиноз (синдром Абдергальма-Ліньяка-Фанконі), синдроми Лоу, Лудера-Шелдона, Бабсі, галактоземію, непереносність фруктози, тирозинемію, глікогеноз I типу, недосконалий остеогенез, серпоподібно-клітинну анемію, сфероцитоз, таласемію, хворобу Вільсона-Коновалова, бути наслідком отруєнь лізолем, важкими металами (вісмутом, кадмієм, свинцем, ртуттю, ураном), тривалого застосування саліцилатів, тетрациклінів, а також дефіциту аскорбінової кислоти, ціанокобаламіну, препаратів калію (Р.М. Кон, К.С. Рот, 1986; П.Д. Могоряну, 1989; A. Verio, 1986; C. Wadehies et al., 1989).

Гіперкальціємія і затримка зростання довжини тіла спостерігаються при гіпофосфатазії, 2-й варіант якої може клінічно нагадувати рахіт. Відмінни-

ми особливостями гіпофосфатазії вважають високу частоту краніостенозу, передчасне випадання зубів, наявність у хворих укорочених ребер. Підтвердженням діагнозу є висока екскреція фосфоетаноламіну із сечею і зниження активності лужної фосфатази сироватки крові. Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним та автосомно-домінантним типами (В.Б. Спиричев, Ю.И. Барашнев, 1977).

Поєднання гіперкальціємії та нанізму є патогномонічним також для синдромів Вілльямса-Бойрена, Фанконі-Шлезингера, які характеризуються специфічним черепно-лицьовим дисморфізмом – обличчям “ельфа” (гл. 1.1.1.3.1.9). Гіперкальціємія виявляється також при гіперпаратиреозі, сімейній гіпокальціуричній гіперкальціємії, остеокластичних пухлинах, саркоїдозі, нейробластомі, рабдоміосаркомі, феохромоцитомі, тиреотоксикозі, туберкульозі, синдромі тривалої іммобілізації, гіпервітамінозах D і A, тривалому застосуванні тіазидових препаратів (гл. 3.5).

Скривлення тільки кісток гомілки є специфічним для синдромів Ерлахера-Блаунта, Вейсманна-Нетте. При синдромі Ерлахера-Блаунта спостерігається скривлення за типом *tibia vara* – у основи медіального виростка визначається кутовий перегин кістки, нижче якого зберігається прямолінійність кістки або відмічається помірно дугоподібне її скривлення (А.П. Чернов та співавт., 1973; W.H. Dietz et al., 1982).

У хворих із синдромом Вейсманна-Нетте більш виражена затримка росту, реєструється скривлення в сагітальній площині велико- та мало-мілкових кісток, що поєднується із деформацією LV хребця (В.А. Мак Кьюсик, 1976).

Виражене та химерне скривлення кінцівок відзначається при захворюваннях, що супроводжуються патологічними переломами (гл. 1.2.2.1.4), та при парастрематичній дисплазії. Поєднання химерних скривлень кінцівок, контрактур суглобів, які виникають у перші роки життя дитини, з неправильною позицією голови (вона повернена і нахилена набік) дає можливість фенотипово запідозрити парастрематичну дисплазію. При рентгенологічному дослідженні виявляють асиметрію осифікації тіл хребців, платиспондилію, зменшення головки і шийки стегнової кістки, укорочені й асиметрично скривлені довгі трубчасті кістки. Захворювання успадковується за автосомно-домінантним та доміантним, зчепленим з X-хромосомою, типами (М.В. Волков та співавт., 1982).

Деформації кінцівок, зумовлені екзостозами, котрі являють собою щільні, нерухомі пухлиноподібні утворення на кінцях довгих трубчастих кісток, є характерною ознакою екзостозної хондродисплазії. Екзостози відрізняються від пухлин кісткової тканини тим, що вони є, так би мовити, продовженням кістки і не проникають поверх кортикального шару. Тип спадкування екзостозної хондродисплазії – автосомно-домінантний (И. Г. Лагунова, 1989).

Екзостози також зустрічаються при синдромах Елліса- Ван Кревельда (гл. 1.2.2.1.2) Лангера-Гідеона II типу (див. гл. 1.1.2.2.2.4), дизостозі Станеску (гл. 1.2.2.1.1), Менкеса (гл. 1.1.2.2.2.4) та інших.

1.2.2.1.4. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ УКОРОЧЕННІ КІНЦІВОК І ПІДВИЩЕНІЙ ЛАМКОСТІ КІСТОК

Затримка зростання довжини тіла при захворюваннях, однією з основних клінічних ознак яких є патологічні переломи, спостерігається при гіпофосфатазії, недосконалому остеогенезі, ідіопатичному ювенільному остеопорозі, синдромах остеопорозу і псевдогліоми, Ентлея-Бікслера, Темтамі, акроостеолізі Ченя, дизостозі Станеску, остеопетрозі, пікнодизостозі, дизостеосклерозі, ахондрогенезах.

З огляду на те, що гіпофосфатазія, недосконалий остеогенез, ідіопатичний ювенільний остеопороз, синдром остеопорозу і псевдогліоми, акроостеоліз Ченя, ахондрогенези характеризуються остеопорозом, а остеопетроз, пікнодизостоз, дизостеосклероз – зниженням прозорості кісткової тканини, першою діагностичною процедурою доцільно вважати проведення рентгенологічного дослідження скелета.

При проявах остеопорозу суттєве значення має дослідження рівня кальцію в сироватці крові. Гіперкальціємія, рівень якої визначає тяжкість стану хворого, характерна для гіпофосфатазії. Підвищена екскреція фосфоетаноламіну із сечею підтверджує діагноз (В.Б. Спиричев, Ю.И. Барашнев, 1977).

На відміну від інших захворювань, що проявляються остеопорозом, при недосконалому остеогенезі спостерігається різної інтенсивності блакитне забарвлення склер, яке виникає внаслідок просвічування пігменту через стоншені склери, не відзначається переломів кісток черепа, таза, фаланг пальців. У хворих спостерігається диспропорційна будова черепа за рахунок переважання мозкової частини над лицьовою. При рентгенологічному дослідженні, окрім генералізованого остеопорозу, виявляються зміни довгих трубчастих кісток – зменшення поперечних розмірів діафізів зі стоншенням кіркового шару та розширенням кістковомозкового каналу; ураження хребта у вигляді платиспондилії, поступове формування двоввігнутих хребців – "риб'ячих хребців" (М.В. Волков, Н.Н. Нефедьева, 1974; Ю.И. Барашнев и соавт., 1983; P.E. Andersen, M. Nauge, 1989).

Ранні прояви хвороби (переломи виявляються від дня народження) спостерігаються при недосконалому остеогенезі II і III (синдромі Лобштейна) типів. Характер черепно-лицьових дисморфій (дзьобоподібний ніс, гіпертелоризм очних яблук), різке укорочення кінцівок, фіксація стегон під прямим кутом і патогномонічна рентгенологічна картина "роздавлених", у вигляді "гармошки" довгих трубчастих кісток дозволяють відрізнити II тип недосконалого остеогенезу. При II типі недосконалого остеогенезу хворі гинуть у внутрішньоутробному періоді або в перші дні життя.

У хворих із III типом недосконалого остеогенезу відзначаються поступовий розвиток вираженого кіфосколиозу і глухоти, порушення дентиногенезу і швидке зникнення блакитного забарвлення склер.

Переломи, що виявляються від моменту народження, спостерігаються також при ахондрогенезах, синдромі Ентля-Бікслера. Однак для ахондрогенезів характерні короткі ребра (див. гл. 1.2.2.1.2), а для синдрому Ентля-Бікслера – ризомелічне укорочення кінцівок і відсутність генералізованого остеопорозу (гл. 1.2.2.2.1). Недосконалий остеогенез II типу успадковується за автосомно-домінантним і автосомно-рецесивним (синдром Фроліка), III типу – автосомно-рецесивним типами.

Пізнє виникнення хвороби та автосомно-домінантний тип спадкування дозволяють відрізнити недосконалий остеогенез I і IV типів. Ступінь вираження слабості зв'язкового апарата суглобів і прогресуюче зниження слуху, що виникає, як правило, після 10 років, відмежовують I тип (синдром Хебе) від IV типу недосконалого остеогенезу.

Стан дентиногенезу зубів є диференціальним критерієм Ia і Ib типів недосконалого остеогенезу. Порушення дентиногенезу, що виявляється наявністю у хворих тонкої зубної емалі, яка легко стирається та опалесціє, свідчить про Ib, а відсутність ураження зубної емалі – про Ia тип недосконалого остеогенезу. При IV типі недосконалого остеогенезу не відмічається зниження гостроти слуху і з часом відбувається зменшення інтенсивності блакитного забарвлення склер (О.Д. Силленс, 1989; U. Vetter et al., 1989).

Остаточному встановленню діагнозу недосконалого остеогенезу сприяють дані гістологічного дослідження біоптату гребінця клубової кістки. У кістковій тканині виявляються дрібні хрящові клітини, велика кількість судин, що врастають, і тяжів сполучної тканини, вузька зона енхондрального скостеніння, стоншення кісткових балок, значне число остеоцитів. Крім того, у хворих спостерігається підвищена екскреція оксипроліну і кислих глікозаміногліканів із сечею, ступінь якої відповідає тяжкості захворювання (Ю.И. Барашнев и соавт., 1983).

Пізні прояви захворювання є характерними для синдрому остеопорозу із псевдогліомою та ідіопатичного ювенільного остеопорозу, при котрих на відміну від недосконалого остеогенезу не спостерігається блакитного забарвлення склер.

Остеопороз, що виявляється на 2–3-ому році життя, у поєднанні з попереднім розвитком амбліопії, зумовленої “псевдогліоматозним” відшаруванням сітківки, є основною діагностичною ознакою синдрому остеопорозу та псевдогліоми (С.И. Козлова и соавт., 1987).

Маніфестація клінічної симптоматики у 8–13-літньому віці можлива як при ідіопатичному ювенільному остеопорозі, так і недосконалому остеогенезі. Відмінними рисами ідіопатичного ювенільного остеопорозу є хвиле-

подібний перебіг (періоди розвитку остеопорозу тривалістю 1–3 міс. виникають 1–2 рази на рік), спонтанне припинення атак остеопорозу після пубертатного періоду, наявність больового синдрому, який не пов'язаний із переломами. Больові відчуття відмічаються в ділянці попереку і суглобів нижніх кінцівок.

Обидва синдроми успадковуються за автосомно-рецесивним типом.

Хворим із остеопорозом, який розвився у препубертатний період, рекомендують провести дослідження з метою виключення хвороби Іценка-Кушинга (М.А. Жуковский и соавт., 1989).

Відсутність лобних синусів, платибазія, гіоплазія гілок нижньої щелепи, товсте волосся, різко укорочені термінальні фаланги, зменшення довжини котрих зумовлено остеолізом, є патогномонічним симптомокомплексом акроостеолізу Ченя. Останній, імовірно, успадковується за автосомно-домінантним типом (Л.О. Бадалян та співавт., 1980).

Вирішальними моментами при диференціальній діагностиці захворювань, що характеризуються підвищенням щільності кісткової тканини, є стан ключиць, хребта, периферичної червоної крові. Виражена гіоплазія або відсутність ключиць дозволяє фенотипово відрізнити пікнодизостоз. У хворих із пікнодизостозом спостерігаються виражені черепно-лицьові дисморфії (скафоцефалія, переважання мозкової частини черепа над лицьовою, розширення швів черепа, в котрі включені вормієві кісточки, тривале незарощення великого тім'ячка, непропорційно маленьке обличчя за рахунок недорозвинення лицьових кісток, придаткових пазух носа, гіпертелоризм очних яблук, блакитний колір склер, маленьких розмірів гачкоподібний ніс), а- або гіоплазія хребців верхньошийного та нижньопоперекового відділів хребта, брахідактилія з різкою гіоплазією або аплазією термінальних фаланг пальців (М.В. Волков та співавт., 1982; P. Maroteaux, 1979; J. Figueiredo et al., 1989).

Черепно-ключичний дизостоз (хвороба Шейтхауера-Марі-Сентона), при якому спостерігаються подібні черепно-лицьові дисморфії і гіоплазія ключиць, відрізняється від пікнодизостозу відсутністю підвищеної щільності кісткової тканини і гіоплазії термінальних фаланг пальців. Тип спадкування пікнодизостозу – автосомно-рецесивний, а черепно-ключичного дизостозу – автосомно-домінантний з високою пенетрантністю (E. Orghidan et al., 1985).

Наявність у хворих вираженої анемії дозволяє запідозрити остеопетроз. При автосомно-рецесивному типі спадкування захворювання починається внутрішньоутробно або в перші місяці життя з розвитку тяжкої анемії, що не піддається лікуванню і поєднується із тромбоцитопенією, а також збільшенням розмірів печінки і периферичних лімфовузлів. У хворих відзначаються макроцефалія, висока частота амбліопії і глухоти, зумовлених стисканням зорового і слухового нервів. При рентгенологічному дослідженні виявляють на тлі генералізованого підвищення щільності кісткової

тканини патологічний розвиток метафізів, симптом “кістка у кістці” і часткову аплазію дистальних фаланг пальців. Хворі гинуть від генералізованих бактеріальних інфекцій.

При автосомно-домінантному типі спадкування остеопетроз виявляється у більш пізньому віці. Як правило, першими симптомами захворювання є патологічні переломи або ущільнення кісткової тканини, що виявляється рентгенологічно випадково. Хвороба характеризується хвилеподібним перебігом. При рентгенологічному дослідженні відзначається шарувата структура (ущільнений шар чергується із шаром нормальної прозорості) уражених ділянок кісток (так звані мармурові кістки); (С.Б. Бобырева, М.Ф. Ковалев, 1980; И.В. Журавлева и соавт., 1980).

Платиспондилія, нерівномірність скостеніння верхніх і нижніх частин хребців, відсутність хвилеподібності перебігу відрізняє дизостеосклероз. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (И.Г. Лагунова, 1989).

Підвищення щільності кісток може спостерігатися також при лімфогранульоматозі, мієломатозі, мієлосклерозі, деяких анеміях.

Патологічні переломи на фоні практично незміненої щільності кісткової тканини іноді виявляються при синдромі Темтамі та дизостозі Станеску, диференціальна діагностика яких розглянута в гл. 1.2.2.1.1.

1.2.2.1.5. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ПРОПОРЦІЙНОГО УКРОЧЕННЯ КІНЦІВОК І ЕКТОДЕРМАЛЬНОЇ ДИСПЛАЗІЇ

Поєднання пропорційного укорочення кінцівок, що виявляється на 2–3-му році життя, з ектодермальною дисплазією є характерним для метафізарної хондродисплазії Мак-К’юсика, метафізарної хондродисплазії із тимолімфопенією, синдромів Сенсенбреннера, Ван-Богарта-Озе. Фенотипова схожість даних патологічних станів також зумовлена наявністю у хворих вираженої брахідактилії.

Ураження метафізів дозволяє відрізнити метафізарні хондродисплазії, а наявність генералізованого остеопорозу – синдроми Сенсенбреннера і Ван-Богарта-Озе. При метафізарних хондродисплазіях ураження метафізів спостерігається переважно в ділянці колінних суглобів і характеризується збільшенням об’єму та порушенням структури (фрагментарністю, торочкуватістю субхондральних контурів).

Метафізарна хондродисплазія Мак-К’юсика відрізняється наявністю у хворих підвищеної рухливості суглобів, а метафізарна хондродисплазія із тимолімфопенією – більш вираженими проявами ектодермальної дисплазії та зниженням загальної резистентності організму за рахунок лімфопенії, агаммаглобулінемії. Дані форми метафізарних хондродисплазій успадковуються за автосомно-рецесивним типом (М.В. Волков та співавт., 1982; R. Wynne-Davies, 1986).

При краніоектодермальній дисплазії Сенсенбреннера спостерігаються доліхоцефалія, ранній синостоз сагітального шва, широкий ніс, вивернута нижня губа, а при синдромі Ван-Богарта-Озе – асиметрія обличчя, макрогнатія, готичне піднебіння, гіоплазія очних ямок, маленьке підборіддя, прирослі мочки вушних раковин і загальний кератоз. Тип спадкування обох синдромів – автосомно-рецесивний (I.D. Young, 1989).

Укорочення кінцівок і ектодермальна дисплазія характерні також для точкових епіфізарних дисплазій, синдрому Віллнера, хондроектодермальної дисплазії Елліса ван Кревельда. Точкові епіфізарні дисплазії та синдром Віллнера відрізняються ризомелічним типом укорочення кінцівок (див. гл. 1.2.2.2.1); дисплазія Елліса ван Кревельда – мезомелічним типом укорочення кінцівок, короткими ребрами, полідактилією (гл. 1.2.2.1.2, 1.2.2.2.2).

1.2.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДИСПРОПОРЦІЙНОМУ УКРОЧЕННІ КІНЦІВОК

Захворювання, які характеризуються диспропорційним укороченням кінцівок, можуть бути представлені у вигляді трьох груп, залежно від типу укорочення (ризомелічного, мезомелічного, акромезомелічного).

1.2.2.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ РИЗОМЕЛІЧНОМУ ТИПІ УКРОЧЕННЯ КІНЦІВОК

Одним із суттєвих диференціально-діагностичних критеріїв нозологічних форм, які характеризуються ризомелічним типом укорочення кінцівок, є час виникнення перших клінічних ознак хвороби щодо віку дитини (схема 23).

Достатня клінічна експресія захворювання до моменту народження дитини є патогномонічною для ахондроплазії (хвороби Паро – Марі), синдромів Вайсенбахера-Цваймюллера, Віллнера, гіоплазії стегна – незвичайного обличчя, Ентлея-Бікслера, Сільвера-Рассела, ларсеноподібного з ризомелічним укороченням кінцівок, 17q+. Перший етап диференціальної діагностики даних захворювань може бути визначений характером черепно-лицьових дисморфій і станом рухливості суглобів.

Диспропорційне збільшення голови є однією з відмітних ознак ахондроплазії. Серед інших черепно-лицьових дисморфій найбільш патогномонічними для ахондроплазії вважають: випуклі лобні бугри, запале перенісся, прогнатизм. Поєднання даних черепно-лицьових дисморфій надає обличчю хворих своєрідного вигляду – “вискоблене ложечкою обличчя”.

У хворих з ахондроплазією спостерігаються широкі кисті, ізодактилія, з розташуванням пальців у вигляді віяла або тризубця через клиноподібну щілину між III–IV пальцями, антимаделунгівська деформація, спричинена укороченням ліктьової кістки, надмірність м'яких тканин на кінцівках.

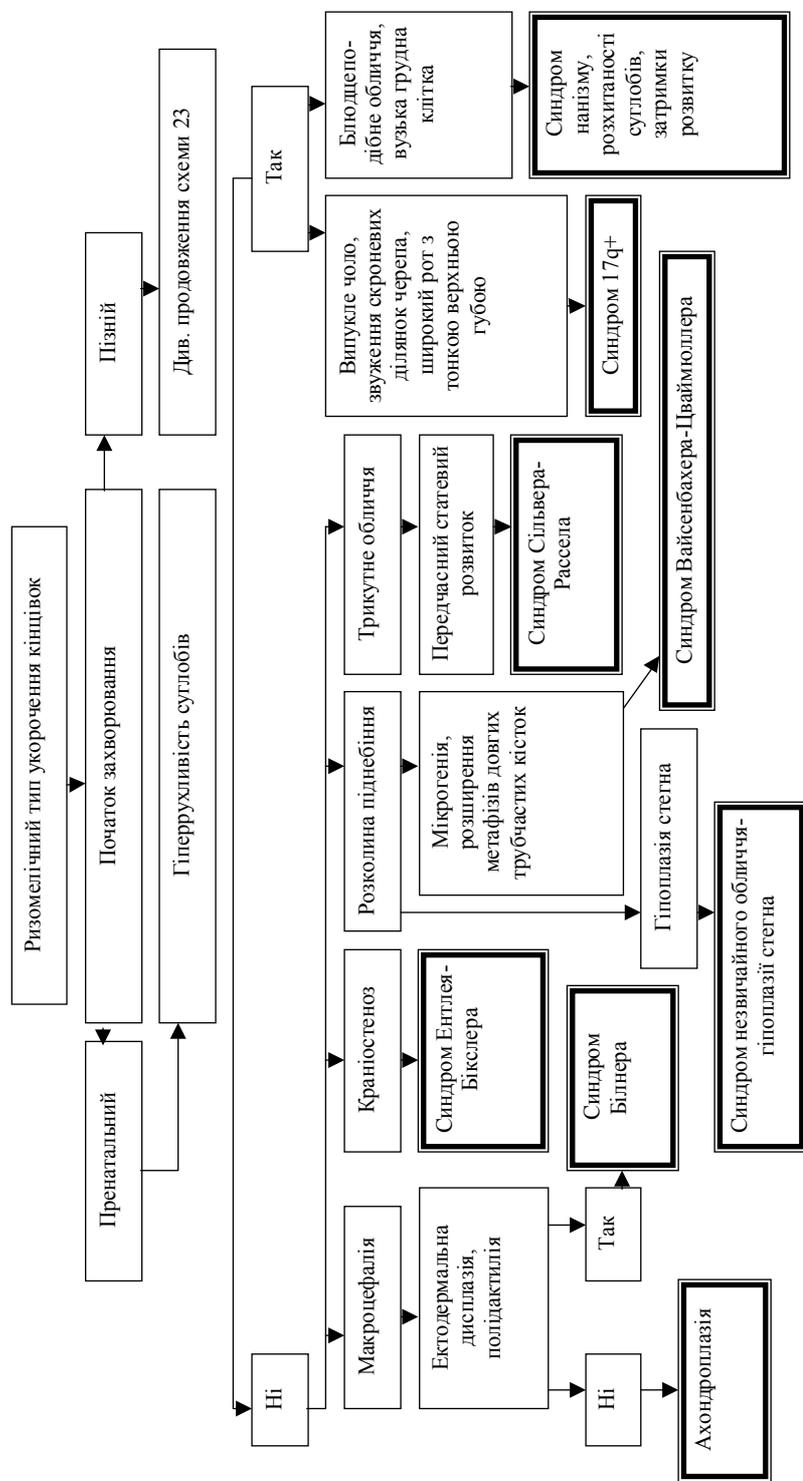
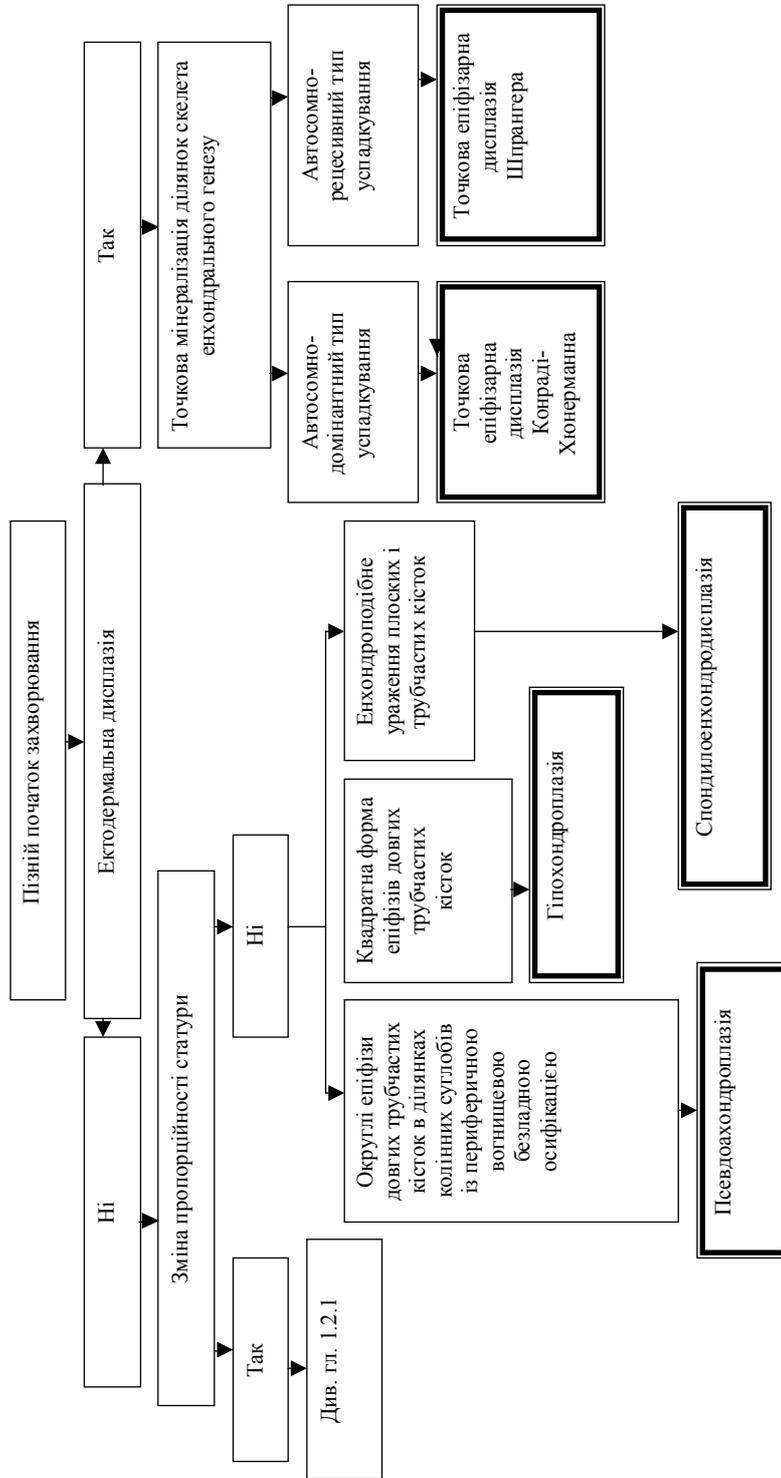


Схема 23. Алгоритм диференціальної діагностики при ризомелічному типі укорочення кінцівок.



При рентгенологічному дослідженні виявляють стовщення метафізів з V-подібною деформацією і “зануреними” у них епіфізами, стоншення й укорочення діафізів довгих трубчастих кісток, зменшення відстані між коренями дужок поперекових хребців – від LI до LV, що наростає у каудальному напрямку, і відповідне звуження спинномозкового каналу.

Тип спадкування ахондроплазії – автосомно-домінантний (М.В. Волков та співавт., 1982; О.Л. Нечволодова, 1984; А.М. Стыгар, В.Н. Демидов, 1991; P.E. Andersen, M. Hauge, 1989).

Поєднання ахондроплазії з ектодермальною дисплазією (гіоплазією потових, сальних залоз, гіпотрихозом, дистрофією нігтів) і полідактилією являє собою синдром Віллнера.

Ахондроплазія може поєднуватися з гіпохондроплазією (А. Sommer та співавт., 1987).

Трапецієподібна форма черепа, зумовлена передчасним зарощенням швів зі збереженням переднього тім’ячка, є одним з провідних діагностичних симптомів синдрому Ентлея-Бікслера. Черепно-лицьові дисморфії представлені у вигляді випуклого чола, різкої гіоплазії середньої частини обличчя, гіоплазії очниць, екзофтальму, маленького носа з вивернутими вперед ніздрями, мікростомії. Другим кардинальним діагностичним проявом синдрому Ентлея-Бікслера вважають ураження скелета. Відзначаються коротка грудна клітка, синостози кісток зап’ястка, скривлення або внутрішньоутробні переломи стегнових кісток. Постійною ознакою синдрому є плечопроменевий синостоз (Г.И. Лазюк и соавт., 1991; A. Schinzel et al., 1983; E. Robert et al., 1984).

Черепно-лицьові дисморфії, обмеження рухливості ліктьового суглоба спостерігаються також при синдромі гіоплазії стегна – незвичайного обличчя. Однак для останнього, на відміну від синдрому Ентлея-Бікслера характерні монголоїдний розріз очних щілин, короткий ніс з гіоплазованими крилами, довгий фільтр, тонка верхня губа, висока частота розколини піднебіння і відсутність краніостенозу (R.P. Lampert, 1980). Синдром Ентлея-Бікслера успадковується за автосомно-рецесивним, а синдром гіоплазії стегна та незвичайного обличчя – автосомно-домінантним типом. Синдром Ентлея-Бікслера відрізняється від краніостенотичних форм кампомелії обов’язковою наявністю у хворих плечопроменевого синостозу (Г.И. Лазюк и соавт., 1991).

“Трикутне” обличчя і ризомелічний тип мікромелії є патогномонічними для синдрому Сільвера-Рассела. Розвиток передчасного статевого дозрівання має вирішальне значення в діагностиці даного синдрому (гл. 1.1.1.3.1.7).

Розколина піднебіння, мікрогенія у поєднанні з вираженим розширенням метафізів довгих трубчастих кісток свідчить про синдром Вайсенбахера-Цваймюллера (Г.И. Лазюк и соавт., 1983).

Гіперрухливість суглобів дозволяє відрізнити синдроми 17q+ і ларсеноподібний з ризомелічним укороченням кінцівок. При синдромі 17q+ у хворих спостерігаються досить характерні черепно-лицьові дисморфії: випукле чоло, запалі скроневі ділянки черепа, гіпертелоризм очних яблук, антимонголоїдний розріз очних щілин, плоска спинка носа, широкий рот з тонкою верхньою губою, високе піднебіння або його розколина. Досить часто зустрічаються воронкоподібна грудна клітка, полі-, синдактилія, вади розвитку серця, мозку і нирок (Г.И. Лазюк и соавт., 1991; A. Caine et al., 1989).

У хворих із ларсеноподібним синдромом відзначаються “блюдецподібне” обличчя, вузька грудна клітка із кількоподібною деформацією, гіпотонія скелетних м’язів (С.Е. Anderson et al., 1982).

Диференціальна діагностика захворювань, при яких відмічаються ризомелічне укорочення кінцівок у поєднанні з короткими ребрами або природженим скривленням кінцівок, представлена у відповідних розділах (1.2.2.1.2; 1.2.2.1.3)

Пізні, після 2–3-літнього віку, прояви укорочення кінцівок ризомелічного характеру спостерігаються при гіпохондроплазії, псевдоахондроплазії, спондилоенхондродисплазії, точкових епіфізарних дисплазіях, диференціальна діагностика яких залежить від наявності у хворих уражень шкіри.

Відсутність диспластичних і дистрофічних уражень шкіри відрізняє гіпохондроплазію, псевдоахондроплазію, спондилоенхондродисплазію від точкових епіфізарних дисплазій.

Хворі з гіпохондроплазією і псевдоахондроплазією, як правило, народжуються без ознак захворювання. Клінічні прояви стають помітними тільки на 3–4-му році життя. Фенотипово псевдоахондроплазія на відміну від гіпохондроплазії характеризується високою частотою гриж різної локалізації і кардіопатії. Основними диференціально-діагностичними ознаками даних захворювань є рентгенологічні дані. Для псевдоахондроплазії, яка належить до групи епіфізарних дисплазій, патогномонічними є своєрідні дефекти поперекових хребців в ділянці апофізарних кутів (центральна частина хребців нагадує дзьоб), що спостерігаються у хворих до 8–9 років, округлі епіфізи довгих трубчастих кісток в ділянках колінних суглобів із периферичною вогнищевою безладною осифікацією, нерівні контури, ніби підрублених по краях, метафізів довгих трубчастих кісток, звуження проксимальних кінців II і V п’ясткових кісток.

Для гіпохондроплазії, яка являє собою фізарну дисплазію, характерні деяке укорочення і стовщення довгих трубчастих кісток, квадратна форма епіфізів (особливо епіфіза великогомілкової кістки), укорочення ліктьової кістки в ділянці променезап’ясткового суглоба, метафіз якої витягнутий і загострений у бік променевої кістки, випнутий шилоподібний відросток променевої кістки. Тип спадкування псевдоахондроплазії – автосомно-домінантний і автосомно-рецесивний, а гіпохондроплазії – автосомно-домінан-

тний (М.В. Волков та співавт., 1982; R.K. Beals, 1969; P. Maroteaux, 1979; P. Maroteaux, P. Falzon, 1988; W. Lanz, 1989; U. Ramaswami et al., 1999).

Спондилоенхондродисплазія відрізняється наявністю у хворих енхондроподібного ураження плоских і трубчастих кісток (H. Menger et al., 1989). Ектодермальні аномалії – іхтіозоморфні зміни шкіри, її пориста поверхня (симптом “лимонної кірки”), рідке, аж до алопеції, жорстке волосся, схильність до розвитку катаракти дозволяють клінічно відмежувати точкові епіфізарні дисплазії Конраді-Хюнерманна і Шпрангера. При даних захворюваннях відзначаються помірно відставання зростання довжини тіла, плоский профіль обличчя, запале перенісся, антимонголоїдний розріз очних щілин. Патогномонічним симптомом точкових епіфізарних дисплазій є наявність точкових кальцифікатів в ділянці хрящових закладок епіфізів трубчастих кісток, ребер, хребців, лопаток, груднини, крил клубових кісток тощо.

Точкова епіфізарна дисплазія Конраді-Хюнерманна відрізняється автосомно-домінантним типом спадкування, асиметричністю ураження кісток, помірною розумовою відсталістю хворих, а Шпрангера – автосомно-рецесивним типом спадкування і наявністю у хворих вираженої розумової відсталості (Г.Б. Максудов, 1980; И.Г. Лагунова, 1989; R. Happle, 1981; P. Fontera Izquierdo et al., 1985).

Ризомелічне укорочення кінцівок, яке добре розпізнається у 1,5–2-літньому віці, спостерігається також при хворобі Кніста, яка характеризується зміною типів диспропорційності – з переважного укорочення кінцівок на переважне укорочення тулуба (гл. 1.2.1.1).

1.2.2.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ МЕЗОМЕЛІЧНОМУ ТИПІ УКОРОЧЕННЯ КІНЦІВОК

Мезомелічне укорочення кінцівок є характерним для мезомелічних дисплазій Робінова, Вернера, Нівергельта, Лангера, Рейнхардта-Пфайффера, Відеманна-Шпрангера, дисхондростеозу (синдрому Лері-Вейля), орофаціо-дигітального синдрому IV типу, синдромів Херрмана-Лада, Лаурі, хондродистрофії Маєвського, брахімезомелії і ураження нирок, хондроектодермальної дисплазії Елліса ван Кревельда, акроцефалополісиндактилії III типу (Сакаті), фаціо-кардіомелічної дисплазії (схема 24). Практично усі перераховані захворювання, окрім дисхондростеозу, котрий виявляється у старшому віці, можуть бути діагностовані в період новонародженості.

Характер черепно-лицьових змін, аномалії розвитку пальців і рентгенологічні ознаки ураження кісток визначають процес диференціальної діагностики при ранніх проявах мезомелічного укорочення кінцівок.

Обличчя “плода”, що характеризується макроцефалією з випуклим чолом, гіпертелоризмом очних яблук, маленьким носом з вивернутими вперед ніздрями, “риб’ячим” ротом, гіперплазією ясен, і виражена гіоплазія статевих органів дозволяють відрізнити синдром Робінова. Високодіагнос-

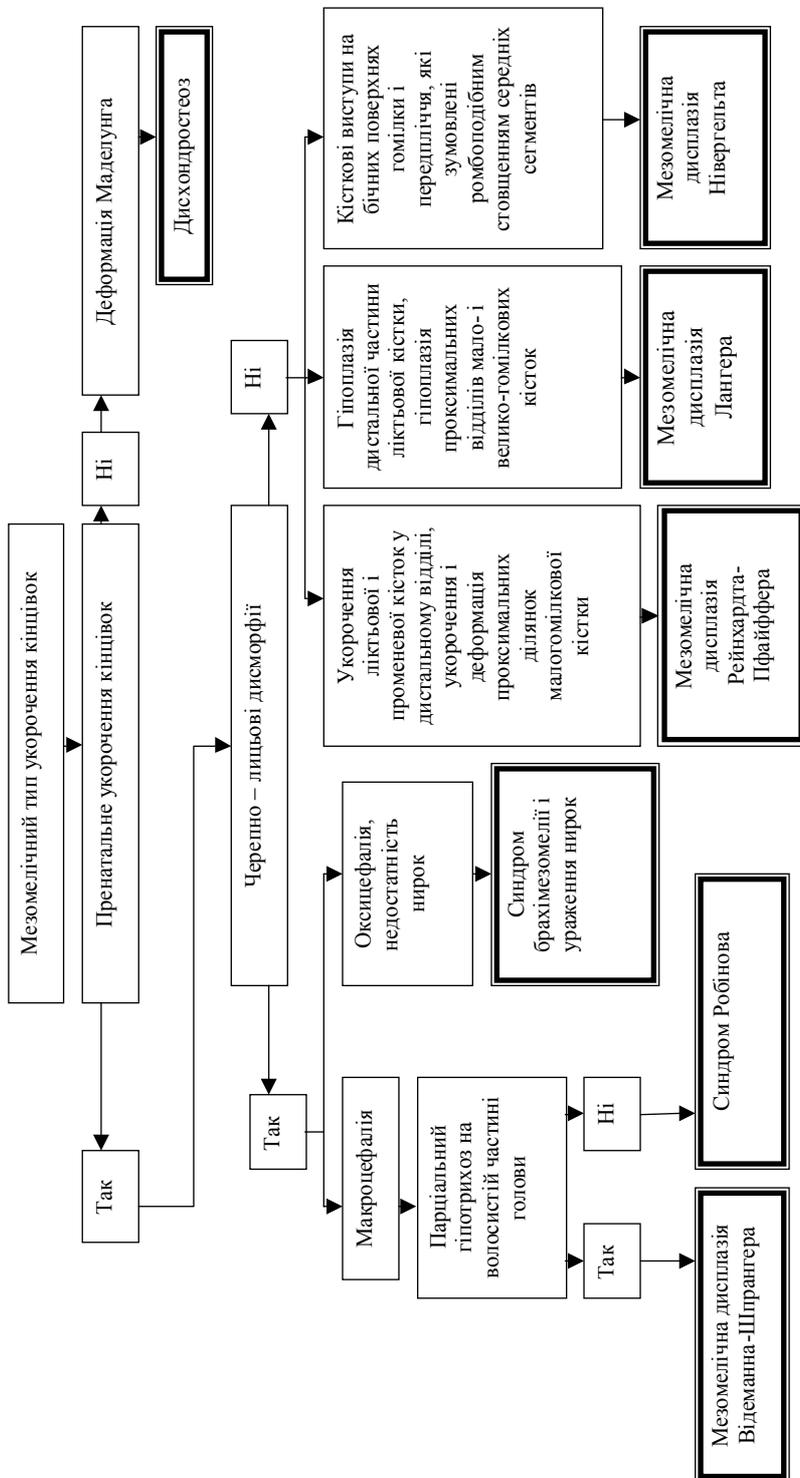


Схема 24. Алгоритм диференціальної діагностики при мезомелічному типі укорочення кінцівок.

тичними ознаками даного синдрому є вивих головки променевої кістки, гіпоплазія дистальної третини ліктьової кістки, закриті спинномозкові грижі, напівхребці (J.J. Kaitila et al., 1975; P. Petit et al., 1980). Слід відзначити, що синдром Робінова може виявлятися й без мезомелічного укорочення кінцівок.

Тип спадкування синдрому – автосомно-домінантний (M.D. Bain et al., 1986).

Макроцефалія і випукле чоло характерні також для мезомелічної дисплазії Відеманна-Шпрангера, відмітними рисами якої є парціальний гіпотрихоз на волосистій частині голови, гіпоплазія дистальної третини малогомілкової кістки, сплюснення і скривлення діафізів кісток передпліччя та малогомілкової кістки (А.П. Бережный и соавт., 1991).

Передчасне закриття швів черепа спостерігається при синдромах Хермана-Лада, Лаурі і брахімезомелії з ураженням нирок. При даних синдромах множинне передчасне закриття швів черепа може призводити до формування акроцефалії.

При синдромі Лаурі передчасне закриття швів черепа поєднується з аплазією малогомілкових кісток, еквіно-варусною позицією стоп і крипторхізмом.

Синдром Хермана-Лада відрізняється поєднанням синостозу всіх кісток черепа з а- або гіпоплазією малогомілкової, променевої кісток, IV, V пальців кистей, III, IV пальців стоп і затримкою розумового розвитку (Г.И. Лазюк и соавт., 1983).

У хворих із синдромом брахімезомелії з ураженням нирок відмічаються запале перенісся, короткі очні щілини, мікрогнатія, розвиток катаракти і виникнення з перших днів життя ниркової недостатності, яка зумовлена кістозною дисплазією нирок (L.O. Langer et al., 1983). Синдром Хермана-Лада успадковується за автосомно-домінантним, синдроми Лаурі і брахімезомелії з ураженням нирок – автосомно-рецесивним типами.

Поєднання черепно-лицьових дисморфій і гіпоплазії пальців є характерним також для фаціо-кардіомелічної дисплазії. Черепно-лицьові дисморфії представлені у вигляді гіпертелоризму очних яблук, мікростомії, мікроглосії, а аномалії пальців – у вигляді гіпоплазії I пальця кистей, клінодактилії. Однією з основних діагностичних ознак фаціо-кардіомелічної дисплазії є тяжка природжена вада серця. Синдром, імовірно, зв'язаний з автосомно-рецесивним геном (С.И. Козлова и соавт., 1987).

Поєднання черепно-лицьових дисморфій і полідактилії є патогномонічним для акроцефалополісиндактилії III типу, мезомелічної дисплазії Вернера, оро-фаціо-дигітального синдрому IV типу, хондродистрофії Маєвського, хондроектодермальної дисплазії Елліса ван Кревельда.

Акроцефалія, гіпотрихоз волосистої частини голови майже до алопеції, полісиндактилія, гіпоплазія великогомілкових кісток, гіпогеніталізм – досить

специфічний симптомокомплекс, що дозволяє відрізнити акроцефалополісиндактилію III типу (N. Sakati et al., 1971).

При акроцефалополісиндактиліях Карпентера і Ноака не зустрічається укорочення середніх відділів кінцівок.

При мезомелічній дисплазії Вернера й оро-фаціо-дигітальному синдромі IV типу спостерігається ізольоване укорочення гомілок, зумовлене гіпоплазією великогомілкової кістки, без укорочення передпліч. Однак для мезомелічної дисплазії Вернера характерні преаксіальна полідактилія, гіпоплазія I пальця кистей і колінної чашечки, а для оро-фаціо-дигітального синдрому IV типу – постаксіальна полідактилія, еквіноварусна позиція стоп, лобуляція язика і глухота. Мезомелічна дисплазія Вернера успадковується за автосомно-домінантним, а оро-фаціо-дигітальний синдром – автосомно-рецесивним типом (А.П. Бережний и соавт., 1991; J.J. Kaitila и соавт., 1975; N.C. Nevin, P.S. Thomas, 1989).

Поєднання полідактилії і коротких ребер дозволяє виділити з даної групи захворювань хондродистрофію Маєвського і хондроектодермальну дисплазію Елліса ван Кревельда (гл. 1.2.2.1.2).

Мезомелічним дисплазіям Рейнхардта-Пфайффера, Лангера, Нівергельта не властиві черепно-лицьові дисморфії й аномалії розвитку пальців.

При мезомелічній дисплазії Рейнхардта-Пфайффера виявляється помірна затримка росту, у той час, як форми Лангера і Нівергельта характеризуються карликовістю. У хворих із мезомелічною дисплазією Рейнхардта-Пфайффера спостерігаються укорочення ліктьової і променевої кісток у дистальному відділі, стовщення і скривлення променевої кістки, дистальний відділ якої зміщений на ліктьову кістку, формуючи аномальний променезап'ястковий суглоб; укорочення і деформація проксимальних відділів малогомілкової кістки.

При мезомелічній дисплазії Лангера відзначаються гіпоплазія дистальної частини ліктьової кістки, стовщення і скривлення променевої кістки, гіпоплазія проксимальних відділів мало- і великогомілкових кісток іноді в поєднанні з гіпоплазією нижньої щелепи.

У хворих із мезомелічною дисплазією Нівергельта на відміну від інших форм мезомелічних дисплазій, визначаються характерні кісткові виступи на бічних поверхнях гомілки і передпліччя, зумовлені ромбоподібним стовщенням середніх сегментів довгих трубчастих кісток.

Мезомелічні дисплазії Рейнхардта-Пфайффера і Нівергельта характеризуються автосомно-домінантним, а мезомелічна дисплазія Лангера – автосомно-рецесивним типом спадкування (О.Н. Hess et al., 1978; J. Kunze, T.Klemm, 1980; R. Wynne-Davies, 1986).

Прояви у шкільному віці мезомелічного укорочення верхніх і нижніх кінцівок в поєднанні з двосторонньою деформацією Маделунга, спричиненої зміщенням у тильну сторону дистального кінця ліктьової кістки, є до-

силь специфічним для дисхондростеозу. При рентгенологічному дослідженні виявляють укорочення, скривлення і скрученість за віссю променевої кістки. Тип спадкування синдрому – автосомно-домінантний.

Поєднання клінічної картини дисхондростеозу з формуванням конусо-подібних епіфізів та інвагінацією метафізів у дистальних кінцях променевих кісток вважають самостійним синдромом (S. Fasanelli et al., 1983).

1.2.2.2.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ АКРОМЕЗОМЕЛІЧНОМУ ТИПІ УКОРОЧЕННЯ КІНЦІВОК

Акрomezомелічне укорочення кінцівок – характерна ознака акромезомелічних дисплазій Гребе і Хантера-Томпсона. Відмінними рисами акромезомелічної дисплазії Гребе є множинні вивихи променезап'ясткових, ліктьових, кульшових, колінних, гомілково-стопних суглобів, асиметричний синостоз карпальних кісток, переважно укорочення ліктьової кістки, висока частота аномалій розвитку пальців у вигляді аплазії або полідактилії.

При акромезомелічній дисплазії Хантера-Томпсона спостерігаються збільшене число карпальних кісток (дві кістки на місці головчастої), відповідність укорочення ліктьової і променевої кісток, відсутність шилоподібного відростка. Дані синдроми зв'язані з автосомно-рецесивним геном (D. Kumar et al., 1984; L.O. Langer et al., 1989).

Акрomezомелічне укорочення переважно верхніх кінцівок у поєднанні з кіфосколіозом є самостійним синдромом, який успадковується за автосомно-рецесивним типом (P. Stichelbout et al., 1984).

Укорочення кінцівок за рахунок дистальних відділів спостерігається при акродизостозі. Для хворих з даним синдромом характерні брахіцефалія, маленький ніс з вивернутими ніздрями і запалим переніссям, мікрогнатія, прогнатія. При рентгенологічному дослідженні виявляють гіперостоз кісток черепа, деформації плечових, променевих, ліктьових кісток. Патогномонічними є розумова відсталість і гіпогонадизм. Тип спадкування акродизостозу – автосомно-домінантний і автосомно-рецесивний (С.И. Козлова и соавт., 1987; Е.А. Беникова та співавт., 1993).

Акромелія характерна також для синдрому грубих рис обличчя, гіпоплазії дистальних відділів кінцівок, стовщення долонних гребенів, стенозу уретри (Т.У. Kagalwala et al., 1988).

1.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ГІПЕРРУХЛИВІСТЮ СУГЛОБІВ

Діагностичними ознаками гіперрухливості суглобів вважають пасивне перерозгинання V п'ястково-фалангового суглоба більш ніж на 90°, пасивне приведення великого пальця кисті до згинальної сторони передпліччя, перерозгинання ліктьових і колінних суглобів більш ніж на 10° (М. Ондрашик и соавт., 1986).

Серед захворювань, для яких патогномонічними вважають затримку зростання довжини тіла і гіперрухливість суглобів, найчастіше зустрічається синдром Елерса-Данлоса VII типу, в основі якого лежить дефіцит проколаген-пептидази. У хворих з даним синдромом спостерігаються черепно-лицьові дисморфії (утиснена середня частина обличчя, гіпертелоризм очних яблук, епікант), помірна гіперрозтяжність шкіри, схильність до геморагічного синдрому і множинні вивихи великих суглобів (Ю.И. Барашнев и соавт., 1988; В.М. Делягин и соавт., 1988; P. Beighton et al., 1983).

Затримка зростання довжини тіла, гіперрухливість суглобів, гіперрозтяжність шкіри характерні також для синдрому, описаного J.M. Cantu (1982). Відмітними його особливостями є макроцефалія із випуклим чолом, екзофтальм, широкі ребра, тонкі трубчасті кістки, маленькі тіла хребців, нормальна активність проколаген-пептидази.

Затримка росту, множинні вивихи, помірна пропорційна брахімелія, "увігнутий" профіль обличчя фенотипово зближують синдроми Елерса-Данлоса і Ларсена. Однак при синдромі Ларсена у хворих спостерігаються множинні, як правило, природжені вивихи, циліндричної форми пальці з розширенням дистальних фаланг I пальців, зміщення уперед великогомілкової кістки відносно стегнової, укорочення кісток зап'ястка, сплюснення тіл шийних хребців, незмикання їхніх дужок і відсутність гіперрозтяжності шкіри та геморагічного синдрому. Синдром Елерса-Данлоса VII типу успадковується за аутосомно-рецесивним, а синдром Ларсена – аутосомно-рецесивним і аутосомно-домінантним типами (О.Г. Филянская и соавт., 1991; F. Renaulf et al., 1982; E.A. Kiel et al., 1983).

Поєднання симптоматики синдрому Ларсена і гіпоплазії легени виділено в самостійний ларсеноподібний синдром (H. Chen et al., 1982).

У хворих із пропорційним нанізмом гіперрухливість суглобів також може спостерігатися при синдромі Рубінштейна-Тейбі, який відрізняється своєрідними черепно-лицьовими дисморфіями – обличчям "усміхненої людини" і розширеними дистальними фалангами I пальців (гл. 1.1.1.3.1.2); синдромах Коффіна-Сіріса, Коффіна-Лоурі, для яких патогномонічними є грубі риси обличчя (гл. 1.1.1.3.1.5); синдромі Ашара, що має характерні прояви у вигляді арахнодактилії (гл. 1.1.1.3.2.3); синдромі Аарскога, при якому спостерігаються макроцефалія і шальоподібна калитка (гл. 1.1.2.2.1.1.1).

Гіперрухливість суглобів у хворих із диспропорційним нанізмом, зумовленим переважним укороченням кінцівок, виявляється при синдромах нанізму, розхитаності суглобів, затримці розвитку; 17q+, які відрізняються ризомелічним типом укорочення кінцівок (гл. 1.2.2.2.1); при діастрофічній, кампомелічній дисплазіях, для яких характерне природжене скривлення кінцівок (гл. 1.2.2.1.3); метафізарній хондродисплазії Мак-К'юсика, що має прояви ектодермальної дисплазії (гл. 1.2.2.1.7), а також зустрічається при синдромі Кохена, котрий відрізняється наявністю ожиріння (гл. 4.1.8).

1.4 ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ОБМЕЖЕННЯМ РУХЛИВОСТІ СУГЛОБІВ

Виділяють природжені та набуті контрактури суглобів.

1.4.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ПРЕНАТАЛЬНИМ ФОРМУВАННЯМ КОНТРАКТУР СУГЛОБІВ

Природжене обмеження рухливості суглобів зустрічається при багатьох захворюваннях, у тому числі практично при всіх станах, що характеризуються анеуплоїдією, делецією, дуплікацією хромосом (S.D. Reed et al., 1985). У зв'язку з цим, хворі, які мають пренатальні контрактури суглобів, потребують проведення цитогенетичного дослідження стану каріотипу.

У нозологічній структурі пренатальних контрактур провідне місце займає природжений множинний артрогрипоз. Хворі з природженим множинним артрогрипозом мають досить специфічний вигляд: кінцівки укорочені і стоншені, руки приведені до тулуба в позиції пронації або внутрішньої ротації, що наростає зверху вниз, кисті фіксовані в положенні згинання з ультрарним приведенням, пальці стоншені, а при тяжкому перебігу захворювання зібрані в "купку", великі суглоби фіксовані частіше в позиції розгинання. Характерні безболісність контрактур, гіоплазія скелетних м'язів, відсутність прогресивності перебігу хвороби (Л.Е. Розовская, Г.М. Тер-Егизаров, 1973).

Типи спадкування природженого множинного артрогрипозу – автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний, Х-зчеплений рецесивний.

Інші патологічні стани, для яких характерний синдром артрогрипозу, відрізняються від природженого множинного артрогрипозу вираженим симптоматичним оточенням основного синдрому. Так, гіоплазія легені, яка призводить до раннього летального кінця, у поєднанні з множинними природженими контрактурами, є типовим симптомокомплексом синдромів Пенья-Шокейра і Ноя-Лаксової-Повишилової. Відмінними рисами синдрому Ноя-Лаксової-Повишилової вважають виражену мікроцефалію, грубі риси

обличчя, птеригіуми, набряк жирової підшкірної клітковини, іхтіоз; а синдрому Пенья-Шокейра – камптодактилію, клишоногість, аномалії розвитку хребців (D. Lindhout et al., 1985; G. Hagemen et al., 1987; Ph. Moerman et al., 1989).

Макроцефалія і розширення I пальців кистей, гіпотонія скелетних м'язів дозволяють виділити синдром FG (Опіца-Каведжіа). Кардинальними ознаками синдрому вважають затримку розумового розвитку, черепно-лицьові дисморфії, порушення опорно-рухового апарата, атрезію ануса. Черепно-лицьові дисморфії характеризуються гіпертелоризмом очних яблук, носом, що виступає, макростомією, відкритим ротом, макроглосією, товстими губами. Серед уражень скелета найбільш характерними є воронкоподібна деформація грудної клітки, виражений поперековий лордоз, часткові синдактилії, клінодактилія. Атрезія ануса, як правило, має мембранозний характер.

На відміну від синдрому Таунса-Брокса, для якого також патогномонічні контрактури суглобів, розширення I пальців і атрезія ануса, при синдромі FG не спостерігають періаурикулярних виростів і преаксіальної полідактилії кистей. Синдром FG успадковується за рецесивним, зчепленим з X-хромосомою, Таунса-Брокса – автосомно-домінантними типами (Г.И. Лазюк и соавт., 1983; С.И. Козлова и соавт., 1987; M. O'callaghan, J.D. Young, 1990).

Поєднання тригоноцефалії і множинних природжених контрактур суглобів дозволяє відрізнити автосомно-домінантний синдром артрогрипозу Германна-Опіца. Другою діагностичною ознакою синдрому вважають укорочення верхніх кінцівок за мезомелічним, а нижніх – за ризомелічним типом (J.G. Hall et al., 1982; K. Anyane-Yeboah et al., 1987).

Висока спинка носа, скошене чоло, блефарофімоз, великі вушні раковини, поступовий розвиток кахексії і ураження нирок дозволяють відмежувати синдром COFS (гл. 1.1.1.3.1.3.) від інших захворювань, які характеризуються пренатальними контрактурами суглобів. Синдром COFS за фенотиповими ознаками близький до синдрому Коккейна, однак при останньому відзначається постнатальний розвиток контрактур. Разом з тим, на думку M.A. Patton і співавторів (1989), синдром COFS являє собою один з варіантів клінічного поліморфізму синдрому Коккейна.

Наявність арахнодактилії у хворих із природженою обмеженою рухливістю суглобів характерна для синдромів Ашара і Мардена-Уолкера. При синдромі Ашара спостерігаються брахіцефалія, виражена мікрогенія, поєднання тяжкорухомості одних суглобів із гіперрухомістю інших та автосомно-домінантний тип спадкування. При синдромі Мардена-Уолкера відзначаються гіпертелоризм очних яблук, запале перенісся, блефарофімоз, мікрогнатія, високе піднебіння, відвислі щоки, амімія, кіфосколиоз, кільоподібна деформація грудної клітки, виражена гіпотонія скелетних м'язів. Синдром Мардена-Уолкера успадковується за автосомно-рецесивним типом.

З огляду на те, що для хондродистрофічної міотонії Шварцца-Джампеля, як і для синдрому Мардена-Уолкера, характерні блефарофімоз, амімія, кільоподібна деформація грудної клітки, гіпотонія скелетних м'язів, множинні кон-

трактури суглобів, автосомно-рецесивний тип спадкування, деякі автори вважають за необхідне проведення диференціальної діагностики, що дозволяє розмежувати дані синдроми. Відмінними рисами синдрому Мардена-Уолкера є поступове зменшення обмеження рухливості суглобів в міру збільшення віку хворого, а хондродистрофічної міотонії Швартца-Джампеля – наявність міотонії, котра з'являється з перших років життя у вигляді міотонічної ретракції м'язів обличчя, перкусійної міотонії м'язів тенара, міотонії дії, що не залежить від охолодження і рівня калію в сироватці крові (О.Е. Блинникова и соавт., 1987; P. Meinecke et al., 1983; M.A. R. Argo et al., 1985; D. Gossage et al., 1987).

Поєднання артрогрипозного ураження тільки верхніх кінцівок з нейро-сенсорною глухотою є самостійним синдромом, який успадковується за автосомно-домінантним типом (Б.В. Конигсмарк, Р.Д. Горлин, 1980).

Ністагм, помутніння рогівки, косоокість, вузький ніс із гіоплазованими крилами, згинальні контрактури ліктьових, колінних суглобів, укорочення передпліч та розумова відсталість свідчать про синдром Мітенса-Вебера. Припускають, що останній зв'язаний з автосомно-рецесивним геном (С. Mietens, С. Weber, 1966).

Природжені контрактури суглобів спостерігаються також при ряді інших патологічних станів, що розглянуті в попередніх розділах (табл. 1).

Таблиця 1.

Характеристика деяких синдромів, при яких можуть спостерігатися природжені контрактури суглобів

Захворювання	Уражені суглоби
1. Пропорційний нанізм	
1.1 Синдром Боуена-Конраді	кульшові
Синдром ото-палато-дигітальний	променезап'ясткові
Синдром Цельвегера	великі і дрібні
Синдром множинних птеригіумів	великі і дрібні
2. Диспропорційний нанізм	
2.1. Переважне укорочення тулуба	
Спондилокостальний дизостоз	міжхребцеві
Синдром Кліппеля-Фейля-Шпренгеля	міжхребцеві
Синдром Кніста	великі
2.2. Переважне укорочення кінцівок	
А) за ризомелічним типом	
Ахондроплазія	ліктьові
Гіпохондроплазія	ліктьові
Синдром Ентлея-Бікслера	променезап'ясткові, ліктьові, колінні
Діастрофічна дисплазія	кульшові, колінні
Точкові хондроплазії	великі і дрібні
Б) за мезомелічним типом	
Синдром Вернера	променезап'ясткові
Синдром Лангера	ліктьові
Синдром Нівергельта	ліктьові, міжфалангові

1.4.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЗАТРИМЦІ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ НАБУТИМИ КОНТРАКТУРАМИ СУГЛОБІВ

Захворювання, які характеризуються розвитком множинних контрактур суглобів у постнатальний період і затримкою зростання довжини тіла, відрізняються прогредієнтністю перебігу і можуть бути представлені двома групами залежно від наявності або відсутності у хворих вираженої брахідактилії.

Поєднання вираженого черепно-лицьового дисморфізму з обмеженням рухливості суглобів і відсутність брахідактилії спостерігаються при метафізарній хондродисплазії Янсена, хондродистрофічній міотонії Швартца-Джампеля, краніо-карпо-тарзальній дисплазії (синдромі Фрімена-Шелдона), синдромі Гваделахарі II типу.

Метафізарна хондродисплазія Янсена легко відмітна від інших захворювань даної групи своєю характерною походою хворих (хворі ходять на зігнутих ногах з нахиленим уперед корпусом) і специфічними черепно-лицьовими дисморфіями – баштовий череп, широке запале перенісся, гіпертелоризм очних яблук, високе піднебіння, мікрогенія. У хворих відзначаються збільшені в об'ємі суглоби, пальці у вигляді “барабаних паличок”, звужена грудна клітка, зведені вперед надпліччя. При рентгенологічному дослідженні реєструється булавоподібне або мископодібне розширення метафізів довгих трубчастих кісток. Характерна гіперкальціємія. Тип спадкування хондродисплазії Янсена – автосомно-домінантний (М.В. Волков и соавт., 1982).

Плоский профіль маскоподібного обличчя, блефароспазм, мікростомія, мікрогенія і міотонія, яка розвивається до двох років життя, відрізняють міотонічну хондродистрофію Швартца-Джампеля.

Виразена гіпотонія скелетних м'язів, але без проявів міотонії, у поєднанні з контрактурами суглобів і затримкою зростання довжини тіла часто зустрічаються при міодистрофії Дюшена, синдромі Емері-Дрейфуса.

У хворих із міодистрофією Дюшена спостерігаються псевдогіпертрофія м'язів, переважно литкових, високий вміст креатинінфосфокінази в сироватці крові; синдром Емері-Дрейфуса відрізняється наявністю кардіоміопатії з максимальним ураженням передсердних та передсердно-шлуночкових провідних шляхів. При міодистрофії Дюшена і синдромі Емері-Дрейфуса спостерігається помірна затримка зростання довжини тіла.

Для міотонічної хондродистрофії Швартца-Джампеля також симптоматичні кількоподібна деформація грудної клітки, кіфосколиоз, пупкова, пахвинні грижі, слабкість анального отвору (R. Wynne-Davies, 1986; U. Eiholzer et al., 1988; A.E. H. Emery, 1989; J. Goldblatt et al., 1989).

Особливості будови обличчя, що надають йому вигляду “свистячого обличчя”, і множинні контрактури суглобів є патогномонічними для краніо-карпо-тарзальної дисплазії (синдрому Фрімена-Шелдона). У хворих спостерігаються

плоский профіль амімічного обличчя, гіпертелоризм очних яблук, глибоко посажені очі, теле-, епікант, маленький ніс із гіоплазованими крилами, мікростомія, витягнуті вперед як при свисті губи, мікрогლოსія, мікрогенія, ділянка жирової підшкірної клітковини під нижньою губою, яка виступає і відокремлюється двома вертикальними борозенками (діагностично важливий симптом). Патогномонічними вважають сколіоз і вивихи кульшових суглобів. Високоінформативними рентгенологічними ознаками вважають наявність перетинки передньої черепної ямки, вертикальної орієнтації таранної кістки і зміщення II плеснової кістки. У 100 % випадків спостерігаються камптодактилія з ульнарною девіацією пальців кисті, еквіноварусна позиція стоп.

Фенотипово подібний до проявів синдрому Фрімена-Шелдона синдром обмеженого відкривання рота відрізняється більш вираженою динамікою перебігу, порушенням флексорики (при тильному згинанні променезап'ясткового суглоба відбувається мимовільне згинання пальців, а при долоньному – розгинання) і відсутністю еквіноварусного положення стоп. Синдром Фрімена-Шелдона успадковується за автосомно-домінантним типом, але припускають, що існують й автосомно-рецесивні форми (Г.И. Лазюк и соавт., 1983; В. Dallapiccola et al., 1989).

Поєднання основних діагностичних ознак краніо-карпо-тарзальної дисплазії (маленького носа з гіоплазованими крилами, епіканта, мікростомії, множинних контрактур суглобів), але без симптому витягнутих уперед губ вважають самостійним синдромом. Звуження зовнішнього слухового проходу і гіоплазія мочок вušних раковин вірогідно відмежовують даний синдром (L. Vaneneia-Simosa et al., 1989).

Камптодактилія, як і при краніо-карпо-тарзальній дисплазії, є однією з кардинальних ознак синдромів Гваделахарі II типу, камптодактилії, гіпогонадизму, карликовості, воронкоподібної грудної клітки. Характерні прояви синдрому Гваделахарі II типу – мікроцефалія, мікрофтальмія, гіпертелоризм очних яблук, воронкоподібна деформація грудної клітки, сколіоз, дислокація стегнової кістки, гіоплазія тазових кісток. Відмінною ознакою синдрому Гваделахарі II типу від синдромів камптодактилії, гіпогонадизму, карликовості, воронкоподібної грудної клітки вважають а- або гіоплазію надколінка (J.M. Cantu et al., 1985).

Камптодактилія може спостерігатися також при синдромах Боуена-Конраді, Ларсена, Цельвегера, Гольтца, COFS, Пенья-Шокейра, але не як основний прояв даних синдромів.

Прогресуючі множинні контрактури суглобів і виражена брахідактилія характерні для синдромів плеостеозу Лері, Пуретіка, Мура-Федермана, Лоурі-Вуда, множинної епіфізарної (хвороби Фейербанка) і ото-спондило-метаепіфізарної дисплазій.

При плеостеозі Лері у хворих спостерігаються плоский профіль обличчя, монголоїдний розріз очних щілин, жорстке волосся, згинальні контрактури

великих і міжфалангових суглобів. Плечі і передпліччя хворих знаходяться в положенні пронації, гомілка – зовнішньої ротації. Приведення стегон у них різко обмежене, що зумовлює виникнення шаркаючої ходи. Дані рентгенологічного дослідження свідчать про розширення метафізів, діафізів трубчастих кісток, фіброз суглобових капсул. На відміну від мукополісахаридозів для плеостеозу Лері не характерні прогресуюче огрубіння рис обличчя і підвищена екскреція глікозаміногліканів із сечею (Л.О. Бадалян и соавт., 1980).

Синдром Мура-Федермана відрізняється стовщенням шкіри над поверхнею уражених суглобів і прогресуючим, починаючи з міжфалангових суглобів, розвитком контрактур (Ю.И. Барашнев и соавт., 1984; W.T. Moore, D.D. Federman, 1965). Плеостеоз Лері і синдром Мура-Федермана успадковуються за аутосомно-домінантним типом.

Болючість контрактур, які виникають у перші місяці життя, є високоінформативною ознакою, що дозволяє виділити з даної групи синдром Пуретіка. У хворих із синдромом Пуретіка виявляються атрофія шкіри із диссеборейними, склеродермоїдними змінами, множинні кальцифікати в підшкірній жировій клітковині в ділянці обличчя і тулуба, остеоліз термінальних фаланг пальців. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (Ю.И. Барашнев и соавт., 1984; S. Puretic et al., 1962).

Ураження епіфізів відрізняє множинну епіфізарну, ото-спондило-метаепіфізарну дисплазії і синдром Лоурі-Вуда від інших захворювань даної групи.

Множинна епіфізарна, ото-спондило-метаепіфізарна дисплазії і синдром Лоурі-Вуда виявляються у 5–10-літньому віці хворого порушенням ходи з наступним розвитком переміжного болю в ділянці суглобів і виникненням тяжкорухомості. Множинна епіфізарна дисплазія відрізняється наявністю специфічних рентгенологічних ознак ураження епіфізів у вигляді їх фрагментування, сплющення і зменшення (поперечник епіфізів менше епіфізарної пластинки епіфізів) і автосомно-домінантним типом спадкування (О.Л. Нечволодова, 1984).

Нейросенсорна глухота, збільшені в розмірах об'єми I міжфалангових, ліктьових, колінних суглобів за рахунок масивного розростання епіфізів трубчастих кісток і платиспондилія, переважно виражена в нижньогрудному відділі хребта, є кардинальними ознаками ото-спондило-метаепіфізарної дисплазії (A. Giedion et al., 1982).

Поєднання епіфізарної дисплазії з мікроцефалією, атрофією зорових нервів, пігментним ретинітом свідчить про синдром Лоурі-Вуда (R. V. Lowry et al., 1989). Ото-спондило-метаепіфізарна дисплазія і синдром Лоурі-Вуда успадковуються за автосомно-рецесивним типом.

Розвиток постнатальних контрактур, які не являють собою провідну клінічну ознаку, також властивий для деяких захворювань, зокрема, для хвороб, що характеризуються передчасним старінням (гл. 1.1.2.2.3), диспропорційним нанізмом з переважним укороченням тулуба (гл. 1.2.1).

Глава 2

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ВИСОКОГО ЗРОСТУ

Високий зріст – синдром порушення фізичного розвитку, зумовлений прискореним темпом зростання довжини тіла і характеризується перевищенням фактичними показниками довжини тіла середніх належних вікових значень.

При величині довжини тіла, значення якої відповідає 75–97-центильного коридору, стан оцінюють як високорослість, перевищення вікової норми більш ніж на 2 сигми і розташування значення величини довжини тіла вище 97 – центильного коридору вважають субгігантизмом, перевищення вікової норми більш ніж на 3 сигми – гігантизмом.

На першому етапі диференціальної діагностики станів, що супроводжуються синдромом високого зросту, найбільш доцільним вважають визначення співвідношення довжини тулуба і кінцівок хворого (пропорційності високого зросту).

2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПРОПОРЦІЙНОМУ ВИСОКОМУ ЗРОСТІ

Виділяють пренатальні і постнатальні форми прискореного зростання довжини тіла.

2.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПРИСКОРЕНОМУ ТЕМПІ РОСТУ (МАКРОСОМІЇ)

Пренатальна макросомія спостерігається при її конституціональній формі, діабетичній фетопатії, сімейній гіпоглікемії новонароджених, природженій аденомі гіпофіза, синдромах Відеманна-Беквіта, Сотоса (природженому церебральному гігантизмі), Берардінееллі (генералізованій ліподистрофії), Лоуренса-Муна і Барде-Бідля; макросомії-полідактилії; гігантизмі і ниркових гамартромах; макросомії, мікрофтальмі, розколинні піднебіння і ранньому летальному кінці.

Спадкова схильність, відсутність патологічних змін внутрішніх органів і множинних аномалій розвитку дозволяють відрізнити конституціональну форму пренатального прискорення поздовжнього росту (С. Falk et al., 1989).

Макросомія у поєднанні з гіпоглікемічними нападами є патогномічною ознакою діабетичної фетопатії, синдромів сімейної гіпоглікемії новонароджених, Відеманна-Беквіта. Гіпоглікемічні напади відмічаються з 2 – 3-го дня життя і виявляються занепокоєнням дитини, тремором кінцівок, гіпотонією скелетних м'язів, підвищенням потовиділенням, тахіпноєю і судонними пароксизмами при тяжкій гіпоглікемії. У хворих із діабетичною фето-

патією і сімейною гіпоглікемією новонароджених спостерігаються кушингоїдний розподіл підшкірної жирової клітковини, одутле обличчя, еритематозне ураження шкіри, гепатомегалія. Відмінними рисами діабетичної фетопатії вважають спадкову обтяженість за цукровим діабетом, ознаки каудальної дисплазії, компенсаторний характер гіперінсулінізму.

Сімейна гіпоглікемія новонароджених відрізняється органічним генезом гіперінсулінізму. Тип спадкування сімейної гіпоглікемії новонароджених – автосомно-рецесивний (Г.И. Лазюк и соавт., 1983; Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Синдром Відеманна-Беквіта відрізняється наявністю у хворих макроглюсії, пупкової грижі, прискоренням осифікації (див. нижче).

Для розмежування захворювань, що виявляються макросомією і множинними аномаліями розвитку, найбільш важливими первинними диференціально-діагностичними ознаками можна вважати черепно-лицьові дисморфії й аномалії розвитку пальців у вигляді полідактилії.

Для більшості синдромів даної групи, крім синдромів Лоуренса-Муна і Барде-Бідля і макросомії-полідактилії, не характерна полідактилія. Синдроми, що виявляються без аномалій пальців, відмітні за специфікою черепно-лицьового дисморфізму, наявністю сполучнотканинних стигм, пухлиноподібних утворень.

Черепно-лицьові дисморфії у вигляді грубих рис обличчя характерні для природженої еозинофільної аденоми гіпофіза, синдромів Сотоса, Берардінеल्ली.

Природжена аденома гіпофіза на відміну від синдромів Сотоса і Берардінеल्ली характеризується гіперпродукцією соматотропіну. Остаточний діагноз аденоми гіпофіза може бути встановлений тільки після підтвердження наявності об'ємного процесу в ділянці гіпофіза головного мозку за допомогою методів візуалізації: рентгенологічного, комп'ютерно-томографічного або магнітно-резонансної томографії із застосуванням гадолініюму.

При синдромі Сотоса спостерігаються збільшені розміри черепа з ознаками помірної гідроцефалії, високе випукле чоло, надбрівні дуги, що нависають, антимонголоїдний розріз щілин широко розставлених очей, високе піднебіння, прогнатизм, макроглюсія. Прискорене зростання довжини тіла відзначається переважно в перші 5 років життя хворого. Характерні затримка психомоторного розвитку і неврологічні розлади у вигляді атаксії і судомної готовності. Діагностично значущими вважають особливості дерматогліфічного малюнка – посилення малюнка на гіпотенарі, збільшення загального гребеневого рахунку, вертикальне закінчення лінії А.

Рентгенологічними ознаками синдрому Сотоса є нахил назад турецького сідла, прискорення осифікації скелета. Однак кістковий вік, випереджаючи метричний, відповідає зросту хворих. Прискорення темпу зростання довжини тіла не супроводжується гіперпродукцією як соматотропіну, так

і інсуліноподібного фактора росту 1. У більшості випадків синдром Сотоса виявляється спорадично, але не виключена можливість автосомно-домінантного типу спадкування (M.B. Ranke, J.R. Bierich, 1983; J.M. Winship, 1985; M.D. Whitakeri et al., 1985; H. Kaneko et al., 1987; L. Mangano et al., 1989; L.De Santis et al., 1989). Відзначено поєднання церебрального гігантизму Сотоса із хромосомою fra(X); (F.A. Beemer et al., 1986).

Кардинальною діагностичною ознакою синдрому Берардінеллі є природжена або генералізована ліподистрофія, котра виникає на 1-му році життя. При синдромі Берардінеллі прискорення росту супроводжується вісцеромегалією (гепато-, сплено-, нефромегалією), потовщенням шкіри з проявами акантозу в ділянці шиї, пахвових западин. У хворих відзначається висока частота наявності крижової ямки і дорзального зміщення анального отвору. Для хлопчиків характерний гіпергеніталізм, для дівчаток – поступова вірилізація. У препубертатний період або в більш старшому віці розвивається інсулінорезистентний цукровий діабет, який не має схильності до гіперкетонемії. Патогномонічним є ураження кісткової тканини, що рентгенологічно характеризується прискоренням осифікації зі зміщенням ядер скостеніння, підвищеною щільністю довгих трубчастих кісток і гіперплазією епіфізів. Для синдрому Берардінеллі характерне порушення ліпідного обміну, що виявляється підвищеним вмістом тригліцеридів і β -ліпопротеїдів у сироватці крові. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (О.П. Романенко и соавт., 1979; С.И. Козлова и соавт., 1987). Великі розміри кистей і стоп у хворих із синдромами Сотоса і Берардінеллі спостерігаються з перших днів життя і можуть бути одним із важливих орієнтирів при діагностиці даних синдромів (Ю.И. Барашнев и соавт., 1981).

Поєднання макросомії, мікрофтальму, розколини піднебіння при ранньому летальному кінці трактується як самостійний синдром з автосомно-рецесивним типом спадкування (A.S. Teebi et al., 1989).

Сукупність проявів у вигляді макросомії, макрогლოსії, пупкової грижі і гіпоглікемії, яка максимально виражена на 1-му тижні життя пацієнта, дозволяє клінічно запідозрити синдром Відеманна-Беквіта (синдром EMG). У дітей з даним синдромом черепно-лицьові дисморфії характеризуються потилицею, яка виступає, гіпоплазією орбіт, екзофтальмом, гіпоплазією верхньої і гіперплазією нижньої щелепи. Високоінформативними ознаками є макрогლოსія і наявність вертикальних борозен – “насічок” – на мочках вушних раковин. Пупкова кила виражена майже до омфалоцеле і супроводжується розходженням прямих м'язів живота. Спостерігаються вісцеромегалія (гепато-, сплено-, нефро- і, рідко, кардіомегалія), різке випередження термінів дозрівання кісткової системи (кістковий вік новонароджених відповідає 6 міс). Тип спадкування синдрому не уточнений (M.J. Pettenati et al., 1986; M. Cortese et al., 1987; W. Engstrom et al., 1988; W.G. Sippel et al., 1989; K.E. Mayatepe et al., 1989). При синдромі Відеманна-Беквіта відзна-

чається високий ризик розвитку пухлин, зокрема, нефробластоми (D. Jurcovic et al., 1983; V. Achir et al., 1984).

Збільшена маса тіла новонародженого, макрогловія та сполучнотканні стигми спостерігаються також при гіпотиреозі, який відрізняється прогресуючою затримкою психомоторного розвитку, поступовим огрубінням рис обличчя, відставанням кісткового віку (гл. 1.1.2.2).

Макросомія в період новонародженості у поєднанні із пухлинними утвореннями є патогномонічною для синдромів гігантизму і ниркових гамартром; Беннеяна. При синдромі гігантизму і ниркових гамартром у хворих спостерігаються енофтальм, маленький ніс, запале перенісся, вивернутий край верхньої губи, зубчастість країв альвеол, гамартроми нирок, іноді, нефробластома. Хворі, як правило, гинуть у ранньому дитячому віці. Припускають, що синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (Л.О. Бадалян и соавт., 1980).

Синдром Беннеяна відрізняється наявністю у хворих макроцефалії, ліпом, гем-, лімфангіом і подальшою затримкою зростання довжини тіла (гл. 1.1.2.2.5).

Поєднання макросомії і полідактилії відмічається при синдромах макросомії-полідактилії і Лоуренса-Муна та Барде-Бідля. Однак у зв'язку з прогресивністю перебігу синдромів Лоуренса-Муна і Барде-Бідля їх остаточна діагностика можлива тільки у більш старшому віці (гл. 4.1.8).

При синдромі макросомії-полідактилії відзначаються грубі риси обличчя, що нагадують "морду бульдога": широка спинка носа, макростомія, макрогловія, товсті губи, верхня і масивна нижня щелепи виступають уперед, періаурикулярні фістули і привіски. Характерні також брахідактилія, постаціальна полідактилія кистей, гіпоплазія нігтів. Серед уражень внутрішніх органів найчастіше зустрічаються полікістозна дисплазія нирок і порушення повороту кишечника. Вважають, що синдром макросомії-полідактилії зв'язаний із автосомно-рецесивним геном (И.В. Лурье, Е.Г. Ильина, 1987; Г.И. Лазюк и соавт., 1991). Деякі автори при даному фенотипі, що успадковується, розрізняють синдром Симпсона, який відрізняється нормальним психоінтелектуальним розвитком, і Голабі-Розена, котрий супроводжується розумовою відсталістю (A. Behmen et al., 1984; M. Golabi, L. Rosen, 1984).

2.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПРИСКОРЕНОМУ ТЕМПІ РОСТУ

Найчастіше серед станів, які характеризуються постнатальним надмірним ростом, зустрічається конституціональна високорослість. Основними її відмінностями вважають наявність пренатального прискореного зростання довжини тіла, відповідність довжини тіла прогнозованій величині, вікове диференціювання скелета. Діти із конституціональною високорослі-

стю практично здорові (В. Блунк, 1981). Перевищення розмірів довжини тіла пацієнта розрахункової (прогнозованої) величини, порушення темпів осифікації і наявність супровідної патології є показаннями для всебічного обстеження дитини.

Основними диференціально-діагностичними критеріями станів, які супроводжуються пропорційним високим зростом, що перевищує розрахункову довжину тіла, є черепно-лицьові дисморфії, рівень продукції соматотропіну, дані рентгенологічного дослідження, характер каріотипу (схема 25).

При відсутності виражених черепно-лицьових змін даний стан може бути зумовлений гіпофізарним гігантизмом, пубертатно-юнацьким диспитуїтаризмом, синдромом 47, XVV (полі-V синдромом).

У хворих із прискореним ростом скарги на головний біль, м'язову слабкість, підвищену стомлюваність і схильність до артеріальної гіпертензії можуть бути першими ознаками гіпофізарного гігантизму. Для встановлення остаточного діагнозу рекомендують проведення досліджень, спрямованих на виключення об'ємного процесу головного мозку, і визначення стану продукції соматотропіну.

Гіпофізарний гігантизм характеризується автономною гіперпродукцією соматотропіну. Характерна висока концентрація соматотропіну в сироватці крові, яка не залежить від часу доби. При сумнівному рівні соматотропіну в сироватці крові при діагностиці гіпофізарного гігантизму суттєву роль відіграють результати фармакологічних проб, що дозволяють більш точно оцінити стан продукції соматотропіну. Так, у хворих із гіпофізарним гігантизмом відсутня відповідна реакція продукції соматотропіну на введення глюкози й інсуліну, а після внутрішньовенного введення тироліберину спостерігається підвищення концентрації соматотропіну в сироватці крові. У той час, як у здорових людей вміст соматотропіну після введення глюкози знижується, у відповідь на гіпоглікемію підвищується і не змінюється під дією тироліберину. Однак при проведенні даних фармакологічних проб не виключена можливість одержання помилкових результатів. Наприклад, при захворюваннях нирок, печінки, нервовій анорексії проба із тироліберином може давати хибнопозитивні, а при аденомі гіпофіза – хибнонегативні результати (И.И. Дедов, Н.Н. Молитвословова, 1992).

Досить специфічною ознакою гіпофізарного гігантизму вважають відповідне пригнічення продукції соматотропіну після приймання L-ДОФА і бромкриптину (парлоделу); (С.А. Бутрова, 1990).

На думку Sh. Melmed (1990), найбільш висока діагностична значущість належить рівню вмісту інсуліноподібного фактора росту 1 в сироватці крові. При високій клінічній імовірності гіпофізарного гігантизму і відсутності вірогідного лабораторного підтвердження підвищеної продукції соматотропіну вміст інсуліноподібного фактора може бути вирішальним діагностичним критерієм.

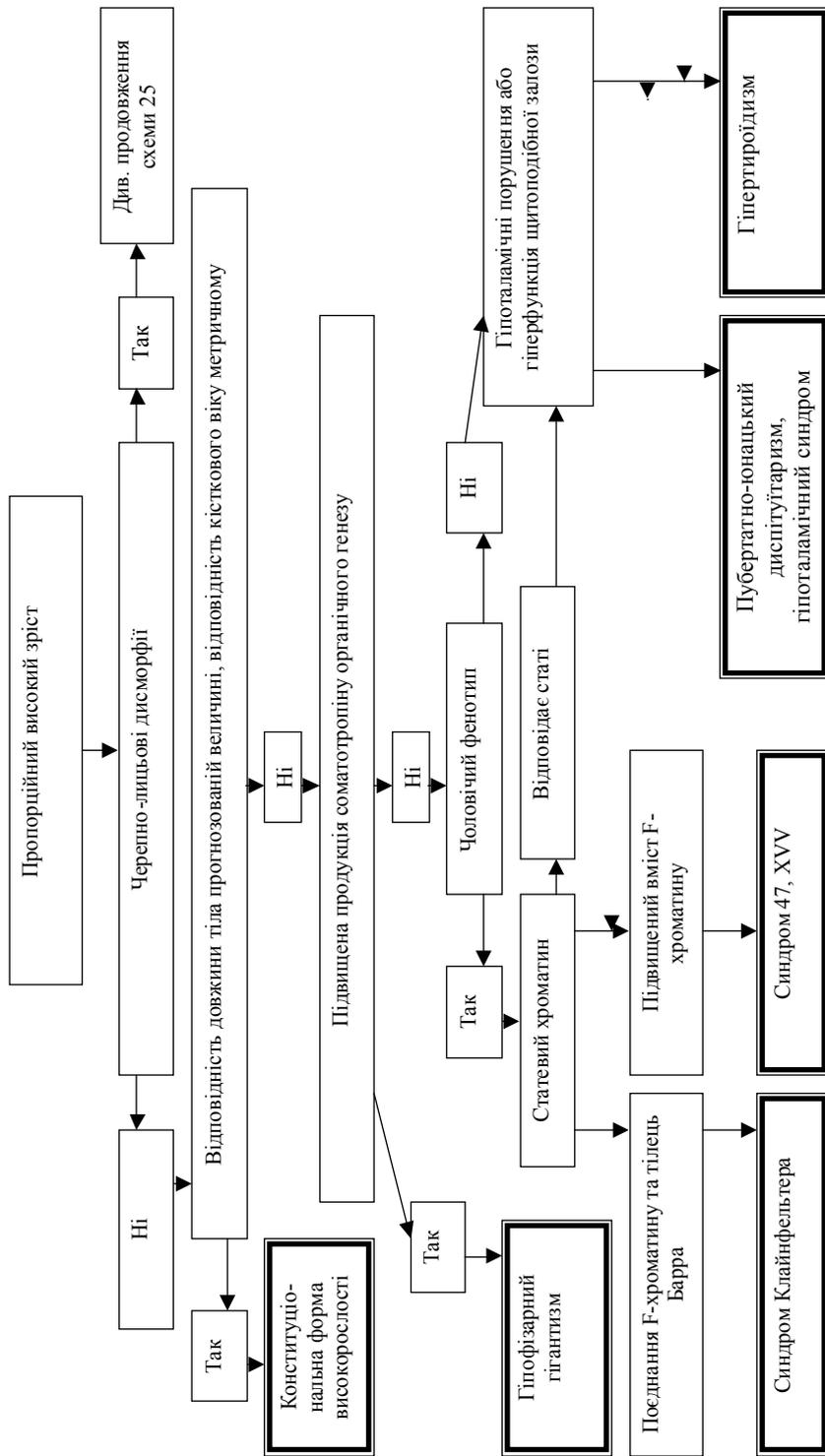
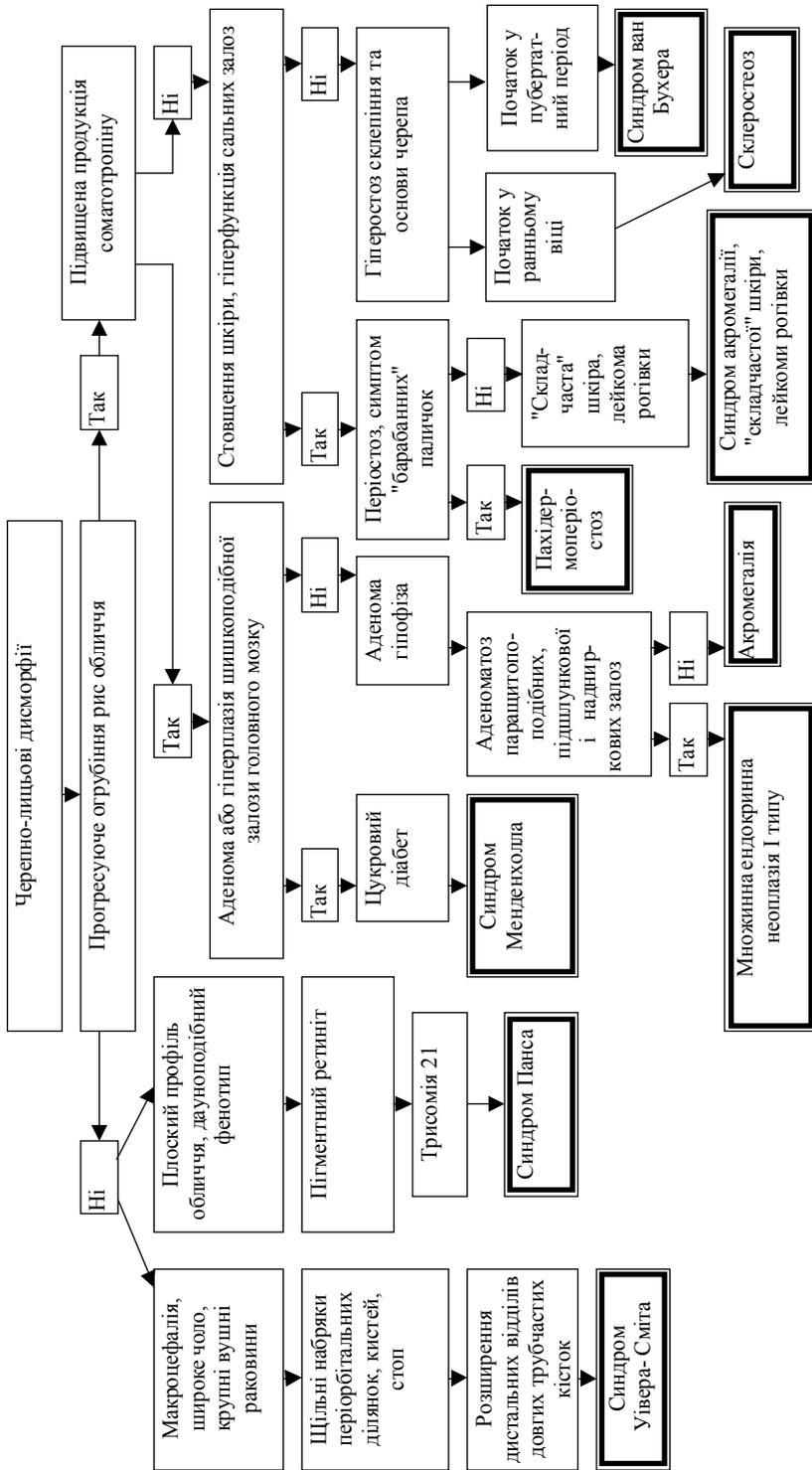


Схема 25. Алгоритм диференціальної діагностики при постнатальному пропорційному високому зрості.

Продовження схеми 25.



Головний біль, підвищена стомлюваність спостерігаються також при пубертатно-юнацькому диспитуїтаризмі. Однак прискорення росту при даному синдромі відзначається тільки в пубертатний період і провідними клінічними ознаками є вегетосудинні, нейропатичні та ендокринно-обмінні розлади (гл. 4.1.4).

У пропорційно високорослих хлопчиків необхідно виключити синдром 47,XVV, клінічна картина якого надто варіабельна. Особливостями його проявів вважають: порушення поведінки антисоціального характеру, електрокардіографічні зміни у вигляді додаткового зубця *R* і зазубреного зубця *S* у першому грудному відведенні, дерматогліфічні ознаки у вигляді зниження загального гребеневого рахунку і збільшення частоти дуг. Остаточний діагноз синдрому 47,XVV встановлюється на підставі збільшеної кількості грудочок F-хроматину в ядрах клітин, наявності додаткових Y-хромосом і результатів дослідження каріотипу хворого (Е.Ф. Давиденкова и соавт., 1973).

Попередній діагностичний висновок при інших захворюваннях і синдромах, для яких характерне постнатальне пропорційне збільшення довжини тіла, може бути побудований на особливостях черепно-лицьових дисморфій і симптоматичного супроводження.

Макроцефалія і наявність щільних набряків у періорбітальних ділянках обличчя, на кистях і стопах дозволяють виявити хворих із синдромом Уівера-Сміта. При останньому спостерігаються специфічні черепно-лицьові дисморфії: високе і широке чоло, гіпертелоризм очних яблук, плоске перенісся, широкий, довгий фільтр, що виступає, мікрогнатія, широко розташовані і неправильно орієнтовані зуби, великі вушні раковини. Характерний низький тембр голосу. При синдромі Уівера-Сміта відзначаються опуклі подушечки пальців, тонкі, глибоко посаджені нігті і висока частота пупкової, пахвинних гриж. Рентгенологічними ознаками даного синдрому вважають передчасну осифікацію кісток і розширення дистальних відділів довгих трубчастих кісток (В.М. Делягин и соавт., 1989; 1990; F. Majewski et al., 1981; P. Meinecke et al., 1983; N. Amir et al., 1984; C. Stoll et al., 1985; H.H. Ardinger et al., 1986). Синдром Уівера-Сміта часто супроводжується прогресуючими контрактурами великих і міжфалангових суглобів (В. Echenne, J. L. Ferran, 1985; S.A. Farrell, H.E. Hughes, 1985).

Плоский профіль обличчя, дауноподібний фенотип, пігментний ретиніт і трисомія 21 є діагностичним симптомокомплексом синдрому Панса (И.Р. Лазовскис, 1981).

Прискорений темп зростання довжини тіла у поєднанні з прогресуючим огрубінням рис обличчя хворого, є патогномонічною ознакою акромегалії, множинної ендокринної неоплазії I типу; синдромів акромегалії, "складчастої" шкіри, лейкоми рогівки; ван Бухема; склеростеозу; пахідермоперіостозу (синдрому Турена-Соланта-Голе). Дані захворювання клінічно можна

розділити на дві групи залежно від участі змін шкіри і збільшення м'ясистих частин обличчя в процесі огрубіння його рис.

Поступове огрубіння рис обличчя за рахунок зміни форми й об'єму кісток лицьового відділу черепа без стовщення шкіри і збільшення м'ясистих частин обличчя є специфічним для синдрому ван Бухема і склеростеозу. При даних захворюваннях відмічається високе, круте чоло, значне збільшення розмірів нижньої щелепи з формуванням прогнатії. Гіперостоз кісток черепа призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску та защемлення черепно-мозкових нервів, у зв'язку з чим виникають інтермітуючі периферичні паралічі лицьового нерва, набряк соска зорового нерва, атрофія зорового нерва, глухота. При рентгенологічному дослідженні виявляють гіперостоз склепіння і основи черепа, ключиць, ребер, неповноцінність структури діафізів і склероз довгих трубчастих кісток. Патогномонічним є підвищення рівня лужної фосфатази в сироватці крові.

Склеростеоз відрізняється раннім початком (у період раннього дитинства) і наявністю у хворих аномалій розвитку пальців у вигляді синдактилії II–III пальців кистей, радіального відхилення дистальних фаланг II пальців, а- або гіпоплазії середньої фаланги II пальців; дисплазії нігтів. На відміну від склеростеозу маніфестація синдрому ван Бухема виявляється в пубертатний або постпубертатний період, а аномалії розвитку пальців не є характерною ознакою. Дані захворювання зв'язані з автосомно-рецесивним геном (P. Beighton et al., 1984; P. Beighton, 1988).

Акромегалія, множинна ендокринна неоплазія I типу; синдром Менденхолла, акромегалія, "складчастої" шкіри, лейкоми рогівки характеризуються прискоренням поздовжнього росту, що поєднується з поступовим огрубінням рис обличчя хворого, переважно за рахунок стовщення шкіри з організацією глибоких складок, збільшення м'ясистих частин обличчя, особливо носа і його крил. Акромегалія, множинна ендокринна неоплазія I типу і синдром Менденхолла характеризуються підвищеною продукцією соматотропіну. При акромегалії спостерігається поступове збільшення надбрівних дуг, виличних кісток, нижньої щелепи. Ріст нижньої щелепи призводить до формування масивного підборіддя, розширення інтрадентальних проміжків. Відзначаються макрогловія, поступове зниження тембру голосу. Патогномонічно значне збільшення розмірів кистей і стоп. Надалі у хворих розвивається гіпертрофія скелетних м'язів, вісцеромегалія, гіпертрихоз. Акромегалія, зумовлена пухлиною мозку, супроводжується ознаками підвищеного внутрішньочерепного тиску, вогнищевою неврологічною симптоматикою, яка залежить від величини та розташування пухлини; аутизмом. Остаточний діагноз встановлюється на підставі результатів дослідження продукції соматотропіну (див. вище) і даних візуалізації гіпофіза головного мозку (М.И. Балаболкин, 1974; И.И. Дедов, Н.Н. Молитвослова, 1992; R.G. Pestell et al., 1989).

Поєднання аденоми гіпофіза з аденоматозом паращитоподібних (гіперпаратиреозом), підшлункової і надниркових залоз свідчить про множинну ендокринну неоплазію I типу (синдром Золлінгера-Еллісона, гл. 3.3.1.1).

Грубі риси обличчя, гіперпігментована шкіра, збільшені статеві органи у поєднанні з тяжким інсулінорезистентним цукровим діабетом спостерігаються при синдромі Менденхолла. Підтверджує діагноз наявність гіперплазії або аденоми шишкоподібної залози. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Синдром акромегалії, “складчастої” шкіри, лейкоми рогівки відрізняється наявністю у хворих лейкомоподібного розростання епітелію рогівки, вертикальної спрямованості складок шкіри, незвичної м'якості шкіри кистей і відсутністю порушення продукції соматотропіну. Синдром зв'язаний з автосомно-домінантним геном (Л.О. Бадалян и соавт., 1980).

Акромегалоїдність може спостерігатися при синдромах 47,XVY, Сото-са, Берардінееллі (гл. 2.1.1).

Поєднання стовщення шкіри з поглибленням складок, гіперсекрецією сальних залоз і вираженого пері-, гіперостозу кісток є патогномонічним для пахідермоперіостозу. Стовщення шкіри волосистої частини голови у хворих із пахідермоперіостозом супроводжується організацією складок, що нагадують звивини мозку (“cutis verticis gyrata”). Високо діагностично значущою ознакою пахідермоперіостозу вважають стовщення кінцевих фаланг пальців у вигляді “барабаних паличок”. Рентгенологічно виявляють періостоз, гіперостоз дистальних відділів довгих трубчастих кісток, звуження їх кістковомозкового каналу. На відміну від гіпофізарного гігантизму й акромегалії при пахідермоперіостозі відсутнє збільшення язика, внутрішніх органів і концентрація соматотропіну в сироватці крові відповідає віковій нормі. Тип спадкування – автосомно-домінантний і, можливо, автосомно-рецесивний (Б.Н. Кривошеев и соавт., 1978; Б.Ш. Цициашвили и соавт., 1989). Синдром Роя, який являє собою одну з форм пахідермоперіостозу, відрізняється обов'язковими проявами гіпертрофії повік і вторинного птозу (А.А. Студницин и соавт., 1983).

Пропорційна високорослість може спостерігатися при гіпертироїдизмі, передчасному статевому розвитку. Остаточна довжина тіла хворих із передчасним статевим розвитком редукована (L. Gargantini et al., 1989).

2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ДИСПРОПОРЦІЙНОМУ ВИСОКОМУ ЗРОСТІ

Диспропорційний високий зріст, зумовлений збільшенням довжини кінцівок, може бути представлений як із пропорційним подовженням верхніх і нижніх кінцівок, так і з переважним подовженням нижніх кінцівок (схема 26).

2.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПРОПОРЦІЙНОМУ ЗБІЛЬШЕННІ ДОВЖИНИ ВЕРХНІХ І НИЖНІХ КІНЦІВОК

При диференціальній діагностиці станів, що характеризуються пропорційним збільшенням верхніх і нижніх кінцівок, суттєву роль відіграють тип статури і наявність множинних аномалій розвитку (продовження схеми 26).

Рівномірне збільшення верхніх і нижніх кінцівок, що випереджає збільшення довжини тіла, у дітей без соматичних дисморфій може спостерігатися при конституціональній високорослості, гіпогонадізмі, гіпофізарному гігантизмі.

З огляду на те, що подібна форма конституціональної високорослості часто супроводжується затримкою статевого розвитку, існує особлива необхідність її диференціації з гіпогонадізмом. У цілому можна відзначити, що хворі з гіпогонадізмом відрізняються схильністю до ожиріння за феміним типом, різким зниженням лібідо; затримкою появи або відсутністю вторинних статевих ознак, уповільненням розвитку статевих органів і низькою продукцією статевих гормонів (гл. 9).

Гіпофізарний гігантизм відрізняється підвищеною продукцією соматотропіну (гл. 2.1.2).

Доліхостеномелічна статура з рівномірно подовженими, тонкими верхніми і нижніми кінцівками у поєднанні з множинними аномаліями розвитку характерні для множинної ендокринної неоплазії III типу (I16, синдрому Горліна), синдромів Марфана, Білса, Стіклера, Маршалла, Гудмена, Штіллера, гомоцистинуриї.

Наявність арахнодактилії дозволяє відрізнити хворих із синдромами Марфана, Білса, Стіклера, множинної ендокринної неоплазії III типу. Тип спадкування даних синдромів – автосомно-домінантний. Синдроми Марфана, Стіклера і множинна ендокринна неоплазія III типу на відміну від синдрому Білса мають прогредієнтний характер.

Найчастіше серед даної групи захворювань зустрічається синдром Марфана, для якого характерні мезодермальні (доліхостеномелія, воронкоподібна або кількоподібна деформація грудної клітки, кіфосколіоз, арахнодактилія, високе піднебіння, мікрогнатія, гіоплазія скелетних м'язів, гіперрозтяжність сухожиль, природжені вади серця, великих розмірів ніс, блакитні склери, дисморфія вушних раковин), ектодермальні (ектопія,

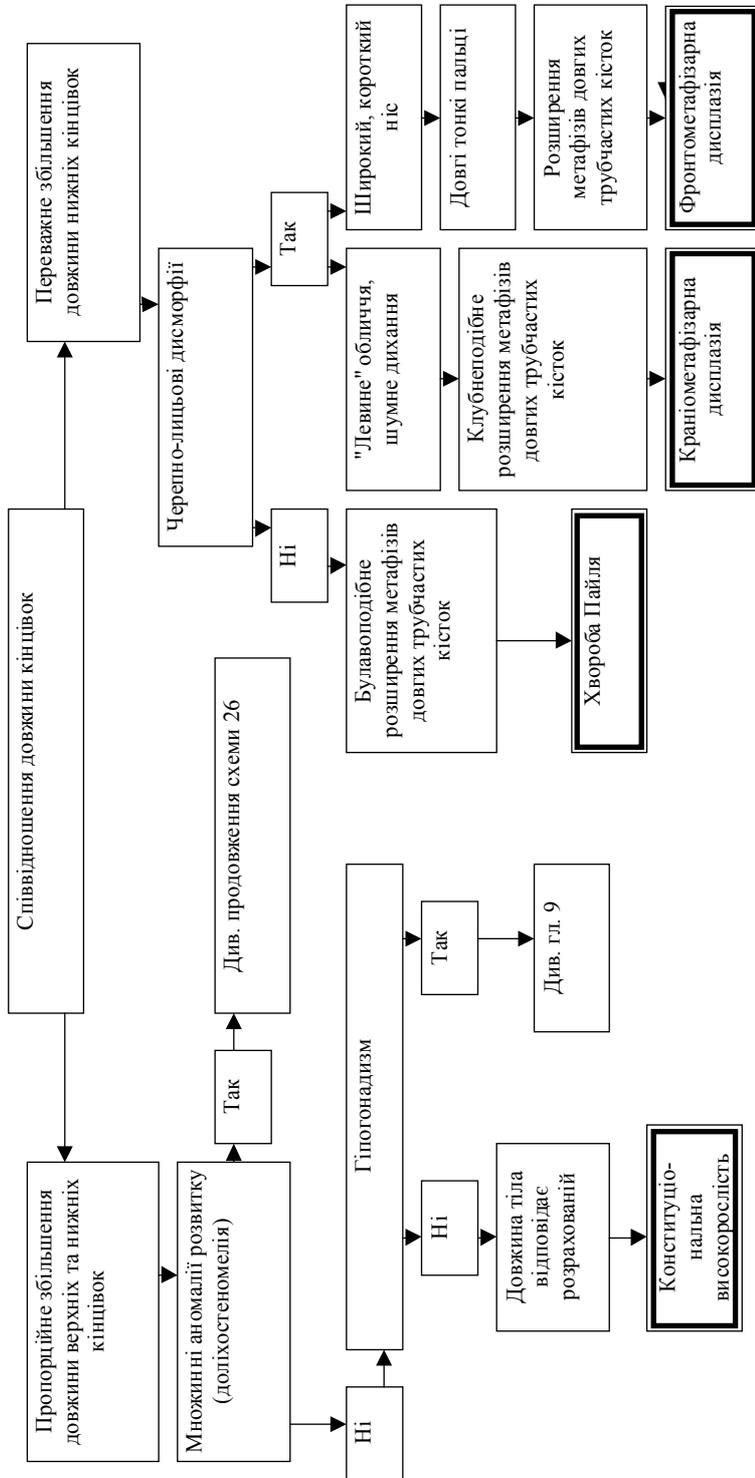
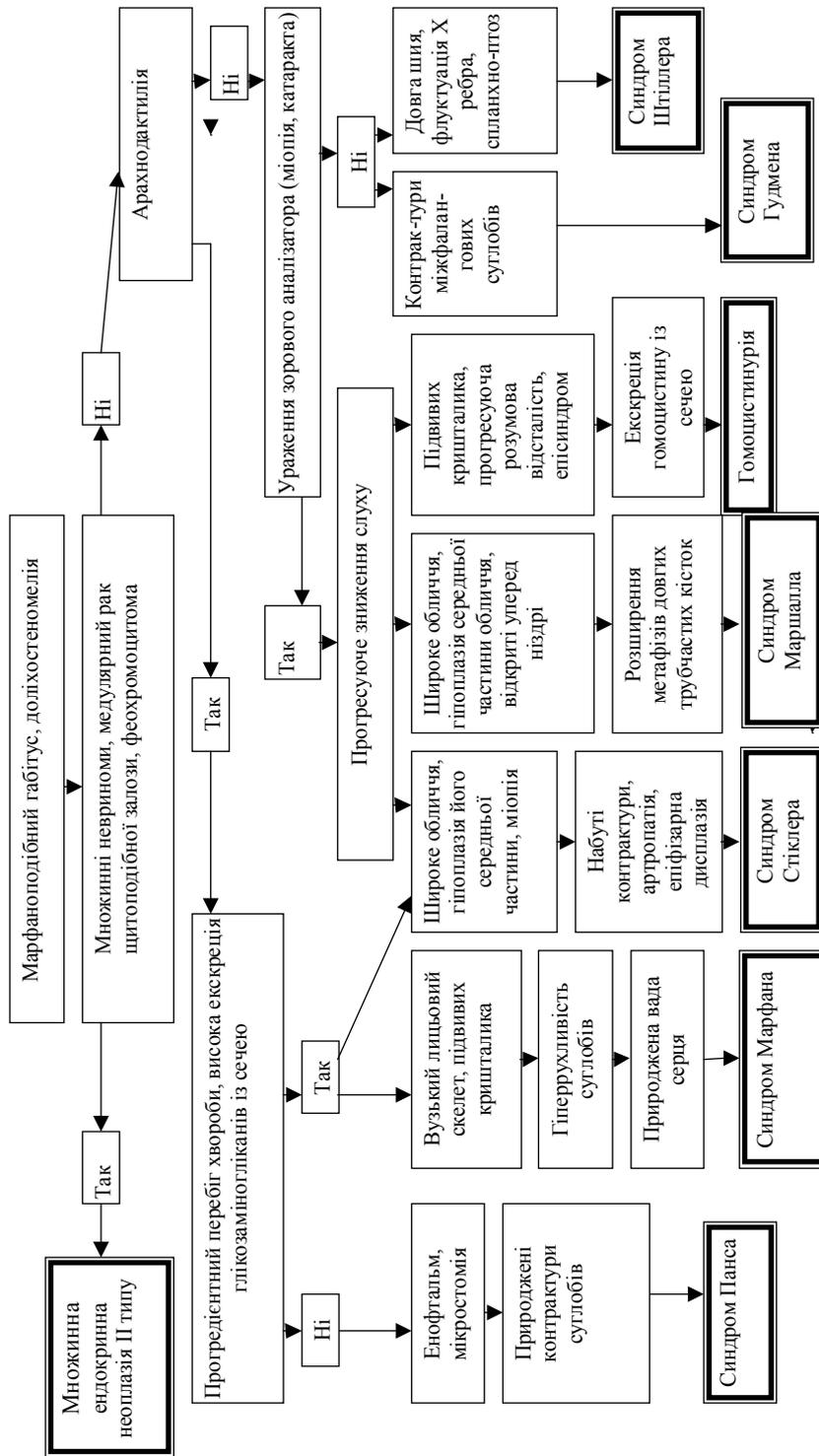


Схема 26. Алгоритм диференціальної діагностики при диспропорційному високому зрості.

Продовження схеми 26.



рухливість кришталіків, анізокорія, гіпофізарно-діенцефальні порушення) і ентодермальні аномалії (подовжений кишечник).

Діагностично значущими ознаками синдрому Марфана вважають ураження опорно-рухової, серцево-судинної систем і очей. У хворих спостерігаються черепно-лицьові дисморфії – доліхоцефалія, вузький лицьовий скелет, надкомпактне розміщення зубів. Характерна наявність воронко- або кільоподібної грудної клітки, сколіозу або кіфосколіозу, гіперрухливості суглобів, пахвинних та діафрагмальних гриж. При рентгенологічному дослідженні виявляють стоншення кіркового шару трубчастих кісток, порушення відповідності довжини кісток передпліччя в результаті випередження росту ліктьової кістки і гомілки за рахунок подовження малогомілкової кістки. Патологія серцево-судинної системи представлена у вигляді пролапсу серцевих клапанів і поступового розвитку аневризми аорти. Характерними ураженнями очей є вивих або підвивих кришталіка, міопія високого ступеня, розширення вен очного дна, гетерохромія райдужки (А.Н. Семячкина, 1975; Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978; Ю.И. Барашнев и соавт., 1984; E. Caruso et al., 1984; W. Sörgo, W.M. Teller, 1987; C. Francobandiera et al., 1989). Прискорення зростання довжини тіла при синдромі Марфана відбувається з перших місяців життя дитини і часто у поєднанні з прискореним приростом обсягу голови (C. Roy et al., 1983).

Існування численних гено- і фенкопій синдрому Марфана, при яких високий зріст може поєднуватися із кістковими деформаціями, серцево-судинною патологією, підвивихом кришталіка, утрудняє диференціальну діагностику марфаноподібних захворювань (А.Н. Семячкина, 1975).

Високий зріст, астенична статура, воронкоподібна деформація грудної клітки, слабкість зв'язкового апарата надають проявам множинної ендокринної неоплазії III типу фенотипової схожості із синдромом Марфана. Відмітною її особливістю є наявність у хворих множинного ластовиння, невриноом слизових оболонок очей, порожнини рота, кишок, медулярного рака щитоподібної залози, а також великих, товстих губ, псевдопрогнатизму, випнутих вушних раковин (J. Carney et al., 1981; S.I. Takai et al., 1984; R. Grubner, M. Rothmund, 1987; B.J. Kullberg, A.C. Nieuwenhuijzen-Kruseman, 1987). Множинна ендокринна неоплазія III типу може бути без арахнодактилії.

Синдром Стіклера характеризується поєднанням специфічних черепно-лицьових дисморфій з ураженням суглобів і очей. У хворих із синдромом Стіклера спостерігаються широке обличчя із плоским профілем, гіоплазія його середньої частини, часто розколина піднебіння, екзофтальм, короткий ніс. Гіперрухливість суглобів, котра відмічається в ранньому дитячому віці, надалі змінюється на тяжкорухомість. Діагностично значущою ознакою є поступове збільшення об'ємів суглобів за рахунок прогресуючої епіфізарної

дисплазії, наявність якої суперечить синдромові Марфана. Патогномонічним є ураження органів зору у вигляді міопії, аномалій пігментації сітківки, атрофії хоріоїду, можливий розвиток спонтанного відшарування сітківки, ядерної катаракти. На відміну від синдрому Марфана для синдрому Стіклера не характерний вивих кришталіка і пролапс серцевих клапанів (С. Balagi et al., 1987; M. T. J. Spindrich et al., 1988; I.K. Temple, 1989). Необхідно, враховувати, що арахнодактилія не є постійною ознакою синдрому Стіклера.

Відмінними рисами синдрому Білса є своєрідні черепно-лицьові дисморфії (овальний череп, енофтальм, мікростомія, мікрогнатія, облітерація слухового проходу, симптом “м’ятих” вушних раковин) і природжені контрактури великих і дрібних суглобів. Наявність прогресивного перебігу хвороби і підвивиху кришталіка суперечить класичним проявам синдрому Білса (Ю.И. Барашнев, 1983).

Іноді марфаноподібні синдроми необхідно диференціювати із синдромом Уівера-Сміта, при якому може зустрічатися арахнодактилія. Однак відсутність у хворих щільних набряків дозволяє виключити даний синдром (F. Greenberg et al., 1989).

Арахнодактилія іноді може виявлятися також у хворих із гомоцистинурією. Переважне подовження кінцівок і відсутність арахнодактилії характерне для гомоцистинурії і синдромів Маршалла, Гудмена, Штіллера.

Патогномонічними проявами гомоцистинурії, які відрізняють її від інших захворювань даної групи, вважають прогресуючу розумову відсталість, розвиток епісиндрому, поступовий розвиток спастичних паралічів. При гомоцистинурії на відміну від синдрому Марфана не зустрічаються вузький лицьовий скелет, гігантський зріст, слабкість зв’язкового апарата. Визначення гомоцистину в сечі за допомогою амінокислотного аналізатора або тесту з ціаніднітропрусидом натрію дає можливість вірогідно поставити діагноз гомоцистинурії. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978).

У хворих із синдромом Маршалла спостерігаються брахіцефалія, випукле чоло, гіпоплазія середньої частини обличчя, маленький, короткий ніс, екзофтальм, гіпертелоризм очних яблук, відкритий прикус. Характерне виникнення міопії на 1-му році і розвиток катаракти на 2-му десятилітті життя. З раннього віку відмічається нейросенсорна глухота. Патогномонічним проявом синдрому Маршалла є ураження скелета, що характеризується сплюсненням епіфізів довгих трубчастих кісток, аномальною формою хребців і кісток таза (N. Fitch, 1980; A.M. Roodhooft et al., 1988). Близькість фенотипових проявів і автосомно-домінантний тип спадкування синдромів Маршалла і Стіклера деякими авторами трактується як їх синдромальна єдність. Однак, для синдрому Маршалла характерні відкриті вперед ніздрі, верхні різці, що виступають, гіпоплазія м’язових волокон I1a і I1b типів, виражена дикарбоксилова ацидурия, які не зустрічаються при синдромі Стіклера. При

останньому спостерігається артропатія і часто відзначається аномалад П'єра-Робена, наявність яких суперечить синдромові Маршалла (Н.С. Демикова и соавт., 1987; S. Ayme, M. Preus, 1984; A.M. Roodhooft et al., 1988).

Синдром Гудмена відрізняється розвитком на кінець 1-го десятиліття життя міжфалангових контрактур (Ю.И. Барашнев и соавт., 1984), а синдром Штіллера – наявністю у хворих довгої шиї, гіпоплазії скелетних м'язів, гіперрухливості суглобів, флуктуації X ребра, спланхноптозу (И.Р. Лазовскис, 1981).

2.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПЕРЕВАЖНОМУ ЗБІЛЬШЕННІ ДОВЖИНИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Переважає подовження нижніх кінцівок може спостерігатися при хворобі Пайля, краніо- і фронтومتафізарній дисплазіях. Дані захворювання також фенотипово поєднують розширення метафізів довгих трубчастих кісток, що найбільш виражене в ділянці колінних суглобів, genu valgum. Провідною клінічною диференціально-діагностичною ознакою хвороб цієї групи є наявність і характер черепно-лицьових дисморфій (продовження схеми 26).

Хвороба Пайля відрізняється від інших форм метафізарних дисплазій мінімальним ураженням кісток черепа і більш вираженим булавоподібним розширенням метафізів довгих трубчастих кісток. Хвороба Пайля зв'язана з автосомно-рецесивним геном.

Краніометафізарна дисплазія характеризується своєрідним черепно-лицьовим дисморфізмом ("левиним" обличчям): брахіцефалією, гіпертелоризмом очних яблук, широким переніссям, вузькими носовими ходами, що надають подихові гучного супроводження, прогнатизмом; симптомами ураження черепно-мозкових нервів – глухотою, зниженням гостроти зору, паралічами мимічних м'язів. Розширення метафізів довгих трубчастих кісток виражене менш ніж при хворобі Пайля і має бульбоподібну форму. Краніометафізарна дисплазія успадковується за автосомно-домінантним та автосомно-рецесивним типами.

При фронтومتафізарній дисплазії спостерігаються надбрівні дуги, які виступають, широкий короткий ніс, мікрогенія. Характерні довгі тонкі пальці і клінодактилія. Тип спадкування фронтومتафізарної дисплазії невідомий (М.В. Волков и соавт., 1982; И.Г. Лагунова, 1989; J.S. Fitzsimmons et al., 1982).

Відносно відставання довжини верхніх кінцівок у високорослих хлопчиків – характерна ознака синдрому Клайнфельтера (гл. 9).

Однобічне або несиметричне збільшення кінцівок відзначається при природженій макромелії, гемігіпертрофії, синдромі Кліппеля-Треноне-Вебера (асиметричній гіпертрофії кінцівок у поєднанні з гемангіомами), синдромі Протея (гемігіпертрофії, макродактилії, родимих плям, ліпоматозу); (J. Pearn et al., 1983).

Глава 3

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ СХУДНЕННЯ

Схуднення (гіпотрофія у дітей 1-го року життя) – синдром порушення фізичного розвитку, що характеризується відставанням фактичної маси тіла від фізіологічної норми, яка відповідає вікові і довжині тіла. Основним критерієм даного стану вважають розміщення значення фактичної маси тіла нижче 3 центильного коридору.

Виділяють пренатальний і постнатальний дефіцит маси тіла. Для оцінки маси тіла до моменту народження рекомендують використовувати оцінну таблицю, запропоновану Г.М. Дементьєвою і співавторами (1984).

Пренатальний дефіцит маси тіла (пренатальна гіпотрофія) може бути зумовлений різними патологічними станами і захворюваннями матері, плаценти, ембріона або плода (Е.М. Фатеева, 1969; И.С. Смлян и соавт., 1989).

Пренатальна гіпотрофія у поєднанні з аномаліями розвитку є показанням для виключення хромосомних і спадкових захворювань.

Визначення відповідності кількості і якості їжі, яку отримує дитина, його фізіологічним потребам вважають однією з перших діагностичних процедур при постнатальному дефіциті маси тіла. Дефіцит кількості їжі або якісна неповноцінність дієти і терапевтична неадекватність раціонального і збалансованого харчування свідчать про аліментарну форму гіпотрофії (у дітей 1-го року життя) або білково-енергетичної недостатності (у дітей старшого віку); (О.Л. Переладова и соавт., 1976; Н.Г. Зернов, О.Ф. Тарасов, 1984; И.С. Смлян и соавт., 1989).

Квашіоркор і аліментарний маразм являють собою особливі форми білково-енергетичної недостатності. Діагностичним критерієм квашіоркора є тетрада Джеліффа: затримка зростання довжини тіла, атрофія м'язів зі збереженням підшкірного жирового шару, набряки і затримка розумового розвитку. У хворих із квашіоркором часто відзначають зниження інтенсивності пігментації шкіри переважно в ділянках природних складок, появу гіперпігментації на місцях тертя (лікті, зовнішня поверхня стегон), діареї, зміну волосся у вигляді сухості і підвищеної ламкості.

Аліментарний маразм відрізняється збереженням апетиту, зниженням маси тіла більш ніж на 60 %, вираженою атрофією м'язів і підшкірної жирової клітковини, полігландулярною недостатністю, різким відставанням нервово-психічного розвитку (Н.Ф. Батюнина и соавт., 1989).

У дітей, схуднення яких не спричинене дієтичними погрішностями, необхідно проведення багаторазових досліджень, спрямованих на виявлення глістяної інвазії.

Подальша процедура диференціальної діагностики станів, що характеризуються відставанням маси тіла, може бути здійснена залежно від наявності у хворого інших клінічних синдромів: порушення апетиту; рециди-

вуючого блювання; хронічної, рецидивуючої діареї; хронічного запору; тривалої поліурії; порушення росту; множинних аномалій (вад) розвитку; відставання розумового розвитку; паранеопластичних проявів. Так, схуднення у поєднанні з високорослістю спостерігається при гіпертиреозі (гл. 3.1.1), у поєднанні з високорослістю і множинними аномаліями розвитку – при го-моцистинурії, синдромах Марфана, Білса, Стіклера, Берардінеї (гл. 2). Схуднення і затримка зростання довжини тіла у поєднанні з грубими рисами обличчя характерні для синдрому Донохью (гл. 1.1.1.3.1.5), із грецьким профілем обличчя і множинними контрактурами – для синдрому COFS (гл. 1.1.1.3.1.3), з телеангіектазіями – для синдрому Блума (гл. 1.1.1.3.3.2), з гіпотрихозом – для синдрому Дубовіца (гл. 1.1.1.3.3.3) і синдромів, що характеризуються передчасним старінням (гл. 1.1.2.2.3).

При схудненні нез'ясованої етіології, яке супроводжується непрогресуючою олігофренією, рекомендується виключення хромосомної патології, а у поєднанні з прогресуючою розумовою відсталістю – хвороб обміну речовин.

Поєднання схуднення і паранеопластичного синдрому є патогномонічним проявом злоякісних пухлин, зокрема, нейробластоми, міосаркоми, лімфосаркоми, гепатобластоми, аденокарциноми та ін.

Схуднення може супроводжувати будь-які соматичні захворювання з тривалим перебігом, але, як правило, не є основною клінічною ознакою.

3.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ СХУДНЕННІ, ЯКЕ СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ПОРУШЕННЯМ АПЕТИТУ

Стани, основними проявами яких є схуднення і порушення апетиту, можуть бути представлені двома групами, що характеризуються підвищеним апетитом (поліфагією, булімією) і зниженим апетитом або анорексією.

3.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ СХУДНЕННЯ І ПІДВИЩЕНОГО АПЕТИТУ

Поліфагія і схуднення – характерний симптомокомплекс, який супроводжує цукровий діабет, хворобу Люффа, гіпертироїдизм.

Поліфагія у поєднанні з полідипсією і поліурією, сухістю шкіри, слизових оболонок, свербіжем, схильністю до виникнення шкірних інфекцій (фурункульозу, альвеолярної піореї) є патогномонічним для цукрового діабету. Рівень глікемії натще вище за 6,7 ммоль/л і (або) підвищення концентрації глюкози вище за 11,1 ммоль/л більш ніж в одній із проб при проведенні стандартного глюкозотолерантного тесту підтверджують діагноз цукрового діабету (Э.П. Касаткина, 1990). Псевдодіабетична тріада: поліфагія, полідипсія і виснаження може спостерігатися при хронічному панкреатиті (Ж.П. Гудзенко, 1980).

Прояви гіперметаболізму – поліфагія, полідипсія, тахікардія, волога шкіра, підвищене потовиділення, гіпертермія, непереносимість спеки – дозволяють відрізнити хворобу Люффа і гіпертироїдизм.

Хвороба Люффа відрізняється обов'язковою наявністю помірного міопатичного синдрому з м'язовою гіпотрофією, креатинурією і відсутністю очних симптомів. Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних гістологічного дослідження м'язового біоптату, що свідчать про збільшення кількості і розмірів мітохондрій (R.C.A. Sengers et al., 1989; M.T.G. Silva et al., 1989).

Наявність збільшеної щитоподібної залози, очних симптомів (екзофтальму, Далримпля, Боткіна, Кохера, Штельвага, Крауса, Жоффруа та інших) дає можливість клінічно виділити стани, які характеризуються гіпертироїдизмом. Однак у деяких випадках єдиною ознакою гіперфункції щитоподібної залози може бути гіперметаболізм, у зв'язку з чим для підтвердження діагнозу необхідне дослідження стану продукції тиреоїдних гормонів. Гіпертироїдизм спостерігається при дифузному токсичному зобі, Тз – тиротоксикозі, тиротоксичній аденомі.

Дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) відрізняється дифузним підвищенням поглинання йоду щитоподібною залозою і наявністю тиреоїд-стимулюючих антитіл; Тз – тиротоксикоз – ізольованим підвищенням концентрації загального трийодтироніну; тиротоксична аденома – існуванням вогнища підвищеного поглинання йоду (Л.А. Лисенкова и соавт., 1988; М.И. Балаболкин, 1989).

3.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ СХУДНЕННЯ І ЗНИЖЕНОГО АПЕТИТУ

Одним із найважливіших диференціально-діагностичних критеріїв захворювань, які супроводжуються анорексією неясної етіології, є рівень рухової активності.

3.1.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ АНОРЕКСІЇ І ЗБЕРЕЖЕНІЙ АБО ПІДВИЩЕНІЙ РУХОВІЙ АКТИВНОСТІ

Дисоціація апетиту і рухової активності у вигляді поєднання анорексії і збереженої або навіть підвищеної рухової активності характерна для нервово-артритичного діатезу, дитячої нервовості, справжньої нервової і психосоціальної анорексії.

Ретельно зібраний анамнез дозволяє виключити такі причини зниження апетиту, як порушення режиму харчування, зокрема, вживання солодощів до годування, одноманітна їжа, психічне напруження при прийманні

їжі (насильницьке годування, постійні конфлікти під час їжі, груба критика манер приймання їжі тощо).

Поєднання анорексії з руховими й афективними порушеннями є патогномонічним симптомокомплексом дитячої нервовості. Діти зайво рухливі, метушливі, рухово розгальмовані, дратівливі, плаксиві і швидко втомлювані. У них часто відзначаються мимовільні м'язові посмикування, нав'язливі рухи та дії. Афективні розлади характеризуються емоційною лабільністю, швидкою зміною настрою, порушенням сну, нав'язливими страхами. Можливі прояви сомато-вегетативних розладів у вигляді нетримання сечі, калу, підвищеного потовиділення, лабільності артеріального тиску (М.С. Вроно, 1987).

Клініка нервово-артритичного діатезу близька до проявів дитячої нервовості. На відміну від дитячої нервовості, у клінічній картині нервово-артритичного діатезу переважають соматичні порушення: схильність до алергічних реакцій, ацетонемічного блювання, наявність лімфаденопатії, періодичних артралгій. Мимовільні м'язові посмикування, нав'язливі дії, рухи при нервово-артритичному діатезі відсутні (Н.Г. Зернов, О.Ф. Тарасов, 1984).

Виникнення нез'ясованої анорексії у пре- та пубертатний періоди є патогномонічним для справжньої нервової анорексії, істеричного неврозу.

Справжня нервова анорексія в початковий період захворювання виявляється синдромом дисморфоманії, що має специфічні особливості – активна діяльність з метою виправлення "фізичного недоліку" превалює над проявами надцінних або маревних ідей невдоволення власною зовнішністю (уявною зайвою повнотою). Наступний аноректичний етап нервової анорексії характеризується приєднанням психопатичних змін: експлозивності, вираженого егоїзму, надмірної вимогливості та гонадальних розладів.

На відміну від справжньої нервової анорексії істеричний невроз характеризується вомітофобічним синдромом (страхом перед блюванням після приймання їжі); (М.В. Коркина и соавт., 1986; M. Brinch, 1985; H. Remschmidt, B. Herpertz-Dahlmann, 1989; H. Remschmidt, 1989).

Нервова анорексія може бути також проявом шизофренії. Однак у клінічній картині хворих на шизофренію переважають деперсоналізаційно-дереалізаційні, емоціонально-вольові порушення і виражена дефіцитна симптоматика.

Відзначені також випадки нервової анорексії при гіпокортицизмі (М.В. Коркина и соавт., 1986; M.V. Tobin, A.I. Morris, 1988).

Нервова анорексія є показанням для консультації психіатра.

3.1.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ АНОРЕКСІЇ І ЗНИЖЕНІЙ РУХОВІЙ АКТИВНОСТІ

Зниження апетиту, швидка втомлюваність, слабкість і зменшення рухової активності – досить неспецифічний симптомокомплекс, який може спостерігатися при хронічних дифузних і локальних ураженнях мозку, хронічних захворюваннях органів травлення, дихальної, серцево-судинної, сечовидільної систем, хворобах крові, ендокринній патології, хронічних інфекційних захворюваннях, імунодефіцитних станах та ін. Поєднання анорексії і зниженої рухової активності при даних патологічних станах, як правило, є тільки фоном провідних клінічних синдромів.

Однак при гіпокортицизмі, гіперкальціємічних станах, анеміях, спадковому гемохроматозі, підгострому і хронічному кардиті, туберкульозі, депресивних станах анорексія у поєднанні зі зниженою руховою активністю може бути практично єдиним клінічним проявом.

У тих випадках, які супроводжуються нез'ясованою анорексією і зниженням рухової активності, рекомендується дослідження у хворих клітинного складу периферичної крові, концентрації кальцію в сироватці крові, проведення ехо- і електрокардіографії, туберкулінових проб і консультації психоневролога. Деякі з перелічених захворювань при класичному перебігу можуть бути запідозрені на підставі клініко-анамнестичних даних. Так, блідість шкіри свідчить про анемію, підгострий або хронічний кардит. Поєднання загальноанемічного із сидеропенічним синдромом (вираженою м'язовою слабкістю, сухістю шкіри, ріса *chlorica*, койлоніхією) характерне для залізодефіцитної анемії; з проявами дорзолатеральної дегенерації – В12 дефіцитної анемії; із природженими аномаліями розвитку, геморагічним синдромом – α -, гіпопластичної анемії; з надпечінковою жовтяницею – гемолітичних анемій (Г.С. Мухамедзянова, 1970; В.И. Калиничева и соавт., 1983; Ю.Н. Токарев и соавт., 1983). Докладне викладення діагностики і диференціальної діагностики анемій подане в спеціальній літературі (М.Я. Студеникин, А.И. Евдокимова, 1979; Л.И. Идельсон, 1981; В.И. Калиничева, 1983; Ю.Н. Токарев и соавт., 1983; М. Уиллоуби, 1981).

Напади занепокоєння, блідості, холодного поту, тахікардії з мінімальними проявами задишки і ціанозу, ослаблення верхівкового поштовху, розширення меж відносної тупості серця, часті респіраторні захворювання дозволяють запідозрити наявність кардиту. Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних ЕКГ і ЕхоКГ. Діагностичними ознаками кардиту є зниження вольтажу зубців ЕКГ, уповільнення проведення імпульсу по атріовентрикулярних шляхах, зміщення вниз інтервалу *ST*, зниження контрактильності, збільшення порожнин і товщини стінок серця (Н.А. Белоконь, 1984).

Гіперпігментація шкіри в місцях фізіологічного відкладання пігменту, підвищеного тертя і відкритих ділянок тіла спостерігається при хронічному

гіпокортицизмі периферичного генезу, спадковому гемохроматозі (синдромі Труазьє-Ано-Шоффара), анемії Блекфана-Даємонда, синдромі Цинссера-Енгмана-Коула.

Хронічний гіпокортицизм периферичного генезу відрізняється бронзовим, золотавим або брудно-коричневим відтінком гіперпигментації шкіри, наявністю аспідно-сірої або синьо-сірої гіперпигментації слизових оболонок, артеріальної гіпотензії, нудоти, нестійких випорожнень (гл. 3.1.2.2.1).

Спадковий гемохроматоз і анемія Блекфана-Даємонда характеризуються грязно-сірою з бурим відтінком гіперпигментацією шкіри, відсутністю гіперпигментації долонних складок, слизових оболонок.

Поєднання гіперпигментації з гіперкератозом є патогномонічною ознакою синдрому Цинссера-Енгмана-Коула (гл. 1.1.1.3.3.1); (М.А. Жуковский, 1982; А.Ф. Сокол, 1985; Б.А. Зелинский, 1988; Д.А. Сеттарова, И.А. Сеттаров, 1991; G.J. Escobar et al., 1987).

Запори, блювання й іноді поліурія, що виникають періодично, можуть свідчити про гіперкальціємічні стани (гл. 3.1.2.2.2).

Підозра на наявність специфічного туберкульозного процесу потребує ретельного дослідження, спрямованого на виявлення первинного фокуса ураження, і проведення туберкулінових проб. Однак чутливість до туберкуліну свідчить тільки про інфікованість туберкульозною паличкою, а відсутність реакції на туберкулін не виключає туберкульозу. Абсолютним підтвердженням туберкульозної етіології захворювання є виділення мікобактерій туберкульозу (Ф. Дж. У. Миллер, 1984).

Утруднення встановлення контакту, замкнутість, зниження афективної реактивності, надмірна самокритика, нав'язливі страхи патогномонічні для депресивних станів (В.Е. Каган, 1981; А.И. Селецкий, 1987).

Слід підкреслити, що анорексія, виснаження й аутизм можуть бути єдиними ознаками пухлини головного мозку (R.H. Squires, 1989).

Виснаження й анорексія неясного генезу є показанням для виключення пухлин гастродуоденальної зони (И.Н. Григович, 1985).

3.1.2.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ГІПОКОРТИЦИЗМІ

Хронічний гіпокортицизм характеризується дефіцитом продукції гормонів кори надниркових залоз незалежно від його генезу.

Розрізняють центральний і периферичний гіпокортицизм (схема 27).

Гіперпигментація шкіри і слизових оболонок, підвищений вміст кортикотропіну в сироватці крові і відсутність відповідної реакції вмісту гормонів кори надниркових залоз у сироватці крові на введення синтетичного кортикотропіну (синактену), дозволяють імовірно діагностувати хронічний первинний (периферичний) гіпокортицизм. Дані про розміри надниркових залоз, отримані за допомогою ультразвукового сканування або інших методів візуалізації, допомагають визначитися в етіології первинного гіпокортициз-

му. Зменшення розмірів надниркових залоз є характерним для ідіопатичної атрофії останніх, резистентності кори надниркових залоз до дії кортикотропіну, туберкульозного процесу тривалого перебігу. Збільшення розмірів надниркових залоз спостерігається при гострому туберкульозі, гістоплазмозі, бластомікозі, цитомегалії, амілоїдозі, лімфогрануломатозі, адреногенітальному синдромі (J.A. Vita et al., 1985).

Ідіопатична атрофія кори надниркових залоз і туберкульоз тривалого перебігу характеризуються тотальним гіпокортицизмом. Патогномонічними ознаками туберкульозу вважають позитивні туберкулінові проби і високу частоту кальцифікатів надниркових залоз.

Ідіопатична атрофія кори надниркових залоз є збірним поняттям, у зв'язку з чим у хворих з даним діагнозом рекомендують досліджувати титр антитіл до тканини надниркових залоз і концентрацію довголанцюжкових насичених жирних кислот. Високий титр антитіл до тканини кори надниркових залоз свідчить про автоімунний адреналіт. Поєднання автоімунного адреналіту з гіпопаратиреозом і кандидозом є полігландулярним автоімунним захворюванням I типу, яке успадковується за автосомно-рецесивним типом; його поєднання з автоімунним тироїдитом та інсулінозалежним цукровим діабетом – автоімунним захворюванням II типу, що, імовірно, успадковується за автосомно-рецесивним і (або) автосомно-домінантним типом.

Висока концентрація довголанцюжкових насичених жирних кислот, зокрема, гексакозаноєвої, свідчить про адреномієлонеуропатію або адренолейкодистрофію ще до появи ознак ураження центральної нервової системи у вигляді прогресуючої розумової відсталості і розвитку центральних паралічів. Тип спадкування даних захворювань – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (О.С. Щеглова, М.А. Волынская, 1987; Т.Б. Илютович, 1989; A. Sadeqhi-Nejad, B. Senior, 1990).

Поєднання периферичного гіпокортицизму з ахалазією кардіального відділу стравоходу і порушенням слюзовидільної функції вважають самостійним синдромом природженої недостатності кори надниркових залоз із ахалазією і алакримією. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Синдроми, пов'язані з природженою гіпоплазією кори надниркових залоз, виявляються з перших годин або днів життя дитини тяжкими ознаками гіпокортицизму (гл. 3.2).

Селективна недостатність глюкокортикоїдів у поєднанні з незміненою продукцією андрогенів, мінералокортикоїдів, нормальним вмістом електролітів крові і гіпоглікемічними станами, які виникають періодично, свідчить про резистентність кори надниркових залоз до дії кортикотропіну. Тип спадкування синдрому – автосомно-рецесивний і рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (Е. А. Беникова и соавт., 1993).

При первинному гіпокортицизмі зі збільшенням розмірів надниркових залоз, одним з найбільш важливих диференціальних критеріїв є характер ураження механізмів стероїдогенезу. Тотальний гіпокортицизм дозволяє відрізнити ураження кори надниркових залоз, зумовлене гострим туберкульозом, бластомікозом, цитомегалією, амілоїдозом, лімфогрануломатозом, а селективне зниження продукції глюкокортикоїдів – адреногенітальний синдром III, V типів, і неповну форму IV типу. Адреногенітальний синдром I і II типів виявляється тяжким тотальним гіпокортицизмом з перших днів життя, повна форма адреногенітального синдрому IV типу відрізняється поєднанням низької продукції кортизолу зі зниженням синтезу альдостерону. Клінічно адреногенітальний синдром відрізняється порушенням статевого розвитку (див. глави 5,6,7,9).

Периферичний гіпокортицизм спостерігається також при синдромі Вольмана (гл. 3.3.2.3.2).

Селективний гіпокортицизм, зумовлений порушенням синтезу або рецепції альдостерону, характеризується блюванням і вираженим синдромом втрати солі (гл. 3.2).

Клінічні ознаки гіпокортицизму при відсутності гіперпігментації шкіри у поєднанні з низьким рівнем концентрації кортикотропіну в сироватці крові і позитивним результатом проби із кортикотропіном або його синтетичним аналогом (депо-синакеном) дозволяють відрізнити гіпокортицизм центрального генезу від периферичного гіпокортицизму. Для розмежування гіпоталамічного і гіпофізарного гіпокортицизму рекомендують проведення проби з кортиколіберином. Підвищення рівня кортикотропіну після введення кортиколіберину свідчить про гіпоталамічний, а відсутність відповідної реакції – про гіпофізарний генез гіпокортицизму (D. Gordon et al., 1987).

3.1.2.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЇ

Найбільш ранніми ознаками гіперкальціємії є м'язова гіпотонія і запори.

Гіперкальціємічний криз характеризується підвищеною нервовою збудливістю, анорексією, виникненням нудоти, блювання, полідипсії і поліурії, що спричиняють розвиток ексікозу, брадикардії і больового синдрому. Останній має характер абдомінального з переважною локалізацією болю в епігастральній ділянці та (або) оперізуючої, і остеальгії.

Гіперкальціємія як основний прояв захворювання, може спостерігатися при первинному, третинному гіперпаратиреозі, гіпофосфатазії, молочно-лужному синдромі, синдромі сімейної гіпокальційуричної гіперкальціємії. Стан продукції паратирину дозволяє відрізнити гіперпаратиреоз від інших захворювань даної групи (схема 28). Поєднання гіперкальціємії і високого рівня продукції паратирину є специфічною ознакою гіперпаратиреозу. У випадках із сумнівним підвищенням вмісту паратирину в сироватці крові хворого, для підтвердження діагнозу рекомендують проведення проби з

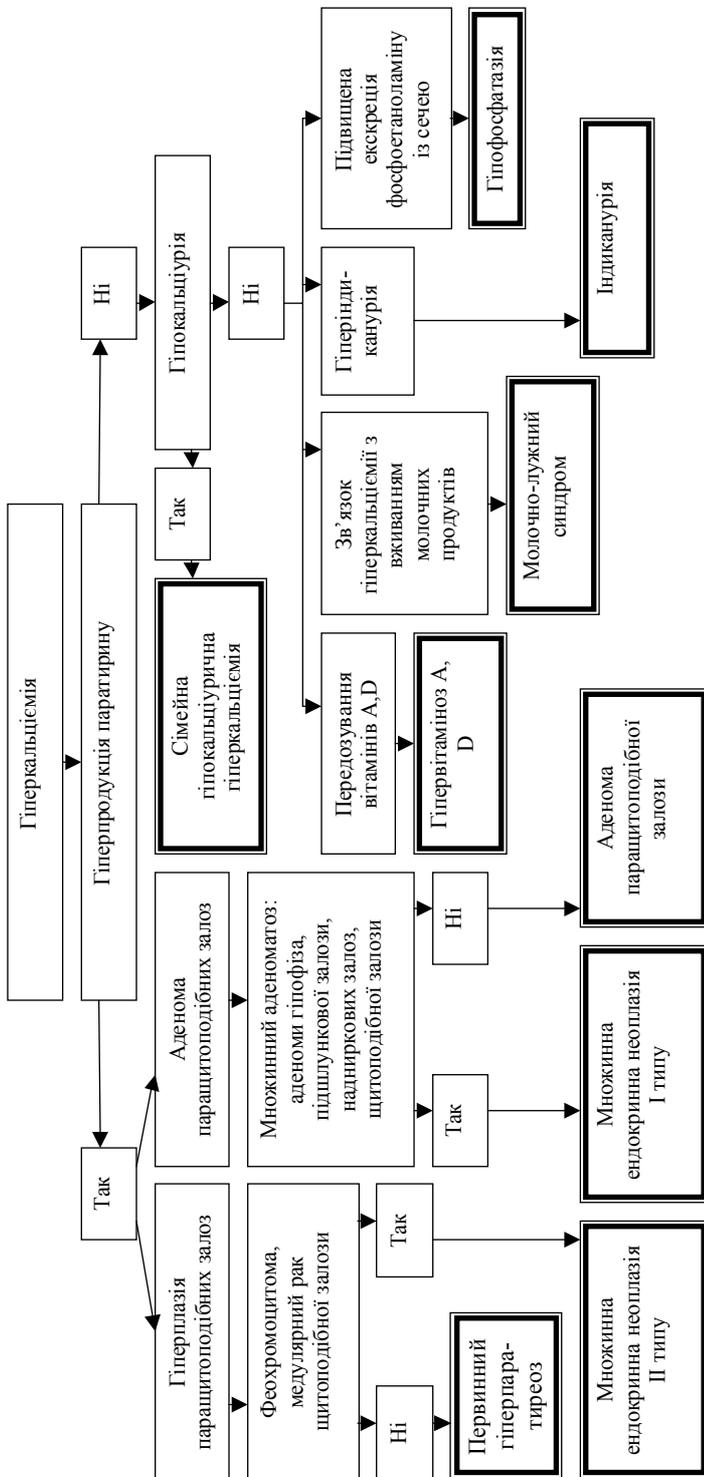


Схема 28. Алгоритм диференціальної діагностики захворювань, які супроводжуються гіперкальцемією.

гідрокортизоном. При гіперпаратироїдизмі відсутнє зниження концентрації кальцію в сироватці крові після 10-денного приймання гідрокортизону. На думку R. Magous (1989), найбільш діагностично надійною процедурою є проба з ЕДТА. Гіперпаратироїдизм має досить широкий клінічний поліморфізм. Патогномонічними клінічними ознаками гіперпаратиреозу вважають сечокам'яну хворобу, поліурію, яка періодично виникає, виразкове ураження шлунка і дванадцятипалої кишки, ураження кісткової тканини, гіперхлоремічний ацидоз, підвищену активність лужної фосфатази в сироватці крові (J.A. Mahoubou, A.M. Balliere, 1984; D. Rappaport et al., 1986). Ураження кісткової тканини характеризується генералізованим остеопорозом із стоншенням кіркового шару, субперіостальною ерозією кіркового шару фаланг, симптомом "з'їдених міллів" кісток черепа і фіброкістозним остеїтом (Ю.А. Князев, Л.Ф. Марченко, 1984; D.A. Heath, 1989).

Первинний гіперпаратиреоз пов'язаний із дифузним, а третинний – з вогнищевим ураженням паращитоподібних залоз. Вогнищеве ураження паращитоподібних залоз, що виявляється за допомогою радіосканування з використанням ^{75}Se , комп'ютерної томографії, артеріографії, селективної катетеризації вен, відрізняє аденому від дифузної гіперплазії паращитоподібних залоз.

Множинний сімейний аденоматоз паращитоподібних залоз успадковується за автосомно-домінантним типом.

Поєднання аденоми паращитоподібної залози з аденоматозом гіпофіза, підшлункової залози, надниркових залоз, щитоподібної залози являє собою множинну ендокринну неоплазію I типу (див. гл. 3.3.1.1).

Дифузна гіперплазія паращитоподібних залоз спостерігається при первинному гіперпаратиреозі і множинній ендокринній неоплазії II типу. Поєднання проявів гіперпаратиреозу, феохромоцитомі і медулярного раку щитоподібної залози – патогномонічний симптомокомплекс множинної ендокринної неоплазії II типу, яка успадковується за автосомно-домінантним типом (R. Gruber, M. Rothmund, 1987; L.A. Fitzpatrick, 1989)

Відсутність підвищеного рівня продукції паратирину, позитивна проба з гідрокортизоном є характерними для гіперкальціємічних станів, не пов'язаних з патологією паращитоподібних залоз.

Низька екскреція кальцію із сечею при гіперкальціємії, не пов'язаній з підвищеною продукцією паратирину, дозволяє вірогідно діагностувати синдром сімейної гіпокальціуричної гіперкальціємії. Підтвердженням діагнозу є пропорційна гіперкальціємії гіпермагніємія і різке зниження співвідношення кліренсу кальцію та креатиніну. Тип спадкування синдрому – автосомно-домінантний (М.И. Балаболкин, 1989).

Гіперкальціємія у поєднанні з алкалозом, виникнення якої зумовлено вживанням молочної їжі, – патогномонічний симптомокомплекс молочно-лужного синдрому.

Гіперкальціємія, яка не пов'язана з підвищеною продукцією паратирину, у поєднанні з генералізованим остеопорозом спостерігається при гіпофосфатазії (гл. 1.2.2.1.4).

Гіперкальціємія при нормальному вмісті паратирину в сироватці крові може виявлятися також у хворих з індианурією (синдромом “синіх пелюшок”), синдромами Вілльямса-Бойрена, Фанконі-Шлезингера, метафізарною дисплазією Янсена, диференціальна діагностика котрих не викликає значних утруднень. Так, забарвлення сечі, яка з часом перебування в повітряному середовищі набуває синього кольору, дозволяє виділити індианурію, що успадковується за автосомно-рецесивним і рецесивним, зчепленим з Х-хромосомою типами (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978); нанізм і специфічні черепно-лицьові дисморфії – синдроми Вілльямса-Бойрена і Фанконі-Шлезингера (гл. 1.1.1.3.1.9); нанізм і контрактури суглобів – метафізарну дисплазію Янсена (гл. 1.4.2).

Гіперкальціємія також може відзначатися при феохромоцитомі, гіпертиреозі, акромегалії, некрозі підшкірної жирової клітковини, туберкульозі, гістоплазмозі, лепрі, саркоїдозі, лейкозах, лімфогрануломатозі, мієломній хворобі, остеолітичних метастазах злоякісних пухлин у кістки, тривалій іммобілізації, гіпервітамінозах А (синдромі Марі-Се), D, довготривалому застоюванні тіазидових діуретиків і препаратів, що містять літій (П.Д. Могоряну, Д.С. Амошей, 1991; J.S.Adams, 1989; A. Pont, 1989).

3.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ СХУДНЕННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ РЕЦИДИВУЮЧИМ БЛЮВАННЯМ

Диференціальну діагностику захворювань, у клінічній картині яких провідне місце займають схуднення і рецидивуюче блювання, доцільно проводити залежно від симптоматичного супроводження останнього.

Клінічно можна виділити ізольоване блювання; блювання, поєднане із рецидивуючими кровотечами з верхніх відділів травного тракту; розладами дихання і (або) частими респіраторними захворюваннями; пухлиноподібними утвореннями; інтоксикацією; головним болем; болем за грудниною; абдомінальним больовим синдромом; хронічною, рецидивуючою діареєю; хронічним запором; гіпокортицизмом.

3.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ БЛЮВАННІ

Наявність домішок жовчі в блювотних масах визначає процес диференціальної діагностики станів, що характеризуються ізольованим рецидивуючим блюванням.

3.2.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ БЛЮВАННІ, ПРИ ЯКОМУ БЛЮВОТНІ МАСИ НЕ МІСТЯТЬ ДОМІШОК ЖОВЧІ

Ізольоване рецидивуюче блювання або зригування, при яких блювотні маси не містять домішок жовчі, найчастіше спостерігаються у дітей перших днів або місяців життя і можуть бути ознаками перегадовування, аерофагії, халазії кардії, природженого короткого стравоходу, пілороспазму, природженого гіпертрофічного пілоростенозу, природженої мікрогастрії, мембранозної неповної непрохідності шлунка.

Від зригування необхідно відрізнити румінацію, яка характеризується наявністю елементів самостимулювання зригування рухами язика, триманням пальців у роті та ін.

Зникнення блювання або зригування після нормалізації об'єму разової дози їжі і ліквідації технічних похибок процедури вигодовування, що сприяють заковтуванню повітря, дозволяє припускати, що даний стан був зумовлений перегадовуванням або аерофагією.

Клінічними орієнтирами подальшого процесу діагностики захворювань даної групи можуть служити наступні ознаки: характер блювання (атонічне, спастичне), об'єм блювотних мас, зв'язок із прийманням і характером їжі, зумовленість блювання положенням тіла (схема 29). Атонічне, незначне блювання або зригування, які провокуються горизонтальним положенням тіла, плачем, криком, фізичним напруженням, що сприяє підвищенню внутрішньочеревного тиску, вважають патогномонічними для халазії кардії і природженого короткого стравоходу. Розмежувати дані захворювання можна на підставі результатів рентгеноконтрастного і тонометричного досліджень стравоходу. Відмітними рентгенологічними ознаками природженого короткого стравоходу є укорочення його довжини, наявність поздовжньої складчастості слизової оболонки в дистальних відділах стравоходу, а езофагоскопічним критерієм діагностики – висока лінія переходу слизової оболонки стравоходу в слизову оболонку шлунка.

Діагноз халазії кардії може бути підтверджений тонометричним дослідженням стравоходу. Регіональне зниження тиску в кардіальній частині стравоходу є характерною ознакою халазії кардії (В.А. Агейкин и соавт., 1982; Н.Г. Зернов и соавт., 1988). Халазія кардії і природжений короткий стравохід, як правило, супроводжуються гастроезофагеальним рефлюксом.

Незначне блювання може спостерігатися також при грижі стравохідного отвору діафрагми, відмітними особливостями якої вважають больовий синдром, високу частоту домішки крові у блювотних масах, стимуляцію блювання актом вдиху (гл. 3.2.3). Поєднання природженого короткого стравоходу з грижею стравохідного отвору діафрагми являє собою синдром Баррета (Ф.Ф. Сакс и соавт., 1988). Спастичне блювання з активною зво-

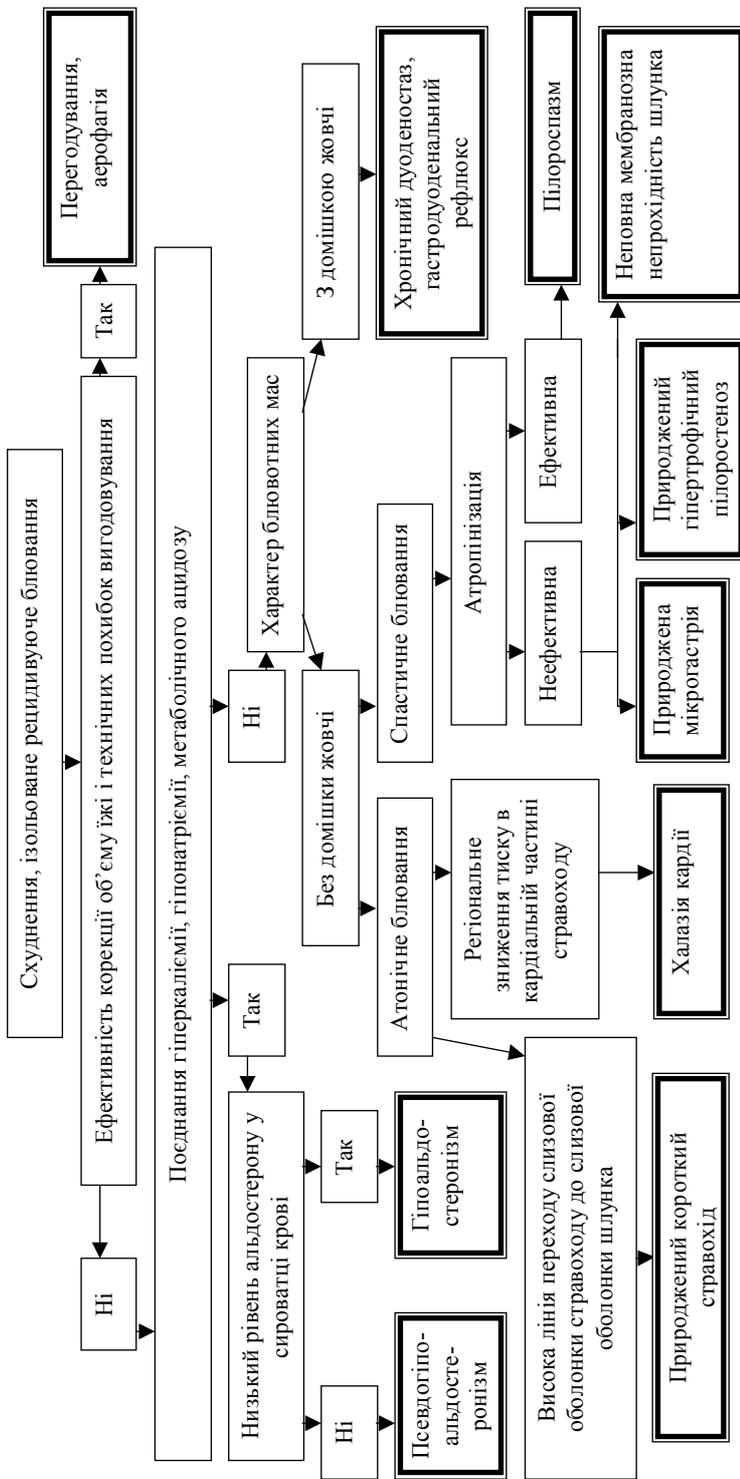


Схема 29. Алгоритм диференціальної діагностики при ізольованому рецидивуючому блюванні.

ротною течією шлункового вмісту (блювання “фонтаном”) характерне для природженої мікрогастрії, пілороспазму, природженого гіпертрофічного пілоростенозу, мембранозної неповної непрохідності шлунка.

Блювання, яке виникає під час годування, частіше в середині, нечутливе до атропінізації, є характерним для природженої мікрогастрії. Остаточний діагноз встановлюється за допомогою серійного рентгеноконтрастного дослідження (A.L. Velasco, 1990). Блювання, що виникає після приймання їжі, як правило, спостерігається при пілороспазмі, природженому гіпертрофічному пілоростенозі, неповній мембранозній непрохідності шлунка. Пілороспазм характеризується виникненням блювання відразу після годування, при якому об’єм блювотних мас не перевищує об’єм спожитої їжі за останнє годування і блювотні маси містять свіжозвурджене молоко. Патогномонічною ознакою пілороспазму є чутливість блювання до атропінової терапії та новокаїнової блокади за Симоношвілі (G.S. Dawitaja et al., 1989).

При мембранозній непрохідності шлунка та природженому гіпертрофічному пілоростенозі блювання виникає через 20-40 хвилин після приймання їжі, об’єм блювотних мас може перевищувати кількість прийнятої їжі за останнє годування, блювотні маси містять як свіжо-, так і давно звурджене молоко і мають кислий запах. У дітей із природженим гіпертрофічним пілоростенозом блювання нечутливе до терапії атропіном.

Маніфестація клінічних ознак при природженому гіпертрофічному пілоростенозі спостерігається у 2–4-тижневому віці, а при неповній мембранозній непрохідності шлунка розвиток клінічних проявів залежить від розмірів перфорації мембрани. Клінічно природжений гіпертрофічний пілоростеноз відрізняється від неповної мембранозної непрохідності шлунка наявністю у хворих пухлиноподібного утворення, яке пальпується в пілородуоденальній зоні, і сегментарної перистальтики шлунка, хвиля якої рухається косо вниз від лівого підребер’я до воротаря (симптом “піскового годинника”), що визначається візуально. Природжений гіпертрофічний пілоростеноз може мати сімейний характер й іноді супроводжуватися гіпербілірубінемією (В.А. Крюков и соавт., 1985; В.А. Кашин и соавт., 1988; В.А. Акжигитов и соавт., 1989; В.А. Акжигитов, Е.Е. Шапиро, 1990).

При рентгеноконтрастному дослідженні виявляють збільшення розмірів шлунка, провисання великої кривизни, посилення перистальтики, різке сповільнення евакуації контрастної речовини зі шлунка. При природженому гіпертрофічному пілоростенозі відзначаються ознаки подовженого і звуженого пілоричного каналу (симптом “вусика”), утиснення гіпертрофованої тканини “оливи” у просвіт цибулини дванадцятипалої кишки (симптом “шапочки”) або в просвіт шлунка (симптом “плічок”), збільшення відстані між шлунком і хребтом, а при неповній мембранозній непрохідності шлунка – лінійний дефект наповнення з отвором у центрі.

У деяких складних діагностичних випадках для встановлення остаточного діагнозу потрібне проведення рентгенокімографії і фіброгастроскопії (Г.А. Баиров и соавт., 1982; А.А. Пономарев, А.А. Курыгин, 1977; М.Д. Левин, 1988; 1990).

Кардинальною фіброгастроскопічною ознакою природженого гіпертрофічного пілоростенозу вважають виявлення поліпоїдного або конусоподібного вибухання воротаря із точковим отвором у центрі, що не змінює свого діаметра під час процедури; абсолютною фіброгастроскопічною ознакою неповної мембранозної непрохідності шлунка є наявність мембрани (Г.А. Баиров и соавт., 1982; Н.С. Петрова, Д.К. Волосников, 1983).

Поєднання природженого гіпертрофічного пілоростенозу з килою стравохідного отвору діафрагми являє собою синдром Ровіралті (М. Хертл, 1990).

У випадках ізольованого рецидивуючого блювання неясної етіології, що з'являється у перші дні життя, вважають за необхідне проведення дослідження електролітного складу крові, кислотно-лужного стану, екскреції 17-КС із сечею і сканування надниркових залоз.

Гіперкаліємічний метаболічний ацидоз, гіпонатріємія, збереження нормальної продукції глюкокортикоїдів, статевих стероїдів і кортикотропіну спостерігаються при парціальному гіпокортицизмі, зумовленому порушенням синтезу альдостерону або зниженням чутливості тканин до його дії. Клінічно дефіцит альдостерону відрізняється від порушення його рецепції періодичними немотивованими підвищеннями температури тіла. Остаточна диференціація даних захворювань визначається станом продукції альдостерону. Низький рівень останнього і підвищена екскреція 17-ОКС переважно за рахунок 18-оксикортикостерону свідчать про його селективну недостатність, спричинену дефіцитом 18-гідроксилази або 8-оксидегідрогенази. Тип спадкування парціальної недостатності альдостерону – автосомно-рецесивний.

Збережена або навіть підвищена продукція альдостерону відрізняє дефект рецепції альдостерону (псевдогіпоальдостеронізм), що має два клініко-генетичних типи.

Псевдогіпоальдостеронізм I типу характеризується високим вмістом реніну в сироватці крові, підвищеною екскрецією натрію із потом, слиною, калом і автосомно-рецесивним типом спадкування; II типу – дуже низькою концентрацією реніну, артеріальною гіпотензією і автосомно-домінантним типом спадкування (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Знижений рівень екскреції 17-КС із сечею свідчить про тотальний гіпокортицизм (гл. 3.1.2.2.1; 3.2.9).

Поєднання ознак гіпокортицизму з гіперплазією кори надниркових залоз, порушеннями формування зовнішніх статевих органів вказує на адреногенітальний синдром (гл. 5).

3.2.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ БЛЮВАННІ, ПРИ ЯКОМУ БЛЮВОТНІ МАСИ МІСТЯТЬ ДОМІШКУ ЖОВЧІ

Ізольоване рецидивуюче блювання, при якому блювотні маси містять домішку жовчі, характерне для дуоденального стазу, що є основною діагностичною ознакою неповної мембранозної непрохідності, перегину, циркулярного стенозу, ембріональних спайок, подвоєнь, пухлин, безоарів дванадцятипалої кишки, синдрому Ледда.

Хронічний дуоденальний стаз поза залежністю від нозологічної приналежності характеризується нападами блювання, що виникають через кілька годин після приймання їжі, при якій блювотні маси містять домішку жовчі і залишки їжі, спожитої напередодні. Напади блювання мають тижневу, місячну періодичність, провокуються вживанням грубої їжі (овочів, фруктів, м'яса). Блювання, як правило, приносить полегшення.

Основною вирішальною процедурою, при диференціальній діагностиці хронічних дуоденальних стазів є гіпотензивна дуоденографія. При хронічному дуоденальному стазі рентгенологічно виявляються розширення шлунка і дванадцятипалої кишки, відсутність диференціації пілоричного каналу. Іноді відзначаються феномен "подвійного міхура" – дві порожнини з рівнем рідини, переміщення контрастної речовини зі шлунка у дванадцятипалу кишку і назад при зміні положення тіла хворого.

Відновлення прохідності кишки в умовах штучної гіпотонії свідчить про функціональний характер дуоденального стазу. Для різних форм органічного дуоденального стазу існують досить специфічні рентгенологічні ознаки. Так, наявність додаткових депо характерна для подвоєння дванадцятипалої кишки; округлих дефектів наповнення – для пухлин і безоарів; конусоподібного звуження – для неповної мембранозної непрохідності і кільцеподібної підшлункової залози; лінійного дефекту наповнення – для неповної мембранозної непрохідності; дефект наповнення у вигляді борозенки по зовнішній стороні нисхідної частини кишки, що стає схожою на пісковий годинник, – для кільцеподібної підшлункової залози; порушення положення, форми дванадцятипалої кишки – для аномалій її положення. Встановлення остаточного діагнозу ґрунтується на даних фіброгастродуоденоскопії, тономанометрії, артеріографії (А.П. Мирзаев, 1976; Г.В. Петкевич, 1976; Ю.А. Нестеренко и соавт., 1981; И.Н. Григович, 1985; В.Г. Цуман и соавт., 1987; P.D. Kiernan et al., 1980).

Слід відзначити, що хронічні дуоденальні стази можуть супроводжуватися больовим абдомінальним синдромом. Так, для артеріомезентеріальної непрохідності дванадцятипалої кишки больовий синдром є однією з кардинальних ознак захворювання і характеризується різким нападаподібним болем, що змушує хворого приймати вимушене положення у вигляді

колінно-ліктьової пози. Поєднання блювання, при якому блювотні маси містять домішку жовчі, з больовим синдромом зустрічається при значному числі захворювань, диференціальну діагностику котрих рекомендують проводити залежно від особливостей больового синдрому.

3.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БЛЮВАННЯ ІЗ КРОВОТЕЧАМИ З ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Характер домішки крові і співвідношення часу її появи в блювотних масах і калі є важливими клінічними орієнтирами у визначенні локалізації кровотечі (В.П. Петров и соавт., 1987).

Поява домішки крові в блювотних масах, що передуює її появі в калі, характерна для ураження стравоходу і шлунка. Первинна поява домішки крові в калі спостерігається при більш низькій локалізації кровотечі. Червона, незмінена кров у блювотних масах, як правило, виявляється при езофагеальних кровотечах і (або) швидкій та значній кровотечі зі шлунка. Блювання “кавовою гущею” найбільш типове для гастродуоденальних кровотеч (А.В. Виноградов, 1980).

Блювання, при якому блювотні маси містять значну кількість яскраво-червоної крові, після серії нападів блювання, що не супроводжується появою домішки крові в блювотних масах (блювання кров'ю після блювання без крові), є патогномонічною ознакою синдрому Маллорі-Вейсса. Однак подібна симптоматика може спостерігатися також при вираженій кровотечі зі шлунка. Вирішальними критеріями даної диференціально-діагностичного завдання є результати езофагогастроскопії.

Синдром Маллорі-Вейсса зумовлений розривом слизової оболонки, підслизового шару в ділянці задньої стінки переходу стравоходу в шлунок або малої кривизни. Даний синдром часто поєднується з килою стравохідного отвору діафрагми (И.Н. Григович, 1986; М.Д. Шестакова, Ф.Д. Рябчук, 1990). При інших захворюваннях, що характеризуються блюванням з домішкою яскраво-червоної крові в блювотних масах, рідко зустрічаються масивні кровотечі й ізольованість блювання.

Кровотеча зі стравоходу у поєднанні з іншими патологічними ознаками відмічається при захворюваннях, що супроводжуються порушенням цілісності слизової оболонки і (або) підвищеним тиском у його венах. Так, стравохідні кровотечі, респіраторні розлади у поєднанні з ознаками здавлювання стравоходу є характерними симптомами кістозних, трубчастих подвоень і пухлин стравоходу; попередні періодичні респіраторні порушення, дисфагія і блювання, поєднане з болем у епігастральній ділянці, свідчать про грижу стравохідного отвору діафрагми (гл. 3.2.3); дисфагія, біль при ковтанні за грудниною, печія спостерігаються при виразках стравоходу (гл. 3.2.7).

При диференціальній діагностиці станів, що супроводжуються гастродуоденальними кровотечами, необхідно розрізнити кровотечі виразкового і невиразкового генезу.

У хворих із гастродуоденальною кровотечею виразкового генезу, як правило, відзначаються значна крововтрата, погіршення загального стану, посилення больового синдрому і диспептичних розладів, що передують кровотечі. Гастродуоденальні кровотечі виразкового генезу найчастіше зустрічаються при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, відмітними ознаками якої є хвилеподібність перебігу, сезонний, добовий ритм больового синдрому, локалізація болю в гастродуоденальній зоні. При кровотечах виразкового генезу необхідно пам'ятати про можливість прориву виразки, для якого патогномонічно виникнення больового шоку, симптомів подразнення очеревини, появи вільного газу під куполом діафрагми, що діагностується рентгенологічно. Прорив виразки дванадцятипалої кишки часто супроводжується симптомом Бергманна – ослабленням або припиненням болю безпосередньо перед або після кровотечі (Ю.В. Белосов, Н.Н. Гриднева, 1984; А.В. Мазурин і соавт., 1984; А.А. Парамонов, 1985; А.М. Запруднов, А.Н. Садовников, 1991).

При виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки рекомендують проведення досліджень з метою виключення гіперкальціємічних станів.

Позакишкові прояви у вигляді артралгії, вузлуватої еритеми, періанальних уражень, захворювань очей (увеїту, іридоцикліту) дозволяють відрізнити кровотечу, зумовлену хворобою Крона (S. Lenaerts et al., 1989).

Тривале застосування кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних засобів, цитостатичних препаратів спричинює виразкоутворення (К. Pavtka et al., 1982).

Відсутність погіршення загального стану хворого перед виникненням гастродуоденальної кровотечі може служити орієнтовною ознакою кровотечі невиразкового генезу. Шлунково-кишкові кровотечі найчастіше спостерігаються при пухлинах, подвоєнні шлунка, дванадцятипалої кишки, хворобах Менетріє, Рандю-Вебера-Ослера, геморагічному гастриті.

Наявність пухлиноподібних утворень дозволяє запідозрити пухлини і подвоєння гастродуоденальної зони (див. гл. 3.2.4.), симптому “мішок із черв'яками” при пальпації шлунка – хворобу Менетріє (гл. 3.3.1.1.), телеангіектазій на шкірі – хворобу Рандю-Вебера-Ослера. Однак остаточна діагностика даних захворювань можлива тільки після рентгеноконтрастного дослідження травного тракту і фіброгастродуоденоскопії.

3.2.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БЛЮВАННЯ З РОЗЛАДАМИ ДИХАННЯ І (АБО) ЧАСТИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

До найважливіших диференціально-діагностичних критеріїв хвороб, що характеризуються рецидивуючим блюванням у поєднанні з розладами дихання і (або) частими респіраторними захворюваннями, відносять співвідношення часу появи блювання, респіраторних порушень, приймання їжі (схема 30).

Одночасна поява блювання і респіраторних розладів, тісно пов'язаних з прийманням їжі, характерна для природженої трахео-стравохідної нориці, гортанно-трахео-стравохідної розколини, дивертикулоподібного, трубчастого подвоєння стравоходу, природженого стенозу стравоходу, ахалазії кардії.

Блювання, посилена саливація, пінисті виділення з носоглотки, кашель і дихальна недостатність, що виникають при першому годуванні новонародженого, відрізняють природжену трахео-стравохідну норицю, гортанно-трахео-стравохідну розколину, дивертикулоподібне подвоєння стравоходу. Здутий живіт – хворий ніби “дихає в живіт” – і швидкий розвиток аспіраційної пневмонії спостерігається при природженій трахео-стравохідній нориці і гортанно-трахео-стравохідній розколині. Наявність афонії у хворого дозволяє відрізнити гортанно-трахео-стравохідну розколину. Остаточний діагноз встановлюється за допомогою контрастних рентгенологічних і ендоскопічних досліджень. Для природженої трахео-стравохідної нориці і гортанно-трахео-стравохідної розколини патогномонічним є існування сполучення між трахеєю і стравоходом, а для дивертикулоподібного подвоєння стравоходу – наявність депо контрастної речовини (И.Н. Григович, 1985; Ф.Ф. Сакс і соавт., 1988).

Блювання, дихальні розлади й іноді кашель, що виникають під час годування або відразу після приймання їжі, є діагностично значущими ознаками природженого стенозу стравоходу й ахалазії кардії. При даних захворюваннях блювання та утруднення дихання з'являються або підсилюються при введенні підгодовування або вживанні густої, грубої їжі; об'єм блювотних мас завжди менший від об'єму прийнятої їжі, блювотні маси складаються з малозміненої, покритої слизом їжі, що не має кислого запаху (при тривалому перебігу хвороби блювотні маси можуть набувати гнилого запаху).

У дітей старшого віку можливий розвиток дисфагії – хворі при ковтанні змінюють положення голови, прагнуть запити густу їжу, роблять нав'язливі рухи. Дисфагія може бути пов'язана з ураженням бульбарних відділів центральної нервової системи, під'язикового нерва, відмінними рисами яких є аномальне, асиметричне положення м'якого піднебіння. Внутрішньоутроб-

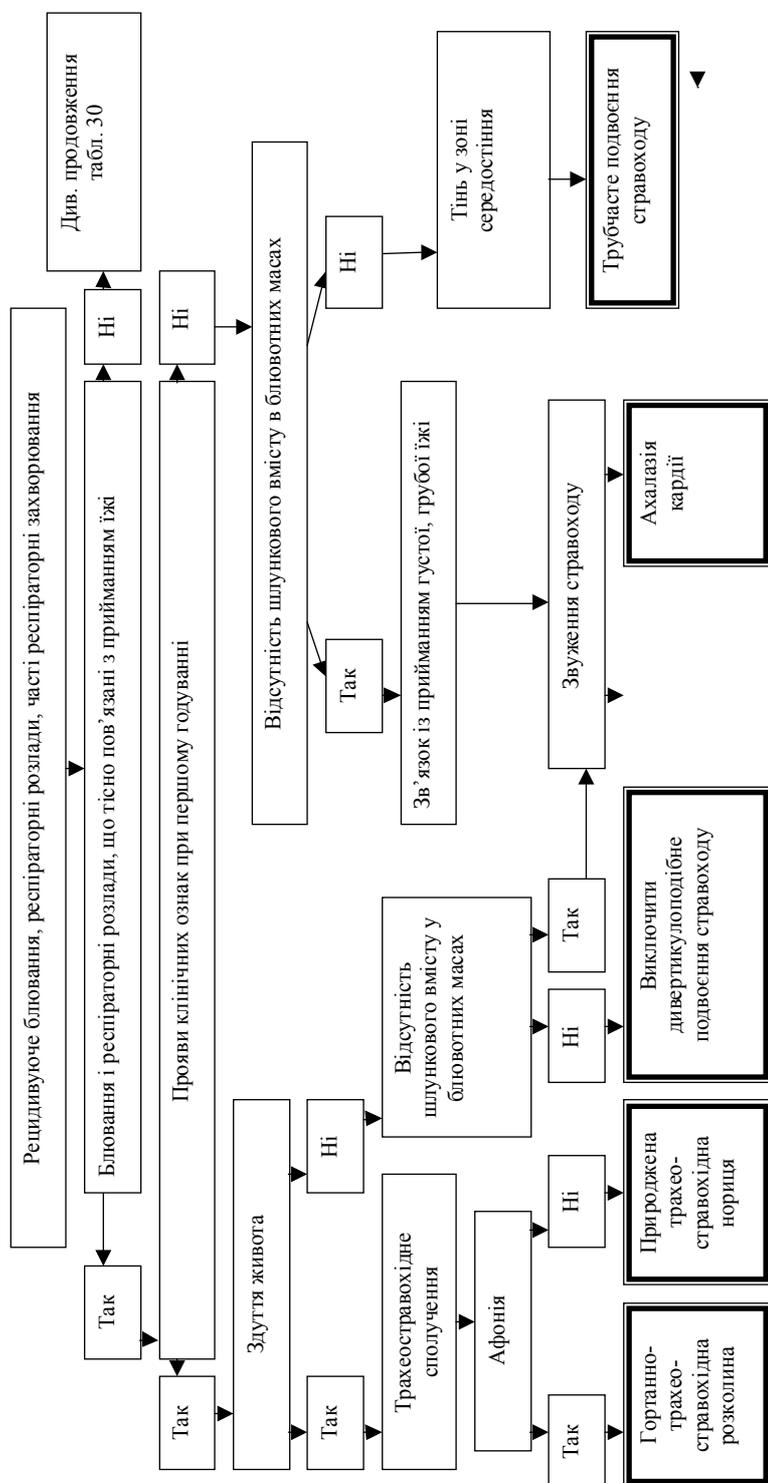
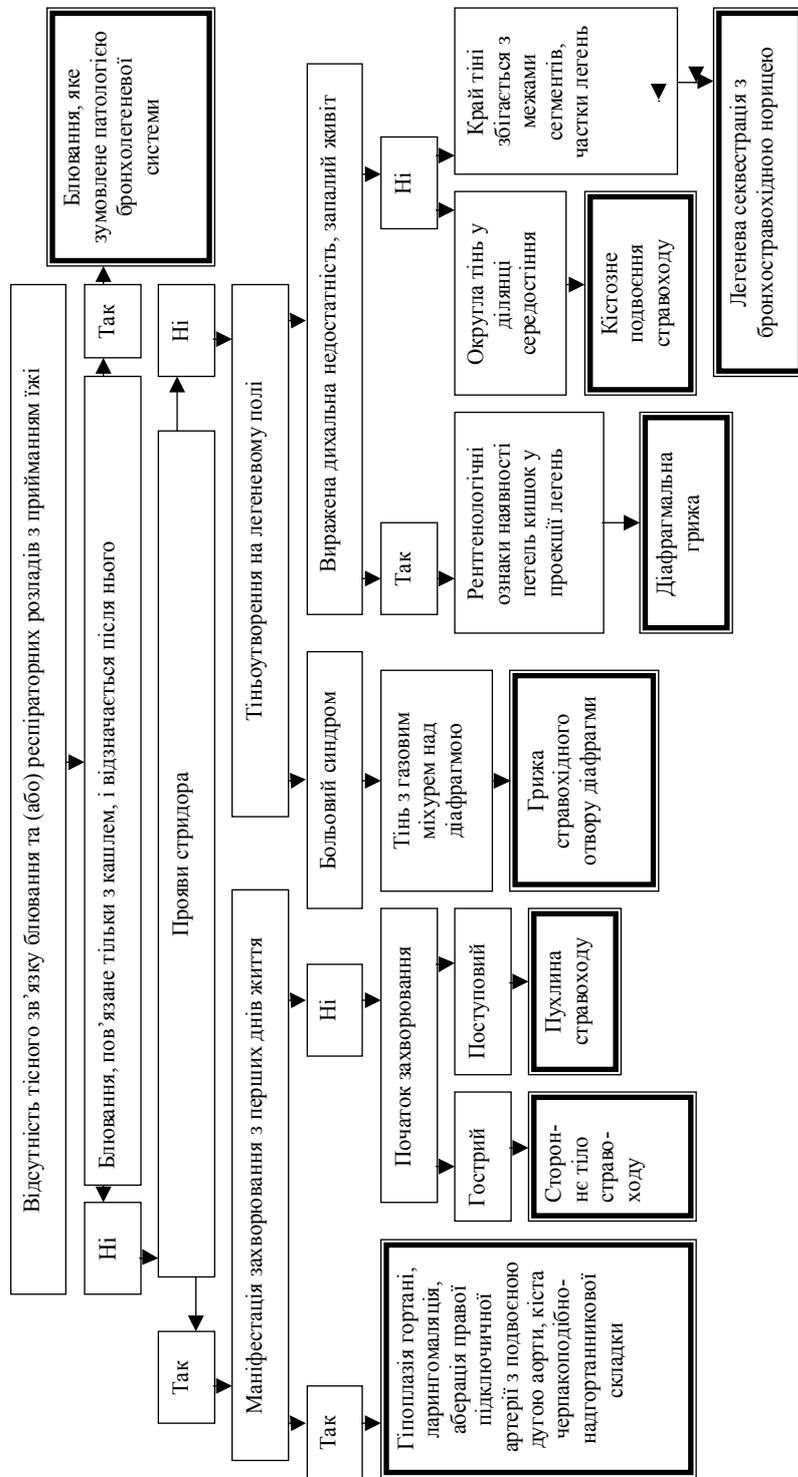


Схема 30. Алгоритм диференціальної діагностики при поєднанні рецидивуючого блювання з респіраторними розладами та (або) частими респіраторними захворюваннями.



ний розвиток хворих із природженим стенозом стравоходу супроводжується гідроамніоном. Відмінною рисою ахалазії кардії є нічна регургітація, однак її відсутність не виключає даної патології. Остаточний діагноз встановлюється після проведення езофагобалонотензометрії, контрастної рентгеноскопії, рентгенокімографії.

При природженому стенозі стравоходу й ахалазії кардії спостерігається наявність звуженої зони стравоходу, і при тривалому перебігу хвороби можливе розширення вищерозміщених відділів стравоходу. Природжений стеноз стравоходу відрізняється різноманітною локалізацією звуження, що не розширюється під час проходження контрастної речовини, наявністю дискоординації перистальтики тільки у відділі стравоходу, розташованого нижче місця звуження, і відсутністю регургітації. Разом з тим, як при ахалазії кардії звуження стравоходу розташоване завжди нижче діафрагми, має форму конуса (дзьобоподібну, "мишачого хвоста", "хвоста редиски") і спостерігається дискоординація його перистальтики на всьому протязі (перистальтика стравоходу неузгоджена з актом ковтання). Патогномонічними езофагобалонотензометричними ознаками ахалазії кардії вважають наявність підвищеного тиску в нижньому відділі стравоходу, відсутність рефлекторного розкриття кардії на акт ковтання (В.Х. Василенко и соавт., 1976; Д.Ю. Кривченя и соавт., 1990; F. Aprigliano, 1980; M.A. Thomason, V.B. Gay, 1987).

Звуження стравоходу, спричинене стриктурами, у поєднанні з діафрагмальною грижею, лактозурією, фруктозурією і денною цукрозурією при відсутності цукру в нічній порції сечі є специфічним для синдрому Монкріффа-Уілкінсона (Л.О. Бадалян и соавт., 1980).

Виникнення блювання і респіраторних розладів відразу після приймання їжі може спостерігатися також при трубчастому подвоєнні стравоходу, клінічною відмітною ознакою якого вважають наявність кислого запаху і домішки крові в блювотних масах. У хворих із трубчастим подвоєнням стравоходу при оглядовому рентгенографічному дослідженні органів грудної порожнини виявляється округла тінь в ділянці середостіння або епігастрію (И.Н. Григович, 1985).

Дихальні розлади і рецидивуюче блювання, виникнення яких практично не пов'язане з прийманням їжі, характерні для легеневої секвестрації з бронхостравохідною норицею, кістозного подвоєння стравоходу, пухлини, стороннього тіла, внутрішньоплеврального подвоєння шлунка, гриж діафрагми і стравохідного отвору діафрагми.

Розвиток дихальних розладів з перших днів або місяців життя дитини у вигляді стридора і (або) рестриктивної дихальної недостатності, стійке вогнищеве ураження легень, що, як правило, маскується під діагнозами хронічної пневмонії, ателектазу легень, кісти легень, і подальша поява рецидивуючого блювання свідчать про високу імовірність наявності грижі діаф-

рагми, легеневої секвестрації з бронхостравохідною норицею, кістозного подвоєння стравоходу, внутрішньоплеврального подвоєння шлунка.

Виражена дихальна недостатність, запалий живіт дозволяють запідозрити грижу діафрагми. При рентгенологічному дослідженні виявляються зміщення середостіння у здоровий бік, тінь із множинними комірчастими утвореннями на легеневому полі ураженої сторони (Г.А. Баиров и соавт., 1988; А.А. Гумеров и соавт., 1989).

Явища стискання стравоходу, що супроводжують аномалії розвитку хребців і ребер, дозволяють клінічно запідозрити кістозне подвоєння стравоходу, а наявність домішки крові в блювотних масах і пухлиноподібного утворення в гастродуоденальній зоні – подвоєння шлунка. При рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини у хворих як з подвоєнням стравоходу, так і внутрішньоплевральним подвоєнням шлунка відзначається гомогенна, округла з чіткими контурами тінь, розташована в ділянці переднього або заднього середостіння. Однак при подвоєнні стравоходу вона розміщена у верхніх відділах, а при внутрішньоплевральному подвоєнні шлунка – у нижніх відділах середостіння.

У хворих із легеневою секвестрацією, поєднаною з бронхостравохідною норицею, рентгенологічно реєструється гомогенна тінь з чіткими краями, що збігаються з межами сегментів або частки легені. Тінь у більшості випадків розташовується в нижніх відділах ураженої легені. Контрастна рентгенографія дозволяє вірогідно верифікувати діагноз легеневої секвестрації з бронхостравохідною норицею: при введенні контрастної речовини в стравохід контрастується бронхіальне дерево ураженої частини легені. Подвоєння стравоходу і шлунка вірогідно визначається під час оперативного втручання (А.А. Пономарев, 1984; И.Н. Григович, 1985; Ф.Ф. Сакс и соавт., 1988; W. Jaschke, 1982). Блювання при даних захворюваннях, на відміну від запальних захворювань легень, не пов'язане з інтоксикацією.

Напади кашлю і бронхообструкції, які виникають періодично, переважно в нічний період доби, в поєднанні з дисфагією і блюванням, що легко провокується глибоким вдихом і супроводжується больовим синдромом, можуть бути проявами грижі стравохідного отвору діафрагми. Рентгенологічними її ознаками є наявність газового міхура, розташованого вище купола діафрагми, згладженість кута Гіса, гастроезофагеальний рефлюкс, відсутність абдомінального відділу стравоходу нижче рівня діафрагми. Пульсація в такт із диханням утворення, заповненого повітрям (симптом Гідіона), свідчить про ковзну грижу стравохідного отвору діафрагми (В.Х. Василенко, А.Л. Гребнев, 1978; Д.Д. Мельник, 1988).

Постійні дихальні розлади, спричинені утрудненням течії повітря у верхніх відділах дихальних шляхів, найчастіше у вигляді стридора, і дисфагія в поєднанні з рецидивуючим блюванням характерні для пухлини і стороннього тіла стравоходу. У хворих із пухлиною стравоходу порушення

дихання розвивається поступово, підсилюється з часом, в блювотних масах можлива поява домішок крові. У той час, як у дітей зі стороннім тілом стравоходу дихальні розлади виникають гостро і не підсилюються з часом. Діти старшого віку можуть вказати навіть точний час його попадання і скаржаться на відчуття стороннього тіла в стравоході. Остаточний діагноз встановлюють на підставі даних ендоскопічного дослідження (И.Е. Трефилъев, 1983; Н.Г. Зернов и соавт., 1988; М.Н. Вег et al., 1988).

Необхідно відзначити, що розглянуті захворювання можуть перебігати без досить виражених нозоспецифічних клінічних особливостей. У зв'язку з цим у всіх випадках рецидивуючого блювання, поєднаного з респіраторними розладами, і всіх неясних випадках частих респіраторних захворювань, резистентних до терапії вогнищевих уражень легень, котрі перебігають навіть без рецидивуючого блювання, рекомендується поглиблене лабораторно-інструментальне дослідження стравоходу (А.В. Капустин и соавт., 1990; А.В. Филимонов и соавт., 1990).

3.2.4. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БЛЮВАННЯ З ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УТВОРЕННЯМИ

Диференціальна діагностика станів, що характеризуються рецидивуючим блюванням і наявністю пухлиноподібних утворень, залежить від локалізації останніх.

Рецидивуюче блювання у поєднанні з пухлиноподібним утворенням в ділянці шиї і респіраторними розладами дозволяє запідозрити кістозне подвоєння стравоходу (гл. 3.2.3).

Рецидивуюче блювання у хворих із пухлиноподібним утворенням, що виявляється в ділянці живота, спостерігається при природженому гіпертрофічному пілоростенозі, подвоєнні, пухлині, безоарі шлунка, дванадцятипалої кишки; кістах підшлункової залози, сальника, брижі, гідронефрозі, нефробластомі, нейробластомі, гангліонейробластомі.

Відсутність паранеопластичних проявів практично дозволяє виключити злоякісну пухлину заочеревинного простору. Пухлиноподібне утворення значних розмірів, щільної консистенції з горбистою поверхнею і заокругленими краями, розташоване в правому або лівому підребер'ї, є характерною ознакою нефробластоми і гідронефрозу. Нефробластома зустрічається у дітей раннього віку, а гідронефроз – частіше у дітей старшого віку. Гідронефроз на відміну від нефробластоми може супроводжуватися больовим синдромом: у ранній стадії захворювання больовий напад перебігає, як правило, у вигляді ниркової коліки, надалі больові відчуття набувають постійно ниючого характеру з переважною локалізацією в поперековій ділянці. Остаточний клінічний діагноз, особливо у випадках

диференціації нефробластоми і природженого гідронефрозу, може бути встановлений на підставі даних екскреторної урографії (Л.А. Дурнов, 1984; А.А. Пономарев, 1984).

При наявності кісти підшлункової залози відзначається нерухоме, щільно-еластичної консистенції пухлиноподібне утворення, зазвичай розташоване в надчеревній ділянці. Для підтвердження діагнозу використовують екскреторну дуоденоскопічну панкреографію і діагностичну лапароскопію (Н.Л. Куц, 1983). Пухлиноподібне утворення в ділянці гастродуоденальної зони спостерігається при природженому гіпертрофічному пілоростенозі, подвоєнні, пухлині, безоарі шлунка і дванадцятипалої кишки.

Виникнення рецидивуючого блювання на 2–4-му тижні віку хворого, відсутність домішки жовчі в блювотних масах відмічається при природженому гіпертрофічному пілоростенозі (гл. 3.2.1).

Вірогідно розрізнити подвоєння, пухлину і безоар гастродуоденального відділу на підставі клінічних даних практично неможливо. Однак припущення про деякі з них не вимагає значних обсягів лабораторно-інструментальних досліджень. Так, пухлиноподібне утворення значних розмірів, що виявляється з періоду новонародженості, дозволяє запідозрити тератому шлунка. При наявності рентгеноконтрастних кальцифікатів у проекції пухлиноподібного утворення діагноз тератоми не викликає сумнівів (И.Н. Григович, 1985).

У дітей більш старшого віку пухлиноподібні утворення, що мають кальцифікати, характерні для абдомінальної форми туберкульозу (Ф. Дж. У. Миллер, 1984).

Орієнтовними клінічними ознаками диференціальної діагностики пухлин іншого генезу, подвоєння, безоару шлунка і дванадцятипалої кишки вважають початок маніфестації хвороби, наявність шлунково-кишкових кровотеч, аномалій розвитку, шкідливих звичок.

Пухлиноподібні утворення, котрі зв'язані зі стінкою травного тракту і не зміщуються при проведенні дослідження, у поєднанні зі шлунково-кишковими кровотечами є патогномонічними для подвоєння і пухлин гастродуоденальної зони. Подвоєння шлунка і дванадцятипалої кишки відрізняються ранньою маніфестацією клінічних ознак, високою частотою інших аномалій розвитку травного тракту, серця, черепа, хребта, грудної клітки (А.А. Пономарев, 1984; 1990; П.М. Корнилова и соавт., 1986).

Пухлини і безоари частіше зустрічаються у дітей старшого віку (хоча лактобезоари відмічені також у дітей перших місяців життя); (А.Н. Гусева, Г.Ф. Холкина, 1987; J. Grosftld et al., 1980). Пухлиноподібні утворення при безоарах, як правило, щільної консистенції. Наявність таких шкідливих звичок, як кусання волосся, вживання насіння з лушпинням, ягід разом з кісточками і шкіркою і т.д. у дітей старшого віку є найважливішою причиною безоароутворення (А.А. Пономарев, А.А. Курыгин, 1987). Остаточна діагности-

ка даних захворювань можлива тільки на підставі даних рентгенологічних та інструментальних досліджень. При рентгеноконтрастному дослідженні травного тракту для пухлин і безоарів характерний дефект наповнення з чіткими контурами, зміщуваність якого свідчить про безоар; для подвоєнь гастродуоденальної зони патогномонічна наявність додаткового депо контрастної речовини. Рекомендується також проведення фіброгастродуоденоскопії, комп'ютерної томографії. Однак подвоєння шлунка і дванадцятипалої кишки іноді можливо установити тільки під час оперативного втручання (А.А. Пономарев, 1984; А.А. Пономарев, А.А. Курыгин, 1987).

Кісти сальника і брижів можуть мати різну локалізацію. Часто, але не завжди вони мають консистенцію "кістозної маси". Кісти сальника, як правило, розташовані поверхово. Кісти великого сальника добре рухливі вгору та убік, а малого – нерухомі. Кісти брижі розміщені більш глибоко. Для диференціації кіст сальника і брижів від новоутворень черевної порожнини рекомендують проведення екскреторної урографії та ретропневмоперитонеуму. Заключний діагноз кісти сальника і брижів найчастіше встановлюється під час проведення лапароскопії (Н.Л. Куц, 1983).

3.2.5. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БЛЮВАННЯ ТА ІНТОКСИКАЦІЇ НЕЯСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

У новонароджених і дітей перших місяців життя рецидивуюче блювання, яке супроводжується інтоксикацією неясної етіології, може спостерігатися при внутрішньоутробних інфекціях, септичних станах, постгіпоксичних, травматичних або запальних ураженнях центральної нервової системи, порушеннях обміну речовин.

Внутрішньоутробні інфекції і септичні стани новонароджених відрізняються наявністю ознак, що свідчать про інфікованість у внутрішньоутробний або постнатальний період. Одним із кардинальних проявів даних захворювань вважають інтоксикацію, що перебігає з лихоманкою і нейтрофільним лейкоцитозом. Діагностичними критеріями є ріст патогенної однотипної флори в серії гемокультур, посівах сечі і (або) високий титр антитіл до визначеного інфекційного агента.

Ультразвукове сканування головного мозку і дослідження спинномозкової рідини дозволяють визначити характер ураження центральної нервової системи (В.А. Таболин, Н.П. Шабалов, 1984).

Інтоксикація, спричинена порушеннями обміну речовин, не супроводжується лихоманкою і характерними для запального процесу змінами периферичної крові. Алгоритм диференціальної діагностики порушень обміну речовин, що супроводжуються рецидивуючим блюванням та інтоксикаційним синдромом, представлений у схемах 31, 32, 33, при складанні яких

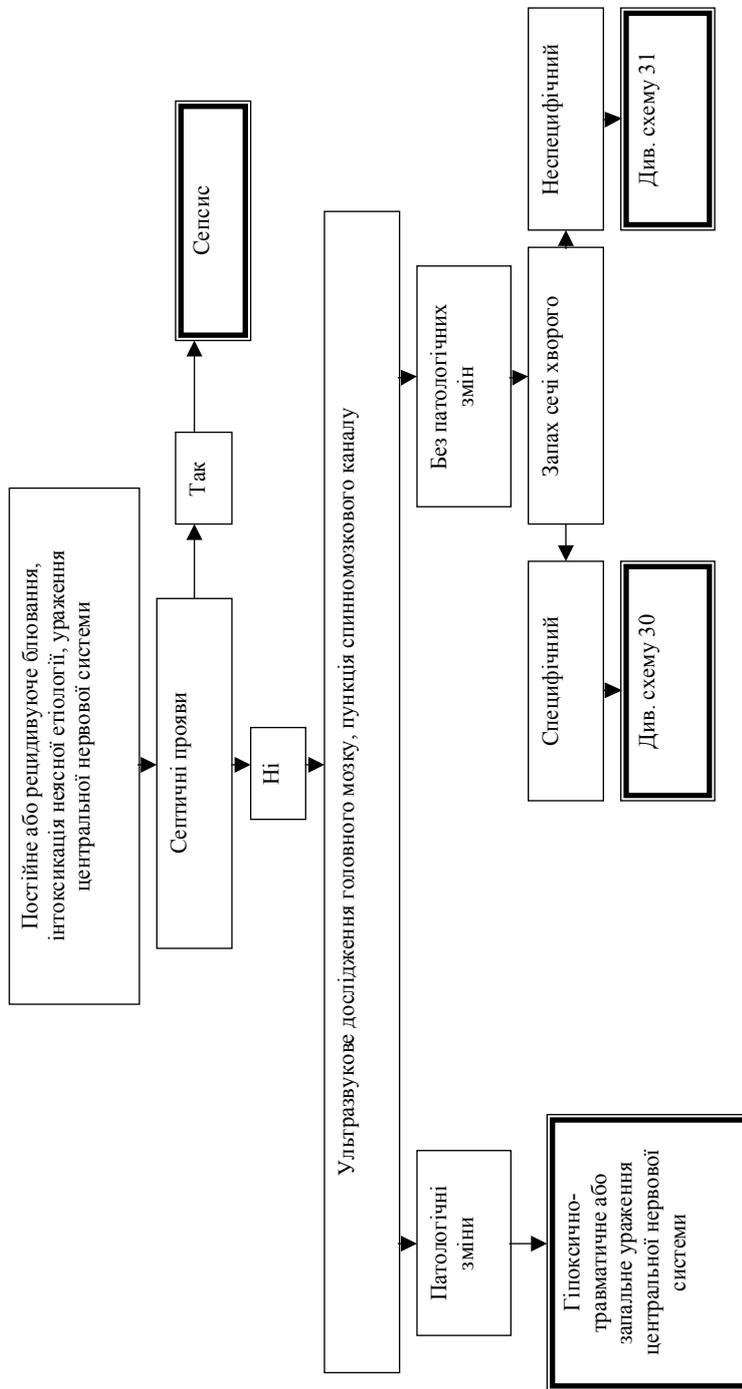


Схема 31. Алгоритм диференціальної діагностики при поєднанні рецидивуючого блювання та інтоксикації неясної етіології у новонароджених та дітей перших місяців життя.

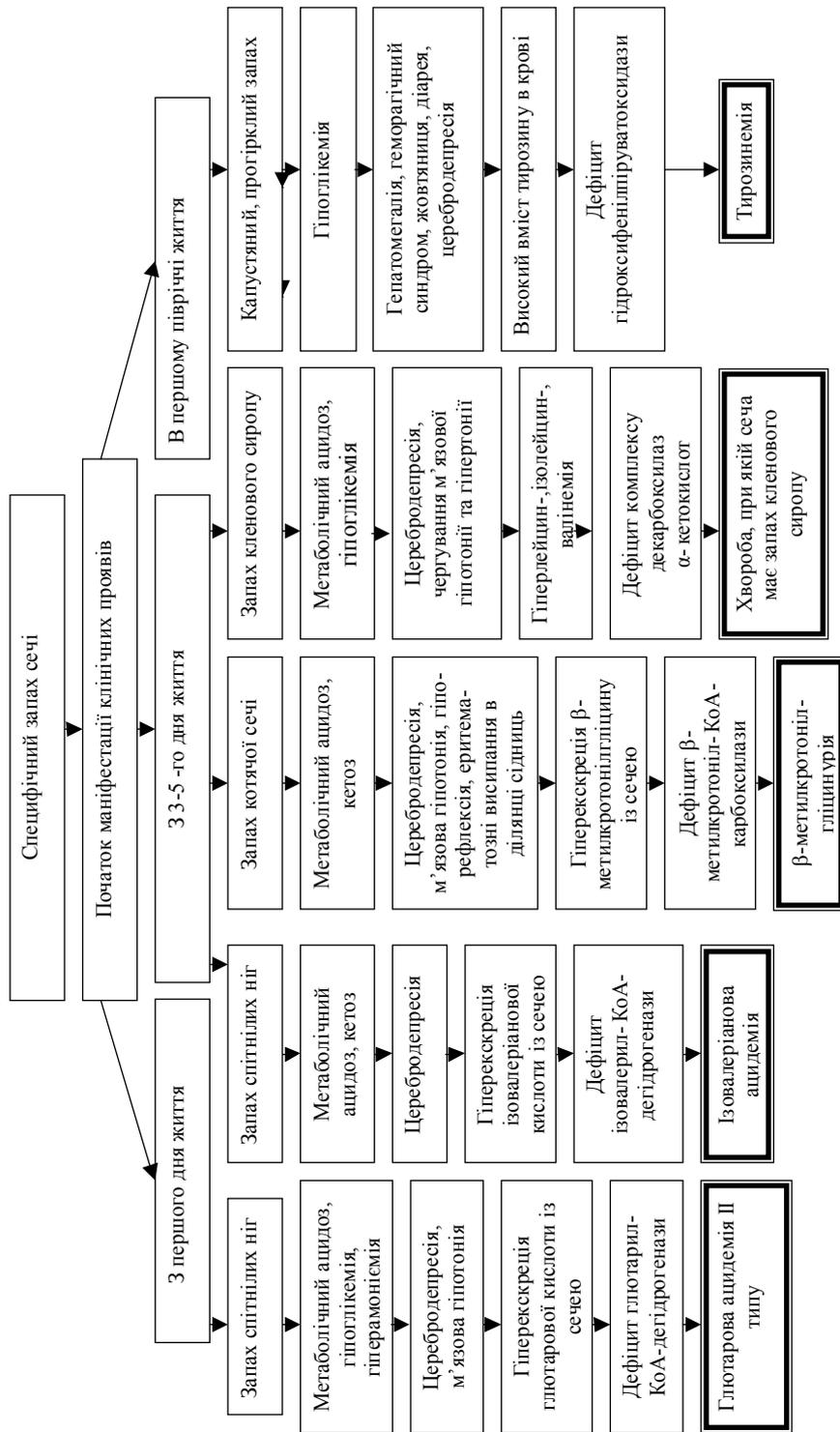
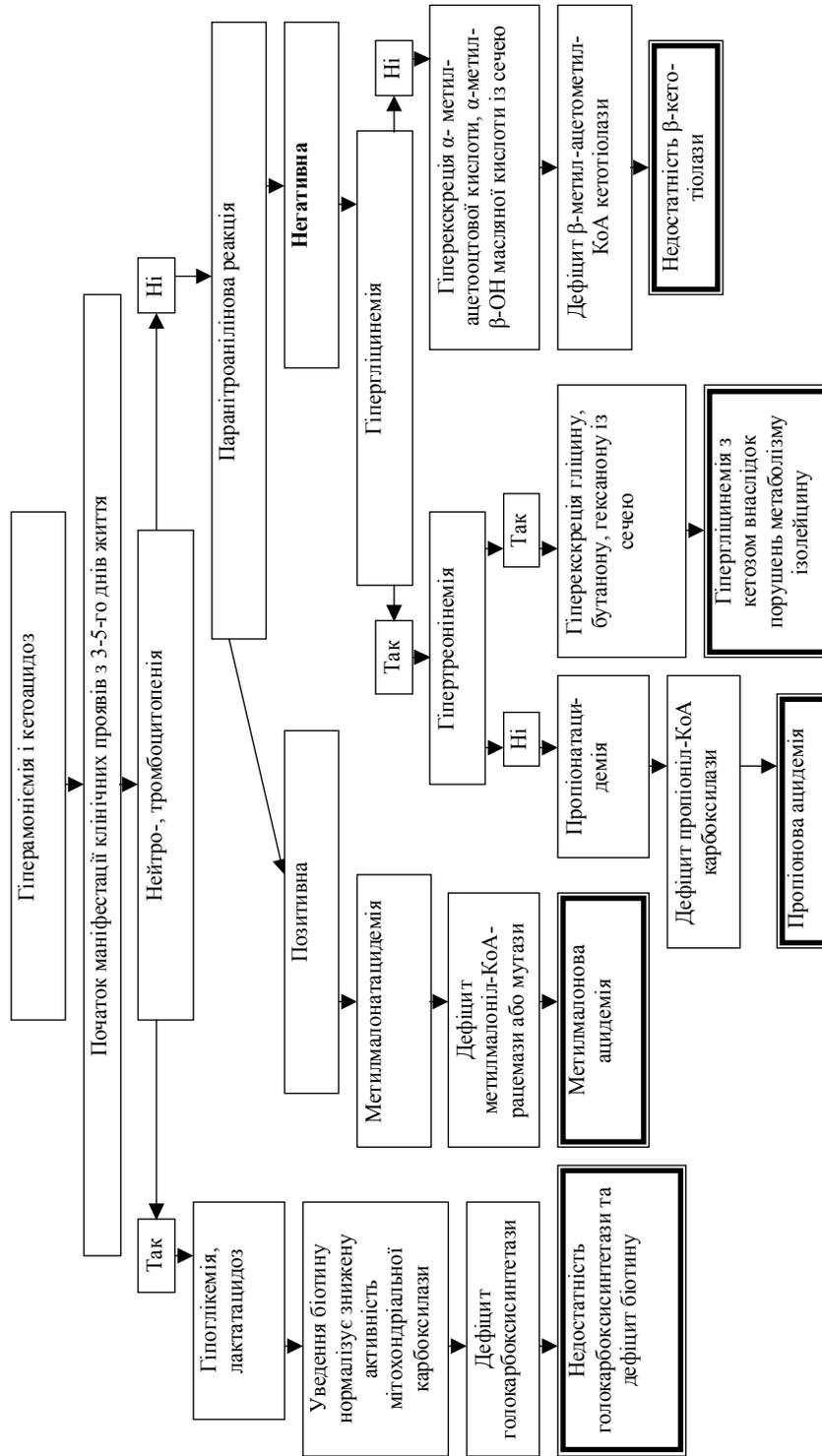


Схема 32. Алгоритм диференціальної діагностики при поєднанні рецидивуючого блювання, інтоксикації неясної етіології та специфічного запаху сечі.



використані дані, які наводяться в спеціальній літературі (Ю.Б. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978; Ю.И. Барашнева и соавт., 1984; Л.З. Казанцева и соавт., 1992; Белоусова Е.Д. 2000; U. Wendel, 1985; P.M. Kon, K.C. Pot, 1986; J. Campistol, A. Ribes, 1986; T. Ullrich et al., 1988; A. Cantani, et al., 1989).

3.2.6. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БЛЮВАННЯ І ГОЛОВНОГО БОЛЮ

Серед численних захворювань, при яких відмічається рецидивуюче блювання, поєднане з головним болем (гідроцефалія, об'ємні ураження головного мозку, мігрень, кризи артеріальної гіпертензії будь-якого генезу, невралгії, глаукома та ін.), розвиток схуднення найбільш характерний для об'ємних процесів головного мозку.

Об'ємні ураження головного мозку (пухлини, абсцеси, туберкульома тощо) відрізняються поєднанням загальнономозкових симптомів, зумовлених внутрішньочерепною гіпертензією (головного болю, блювання на висоті больового нападу, збільшення розмірів голови), первинновогнищевих, що залежать від локалізації вогнища (симптомів ураження черепно-мозкових нервів, блювання як ізольованого симптому, порушення функції пірамідних шляхів, статичної, локомоторної атаксії та ін.) і неспецифічних психічних, соматичних розладів (церебрастенії, схуднення, анорексії, апатико-абулічного синдрому); (И.В. Спиридонов, 1978; М.Б. Цукер, 1978). Однак навіть при помірно виражених загальнономозкових і вогнищевих симптомах рекомендується проведення обстеження з метою виключення об'ємного ураження головного мозку (Э.И. Ямпольская и соавт., 1988).

Суттєве значення в попередній клінічній діагностиці об'ємних уражень головного мозку мають особливості головного болю (прогресуючий характер інтенсивності, тривалості нападу болю, його локалізація в лобній, потиличній ділянках), блювання (ранкове блювання, зв'язок його з головним болем і відсутність зв'язку з прийманням їжі, відсутність полегшення після блювання) і наявність застійних сосків зорових нервів. Остаточний діагноз встановлюється на підставі візуалізації пухлини (R.P. Kadota et al., 1989; R.H. Squires, 1989).

Рецидивуюче блювання, поєднане з нападами головного болю, і схуднення можуть відзначатися також при недостатності орнітинтранскарбамілази (у дівчаток) і кінуренінази. Головний біль у хворих з дефіцитом даних ферментів має мігреноподібний характер – напади головного болю часто поєднуються з абдомінальним больовим синдромом і блюванням, патогномонічні гемікранія, пульсуючий характер головного болю, відсутність скарг між нападами. Однак на відміну від мігрени у дівчаток з недостатністю орнітинтранскарбамілази напади болю пов'язані з вживанням білкової їжі і виявляється підвищена екскреція оротової кислоти із сечею; а у хворих з недостатністю кінурені-

нази відзначаються помірна розумова відсталість і гіперекскреція кінуреніну із сечею (Р.М. Кон, К.С. Пот, 1986; М. Castro-Gago et al., 1989).

3.2.7. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БЛЮВАННЯ І БОЛЮ ЗА ГРУДНИНОЮ

Біль за грудниною, що виникає під час акту ковтання їжі, дисфагія та рецидивуюче блювання – патогномонічний симптомокомплекс порушень моторики стравоходу і езофагіту.

Диференціальна діагностика захворювань даної групи залежить від співвідношення інтенсивності больового синдрому і дисфагії, а також наявності печії. Перевага больового синдрому над проявами дисфагії відрізняє гіпертонічну дискінезію стравоходу (кардіоспазм) від інших нозологічних форм цієї групи. У хворих із кардіоспазмом відмічається раптове виникнення під час їди пекучого або ниючого болю за грудниною, напад якого, як правило, закінчується блюванням. Напади болю провокуються квапливим прийманням їжі, ковтанням погано пережованої або грубої, густої їжі. Рентгенологічними ознаками кардіоспазму є відсутність газового міхура в шлунку, звуження проксимального відділу стравоходу; манометричними – наявність спонтанної рухової активності, повторних і високоамплітудних перистальтичних хвиль стравоходу.

На відміну від ахалазії кардії, гіпертонічний дискінетичний спазм стравоходу чутливий до дії атропіну (Н.Г. Зернов и соавт., 1988; D.E. Milov et al., 1989).

Переважа дисфагічних розладів над больовим синдромом спостерігається при гіпотонічній формі дискінезії стравоходу і гастроезофагеальному рефлюксі. Клінічними відмінностями гастроезофагеального рефлюксу від гіпотонічної форми дискінезії стравоходу можуть служити наявність печії і (або) частих респіраторних захворювань. Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Гіпокінезія характеризується сповільненням руху контрастної речовини по стравоходу, зниженням активності перистальтичних хвиль.

Кардинальним діагностичним критерієм гастроезофагеального рефлюксу є візуальне визначення останнього при ендоскопічному або рентгенологічному дослідженні стравоходу. Непрямими ознаками вважають зменшення тиску в ділянці нижнього стравохідного сфінктера, періодичне зниження рН у стравоході. Як правило, порушення моторики стравоходу носять вторинний характер, у зв'язку з чим у дітей з цією патологією необхідно виключити аномалії розвитку і хронічні захворювання травного тракту.

Езофагіт встановлюється на підставі наявності проявів запалення слизової оболонки стравоходу (Н.Г. Зернов и соавт., 1988; О.С. Мишарев и соавт., 1989; R.D. Henderson, 1983; E. Corraziari et al., 1984).

Біль за грудниною і рецидивуюче блювання відмічаються також при грижі стравохідного отвору діафрагми, але на відміну від дискінезій стравоходу, блювотні маси при останній часто мають домішку крові (гл. 3.2.3).

3.2.8. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БЛЮВАННЯ ТА АБДОМІНАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Алгоритм диференціальної діагностики станів, що супроводжуються рецидивуючим блюванням і болем в ділянці живота, визначений характером больового синдрому і практично не залежить від наявності у хворого схуднення, у зв'язку з чим виходить за коло розглянутої проблеми. Диференціальна діагностика даних захворювань докладно представлена в спеціальній літературі (М.Я. Студеникин, А.И. Ленюшкин, 1981; А.С. Белоусов, 1984; Н.Г. Зернов, О.Ф. Тарасов, 1984; Г.М. Тебенчук и соавт., 1988; А.Ф. Дронов и соавт., 1989; Л.Г. Сафина и соавт., 1989; И.В. Козловский, 1989; Г. Эвербек, 1980, 1984; М. Хертл, 1990 та ін.).

3.2.9. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ РЕЦИДИВУЮЧОМУ БЛЮВАННІ, ЗУМОВЛЕНОМУ ГІПОКОРТИЦИЗМОМ

Рецидивуюче блювання, поступовий розвиток соледефіцитного ексикозу, які спостерігаються у новонароджених дітей, можуть бути спричинені ураженням надниркових залоз, що супроводжується синдромом втрати солі, зокрема, крововиливами в один або обидві надниркові залози, гіпоплазією кори надниркових залоз, солевтрачаючими формами адреногенітального синдрому, селективним дефіцитом альдостерону або порушенням його рецепції.

Крововиливи в надниркові залози, синдроми, пов'язані з природженою гіпоплазією кори надниркових залоз, адреногенітальний синдром I і II типів виявляються з перших годин або днів життя дитини тяжкими ознаками гіпокортицизму. У новонародженого відзначаються блідість, тахікардія, холодні кінцівки, блювання, глибока гіпоглікемія із судомними пароксизмами, гіпонатріємія, гіперкаліємія, можлива діарея. Для даних форм ураження надниркових залоз характерна низька екскреція 17-кетостероїдів (17-КС) із сечею. Виняток складає адреногенітальний синдром II типу, для діагностики якого рівень екскреції 17-КС із сечею не має суттєвого значення.

Солевтрачальна форма адреногенітального синдрому III типу маніфестує пізніше – через 1 – 8 тижнів після народження і супроводжується підвищеною екскрецією 17-КС із сечею. Стани, зумовлені гіпоальдостеронізмом, не супроводжуються гіпоглікемією і, як правило, перебігають з менш вираженою тяжкістю.

З огляду на те, що при дефіциті альдостерону і порушенні його рецепції спостерігається неповна клінічна картина гіпокортицизму без суттєвих змін екскреції 17-КС із сечею, диференціальна діагностика цих порушень розглянута в гл. 3.2.1.1.

Основними диференціальними критеріями даних станів є результати візуалізації надниркових залоз за допомогою ультразвукового сканування, комп'ютерної томографії. Наявність вогнищ деструкції надниркових залоз свідчить про крововилив; однобічне об'ємне утворення – про пухлиноподібну форму крововиливу (її клінічними відмінностями можуть служити симптоми подразнення очеревини).

Зменшення розмірів надниркових залоз або відсутність на звичайному місці анатомічного розміщення спостерігається при синдромах, пов'язаних з гіпоплазією кори надниркових залоз. Збільшення розмірів надниркових залоз є основною діагностичною ознакою адреногенітального синдрому (гл. 5); (Н.В. Кобозева, Ю.А. Гуркин, 1986). Гіпоплазія надниркових залоз спостерігається при синдромах природженої гіпоплазії кори надниркових залоз і природженої гіпоплазії кори надниркових залоз з недостатністю гліцеролкінази. Відмінними рисами останнього є гіпергліцеролемія і гліцеролурія. Тип спадкування природженої гіпоплазії кори надниркових залоз – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою, і автосомно-рецесивний; природженої гіпоплазії кори надниркових залоз з недостатністю гліцеролкінази – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Диференціальна діагностика станів, які супроводжуються гіпокортицизмом, у дітей більш старшого віку розглянута в гл. 3.1.2.2.1.

Диференціальна діагностика захворювань, що характеризуються рецидивуючим блюванням у поєднанні з рецидивуючою, хронічною діареєю, хронічним запором або тривалою поліурією, представлена в главах 3.3; 3.4; 3.5 відповідно.

3.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ СХУДНЕННІ, ЯКЕ СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ХРОНІЧНОЮ, РЕЦИДИВУЮЧОЮ ДІАРЕЄЮ

Процес диференціальної діагностики станів, що характеризуються хронічною, рецидивуючою діареєю, значною мірою залежить від наявності ознак порушення цілісності і запалення слизової оболонки шлунка і (або) кишок.

3.3.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ХРОНІЧНОЇ, РЕЦИДИВУЮЧОЇ ДІАРЕЇ З ОЗНАКАМИ ЗАПАЛЕННЯ І (АБО) ПОРУШЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА І КИШОК

При хронічній, рецидивуючій діареї, яка супроводжується ознаками запалення і порушення цілісності слизової оболонки кишок (схема 34), на перших діагностичних етапах рекомендують проведення багаторазових мікроскопічних і бактеріологічних досліджень калу, з метою виявлення збудників дизентерії, сальмонельозу, єрсиніозу, ешерихіозу, туберкульозу, амебіази, балантидіази, трихомоніази та ін. (А.В. Мазурин и соавт., 1984; Г.А. Тимофеева, А.В. Цинзерлинг, 1984; Н. Wiedersberg et al., 1985; J. Hotz, 1989).

Негативні результати даних досліджень і відсутність ефекту від терапії антибактеріальними, антипаразитарними засобами вказують на неінфекційний генез захворювання. У хворих з діареєю неінфекційного генезу, поза залежністю від рівня ураження травного тракту, необхідно виключити харчову алергію. Характерними клінічними ознаками останньої вважають обтяжений алергологічний анамнез, зв'язок диспептичних розладів із вживанням певних продуктів харчування, алергічні прояви на шкірі. Остаточний діагноз харчової алергії встановлюється на підставі ефективності елімінаційної дієти, позитивних результатів шкірних, провокаційних проб, високого рівня IgE у сироватці крові, підвищення показника ушкодження нейтрофільних гранулоцитів та ін. (схема 34); (Т.С. Соколова и соавт., 1977; И.М. Воронцов, О.А. Маталыгина, 1986; М.П. Шейбак, Л.Б. Евец, 1991; С.Л. Бахна, Д.К. Хейнер, 1985).

3.3.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ХРОНІЧНОЇ, РЕЦИДИВУЮЧОЇ ДІАРЕЇ І ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ

Диференціальна діагностика захворювань, що характеризуються діареєю і явними або прихованими ознаками шлунково-кишкових кровотеч (анемізацією, наявністю в блювотних масах і калі домішки крові, визначених візуально або за допомогою проб Вебера, Грегерсена, радіологічного методу), залежить від рівня ураження травного тракту.

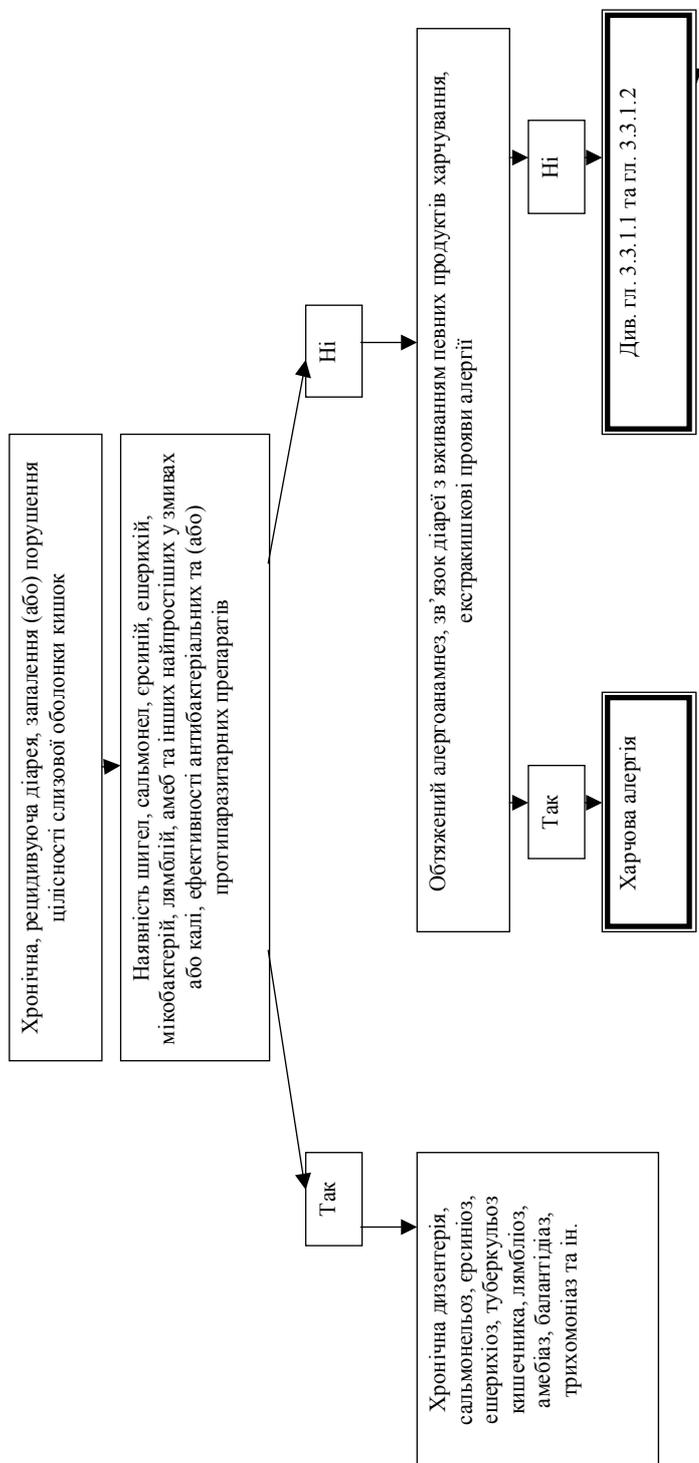


Схема 34. Алгоритм диференціальної діагностики при поєднанні хронічної, рецидивуючої діареї та ознак запалення і (або) порушення цілісності слизової оболонки кишок.

Поєднання хронічної, рецидивуючої діареї та ознак кровотечі з високих відділів травного тракту зустрічається при виразковій хворобі, множинній ендокринній неоплазії I типу (синдромі Золлінгера-Еллісона), хворобах Менетріє, Крона, пухлинах, подвоєннях гастродуоденальної зони.

Попередній клінічній орієнтації допомагають деякі особливості перебігу даних захворювань. Так, злоякісність перебігу характерна для синдрому Золлінгера-Еллісона; ритмічність больового синдрому (сезонна, добова, “мойніганівський” ритм) – для виразкової хвороби; екстракишкові ознаки у вигляді артралгій, вузлуватої еритеми, піодермій, уражень аноректальної зони, періанального свербіжжя, що передують кишковим проявам – для хвороби Крона; своєрідні пальпаторні дані при обстеженні шлунка – “мішок, наповнений дощовими черв’яками” – для хвороби Менетріє, наявність пухлиноподібних утворень у гастродуоденальній зоні – для пухлин та подвоєнь шлунка і дванадцятипалої кишки. Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних лабораторно-інструментального дослідження.

Гіперацидний стан є патогномонічним для синдрому Золлінгера-Еллісона і часто спостерігається при виразковій хворобі. Дані захворювання кардинально відрізняються наявністю у хворих однієї або декількох виразок, що визначаються рентгенологічно або гастродуоденоскопічно.

На відміну від виразкової хвороби для синдрому Золлінгера-Еллісона характерні множинні виразки, розміщені асиметрично переважно в дистальному відділі дванадцятипалої кишки і проксимальному відділі тонкої кишки. У хворих із синдромом Золлінгера-Еллісона завжди виявляються висока базальна секреція HCl, високий рівень гастрину (120 – 140 пг/мл) у сироватці крові. У складних діагностичних випадках виразкову хворобу і синдром Золлінгера-Еллісона можна розрізнити за допомогою проби із хлоридом кальцію: після введення останнього в дозі 15 мг/кг при синдромі Золлінгера-Еллісона вміст гастрину збільшується у 4-5 разів, а при виразковій хворобі не змінюється.

Патоморфологічною основою множинної ендокринної неоплазії I типу (синдрому Золлінгера-Еллісона) є гіперплазія або аденоматоз декількох ендокринних залоз з підвищенням функціональної активності. Найчастіше уражаються паращитоподібні і підшлункова залози, дещо рідше – гіпофіз і надниркові залози, іноді – щитоподібна залоза. Можуть виявлятися також тимомми, епітеліальні пухлини бронхів, поліпи шлунка, ракові пухлини кишківника, шкірні ліпоми. Тип спадкування множинної ендокринної неоплазії I типу – автосомно-домінантний (А.И. Волков и соавт., 1983; А.А. Пономарев, 1983; О.В. Решетников и соавт., 1991; R.M. Zollinger et al., 1980; B. Tuch et al., 1982; R. Vietro et al., 1982; M. Pipeleers-Marichal et al., 1990).

Серед даної групи захворювань ахлоргідрія є патогномонічною ознакою хвороб Менетріє і Крона, але може зустрічатися і при виразковій хворобі. Високоспецифічним симптомом хвороби Менетріє вважають ахлор-

гідрію, резистентну до дії пентагаstrину, у поєднанні з гіпергастринемією (до 1800 пг/мл). Діагностичним критерієм хвороби Менетріє вважають різке збільшення складок слизової оболонки шлунка, переважно в ділянці великої кривизни, що визначається рентгенологічно. Змінені складки слизової оболонки шлунка найбільш помітні при дозованому роздуванні шлунка і характеризуються збільшенням як висоти, так і товщини. Вони несиметричні, ригідні, мають поперечне положення з відхиленням у бік великої кривизни шлунка (С. Florent et al., 1982; В. Ztnke, M.M. Zieger, 1988).

При хворобі Крона ахлоргідрія не супроводжується гіпергастринемією. Найбільш типовими рентгенологічними ознаками ураження шлунка при хворобі Крона є звуження, деформація, ригідність антрального відділу, поступовий розвиток стовщення складок слизової оболонки, що набуває вигляду "бруківки"; для ураження дванадцятипалої кишки характерні прояви атонії, в'ялої перистальтики і виникнення звуження її просвіту. У дітей із хворобою Крона при фіброгастродуоденоскопії виявляють гіперемію, набряк слизової оболонки, переміжні виразки, оточені численними вузликами діаметром 1-3 мм. Між виразками слизова оболонка здається вискобленою. Білясті вузлики схожі на туберкульозні горбки, але не мають казеозного розпаду. Гістологічне дослідження біоптату дозволяє знайти в підслизовому шарі гранульоматозні утворення, котрі на відміну від гранульом, що спостерігаються при саркоїдозі Бека, не мають голчастих тіл (А.А. Пономарев, А.А. Курыгин, 1987; А.А. Пономарев, 1992; С. Lenaerts et al., 1989).

Дефекти наповнення і додаткові депо, визначені рентгенологічно, дозволяють відрізнити пухлини і подвоєння гастродуоденальної зони (гл. 3.2.4).

Хронічна діарея і наявність пухлиноподібних утворень у черевній порожнині також можуть бути ознаками абдомінального туберкульозу. Асцит і рентгеноконтрастні кальцифікати в ділянці пухлиноподібних утворень полегшують його діагностику (Ф.Дж. У. Миллер, 1984).

Рецидивуючі кровотечі з відділів, які розміщуються нижче дванадцятипалої кишки, характеризуються наявністю домішки крові в калі при відсутності її в блювотних масах. Однак необхідно відзначити, що незначні кровотечі з гастродуоденальної зони можуть перебігати і без блювання.

Дьогтеподібний або вишневого кольору кал, а також приховані кровотечі найбільш характерні для ураження тонкого кишечника, у той час, як домішка яскраво-червоної або малозміненої крові в калі виявляється при ураженні товстого кишечника.

Хронічна, рецидивуюча діарея в поєднанні з хронічною кровотечею з тонкої та клубової кишки спостерігається при хворобі Крона, іноді зустрічається при дивертикулі Меккеля, пухлині тонкого кишечника, ангиоматозі, хворобі Рендю-Вебера-Ослера.

Масивні кровотечі, які супроводжуються появою фекалій у вигляді вишневого желе або дьогтеподібного калу, найчастіше зустрічаються при ди-

вертикулі Меккеля і гемангіомі тонкого кишечника. Наявність у хворих гемангіом шкіри дозволяє клінічно визначитися в діагнозі. Однак і незначні, приховані кровотечі не виключають наявності дивертикулу Меккеля і гемангіом тонкого кишечника.

Визначальними клінічними діагностичними критеріями при хронічній діарейі і незначній або прихованій рецидивуючій кровотечі з тонкого кишечника є позакишкові ознаки захворювань.

Відсутність позакишкових проявів характерна для дивертикулу Меккеля, пухлин, множинного ювенільного поліпозу.

Пухлиноподібне утворення в черевній порожнині, що визначається пальпаторно, дозволяє запідозрити пухлину кишечника, однак це досить пізня клінічна ознака.

Домішка крові в калі найбільш характерна для доброякісних пухлин тонкого кишечника, гемангіом, аденоми, лейкоміом, фіброми, ліпоми, еозинофільної гранульоми та ін. (И.Н. Григович, 1985).

Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних фіброгастродуоденоюноскопії, колоноскопії і гістологічного дослідження біоптату, а іноді тільки під час оперативного втручання.

Екстраінтестинальні прояви виділяють серед даного ряду захворювань хвороби Крона, Рендю-Вебера-Ослера, синдрому Пейтца-Єгерса-Турена, Гарднера, Кронкайда-Канада.

Артралгії, вузлувата еритема, піодермія і зміни запального характеру слизової оболонки кишок патогномонічні для хвороби Крона. При рентгенологічному дослідженні даних хворих визначаються чітко відмежовані ділянки ураження тонкого кишечника, найбільш специфічними проявами якого вважають спазм, ригідність, розвиток широких, грубих, поздовжніх складок слизової оболонки, симптом "бруківки".

При ураженні термінального відділу клубової кишки виявляються гіпотонічність її проксимальної ділянки, асиметричність, ригідність, виразковість на боці брижі та фестончастість на протилежній стороні середнього відділу, звуження дистального відділу, який має псевдополіпи і фістули (А.А. Пономарев, 1982).

Відсутність запалення слизової оболонки кишок є характерним для множинного поліпозу кишечника. Останній у поєднанні з пухлинами м'яких тканин (фібромами, аденомами Прингля) і кісток (остеомами кісток черепа) являє собою синдром Гарднера; із плямистою гіперпігментацією шкіри у вигляді лентиго – синдром Пейтца-Єгерса-Турена; із загальною гіперпігментацією шкіри, ектодермальною дисплазією – синдром Кронкайда-Канада (М.Д. Жуков и соавт., 1989; П.Н. Дружинин и соавт., 1991; S. Srsen et al., 1986; A.P. Burke, L.H. Sobin, 1989; M.S. Halata, J. Miller, 1989; J.F. Mougnot et al., 1989).

Для хвороби Рендю-Вебера-Ослера характерні множинні телеангіектазії.

Поєднання хронічної діареї і рецидивуючої кровотечі з товстого кишечника є характерним симптомокомплексом гемоколіту і може зустрічатися при пухлині, поліпозі товстого кишечника.

Наявність у хворого ознак запального ураження слизової оболонки кишечника й асоціації порушення формування калових мас та інтенсивності кровотечі дозволяє клінічно діагностувати гемоколіт. Тривалий перебіг гемоколіту характерний для неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, амебіазу.

У хворих з неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона часто відзначаються артралгії, вузлувата еритема, піодермії, періанальні ураження (тріщини, фістули, абсцеси, свербіж). Дані ознаки при хворобі Крона, як правило, передують кишковим проявам, у той час як при неспецифічному виразковому коліті вони виникають на тлі гемоколітичного синдрому. Хвороба Крона часто супроводжується затримкою фізичного і статевого розвитку (О.А. Каншина, Н.Н. Каншин, 1975; В. Le Luyer et al., 1985).

Основними диференціально-діагностичними критеріями, які дозволяють розмежувати хворобу Крона і неспецифічний виразковий коліт, є дані ректороманоскопічного, колоноскопічного, рентгенологічного досліджень і гістологічна характеристика біоптату слизової оболонки кишок. Так, при неспецифічному виразковому коліті відзначається поширення патологічного процесу зліва направо з рідким залученням тонкого кишечника і частим – прямої кишки в тотальне ураження слизової оболонки, а для хвороби Крона характерне поширення патологічного процесу справа наліво з частим залученням тонкого кишечника, рідким – прямої кишки і сегментарне ураження слизової оболонки кишок.

У хворих на неспецифічний виразковий коліт виявляються еластична кишкова стінка, гіперемована, набрякла, зерниста (симптом “зрілої малини”) з підвищеною контактною кровоточивістю слизова оболонка кишок, поверхневі (до підслизового шару) виразки, що мають, як правило, групове розміщення.

У пацієнтів із хворобою Крона відзначаються ригідність стінок кишок, сегментарне запалення слизової оболонки з чітко обкресленими межами, глибокі, схожі на тріщини, хаотично розміщені виразки з навислими краями.

Рентгенологічно при неспецифічному виразковому коліті виявляють відсутність гаустр або їх згладженість і деформацію, визубленість контурів товстої кишки, часто ознаки псевдополіпозу, а при хворобі Крона – підвищену гаустрацію товстого кишечника, дрібні виразки, стриктури (О.А. Каншина, Н.Н. Каншин, 1975; О.А. Каншина, 1980; 1992; А.А. Пономарев, 1982; Н.Е. Богданович, Л.И. Лозовская, 1985; М.Ф. Денісова і співавт., 1989; М. Teufel et al., 1988). Дані гістологічного дослідження при неспецифічному виразковому коліті свідчать про неспецифічні запальні зміни слизової обо-

лонки. При хворобі Крона в підслизовому шарі уражених ділянок кишок виявляються гранульоми, що містять епітеліоїдні та багатоядерні гігантські клітини Лангханса. Однак виявлення гранульом в ураженому підслизовому шарі кишкової стінки не можна розглядати як специфічну ознаку хвороби Крона (J. F. Rienann, 1989).

Амебіазний гемоколіт відрізняється наявністю в калі домішки склоподібного слизу, при значних кількостях якого випорожнення набувають специфічного вигляду “малинового желе”. Виявлення тканинних вегетативних форм амеби з фагоцитованими еритроцитами остаточно підтверджує діагноз амебіази. Наявність тільки цист амеб не є достовірним доказом справжнього кишкового амебіази (Е.П. Шувалова, 1976; Н.Е. Богданович, Л.И. Лозовская, 1985).

Іноді домішка крові в калі може виявлятися у хворих із хронічним неспецифічним вторинним (хронічним невиразковим) колітом, але вона, як правило, зумовлена аноректальними ускладненнями (тріщинами, поліпами).

Відсутність ознак запалення слизової оболонки товстого кишечника, дисоціація порушень формування калових мас та інтенсивності кровотечі (розрідження калу супроводжується зменшенням або зникненням домішки крові) характерні для пухлини і множинного поліпозу товстого кишечника (див. вище). Остаточний діагноз встановлюється на підставі фіброколоноскопії і гістологічного дослідження біоптату (И.Н. Григович, 1985; А.И. Ленишкин, 1990).

Поява домішки крові в калі може спостерігатися також при деяких формах мальабсорбції, зокрема, при глютенівій хворобі (гл. 3.3.2.).

3.3.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ХРОНІЧНОЇ, РЕЦИДИВУЮЧОЇ ДІАРЕЇ НЕІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ ТА ОЗНАК ЗАПАЛЕННЯ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ КИШОК

Хронічна, рецидивуюча діарея неінфекційного генезу, яка супроводжується ознаками запалення і виявляється без порушення цілісності слизової оболонки кишок, характерна для хронічного ентериту, хронічного неспецифічного вторинного коліту, хвороби Уіппла.

Одним з важливих клінічних диференціальних критеріїв даних захворювань є ступінь вираження загальних проявів інтоксикації.

Для хронічного ентериту і хронічного неспецифічного вторинного коліту характерна відсутність виражених проявів інтоксикації.

При хронічному ентериті спостерігаються випорожнення у великій кількості з різким неприємним запахом, домішкою слизу і часто піни. Рентгенологічно визначається стертий пір'ястий малюнок рельєфу слизової

оболонки кишок, або його відсутність, сплющення керкрингових складок, прискорення евакуації барію по змінених сегментах тонкої кишки (Ж.И. Ключева и соавт., 1986).

Хронічний неспецифічний вторинний коліт характеризується больовим синдромом і діареєю рідким калом у незначній кількості зі значною домішкою слизу. Діарея при хронічному неспецифічному вторинному коліті часто замінюється запором (гл. 3.4). На відміну від легких форм неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона, при хронічному неспецифічному вторинному коліті відмічаються нормальна або помірно уповільнена евакуація барію, дистрофічне ураження слизової оболонки кишок, відсутні несправжні позиви, контактна кровоточивість слизової оболонки кишок, ригідність кишкової стінки та екстракишкові прояви (Н.Г. Зернов, Н.Г. Шестакова, 1983; М.Ф. Денисова, 1991).

Хронічна рецидивуюча діарея, що перебігає без синдрому інтоксикації і запалення слизової оболонки товстого кишечника, спостерігається також при синдромі подразненої товстої кишки. На думку М.Д. Левіна (1989), хронічний неспецифічний вторинний коліт і синдром подразненої товстої кишки являють собою різні стадії одного процесу. Однак синдром подразненої товстої кишки відрізняється від хронічного неспецифічного вторинного коліту високою частотою ранкової діареї – “проносу будильника”, відсутністю зниження маси тіла і патологічних змін у біоптаті слизової оболонки кишок (А.М. Ногаллер, 1989; А.В. Фролькис, 1991; N. Ansaldi et al., 1987).

Хронічні ентероколіти можуть бути зумовлені найрізноманітнішими причинами: нераціональним харчуванням, перенесеними кишковими інфекціями, дисбактеріозом, гельмінтозом, лямбліозом кишечника (В.Н. Красноголовец, 1989), порушеннями імунної системи (А.С. Логинов и соавт., 1986; В.Н. Иванов и соавт., 1990), аномаліями розвитку кишечника, хронічними вогнищами інфекції та ін.

Хронічна діарея, виражені позакишкові симптоми запального процесу (інтермітуюча лихоманка, нейтрофільний лейкоцитоз, прискорена ШОЕ) і відсутність ознак запалення слизової оболонки кишок дозволяють запідозрити хворобу Уіппла. Патогномонічними клінічними симптомами останньої є ураження суглобів у вигляді артралгій або поліартриту і значне збільшення периферичних лімфатичних вузлів та лімфатичних вузлів брижі. Іноді збільшені лімфатичні вузли брижі можуть бути навіть доступні пальпації. Діагностичними ознаками хвороби Уіппла вважають інфільтрацію власної пластинки і підслизового шару стінки кишок ШІК позитивними макрофагами з відкладенням у слизовій оболонці жирових речовин і поступове формування лімфангіектазії (М.А. Корницький, Г.П. Поздняк, 1990; I. Kraus et al., 1989).

3.3.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ, РЕЦИДИВУЮЧІЙ ДІАРЕЇ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ БЕЗ ОЗНАК ЗАПАЛЕННЯ І ПОРУШЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ КИШОК

Хронічна, рецидивуюча діарея, що перебігає без ознак запалення і порушення цілісності слизової оболонки кишок, характерна для синдрому мальабсорбції, але відсутність діареї не виключає порушень травлення і всмоктування (M. Lancaster-Smith, C. Charman, 1985). Патолофізіологічне виділення синдромів мальдигестії (порушення внутрішньопорожнинного травлення), мальабсорбції (порушення всмоктування продуктів травлення), мальасиміляції (порушення травлення і всмоктування) з практичної точки зору, на думку Л.М. Слободян (1989), не має суттєвого значення. Алгоритм розпізнавання різних захворювань, які супроводжуються синдромом мальабсорбції, полягає у послідовному виключенні ряду порушень всмоктування і травлення, що мають гастрогенний, гепатогенний, панкреогенний, ентерогенний, нейроендокринний генез (А.П. Пелешук, Л.П. Мусяченко, 1990).

Так, гіпопротромбінемія, відсутність гіпокаротинемії, помірне підвищення вмісту нейтрального жиру і високий рівень жирних кислот у калі, що часто виявляються на тлі жовтяниці, характерні для гепатогенної форми мальабсорбції; виражена гіперкаротинемія, різко підвищений вміст нейтрального жиру, зниження рівня α -еластази (менш ніж 200 мкг/г) в калі патогномонічні для панкреогенної форми мальабсорбції; гіпокаротинемія, гіпопротеїнемія, високий рівень вмісту жирних кислот у калі – для ентерогенної форми мальабсорбції (схема 35).

3.3.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО МАЮТЬ ОЗНАКИ ГЕПАТОГЕННОЇ ФОРМИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Гепатогенна форма мальабсорбції спостерігається при галактоземії, недостатності фруктозо-1-монофосфатальдолази, тирозинемії й іноді може зустрічатися при ураженнях печінки і холестазах різної етіології.

Однією з важливих диференціально-діагностичних ознак захворювань, які супроводжуються гепатогенною формою мальабсорбції, вважають ступінь вираження інтоксикації (схема 36).

Галактоземія, недостатність фруктозо-1-монофосфатальдолази, тирозинемія відрізняються перевагою інтоксикації над проявами жовтяниці й автосомно-рецесивним типом спадкування.

Раннє, з перших днів життя, виникнення жовтяниці в поєднанні з відмовою від годування, діареєю, блюванням, інтоксикацією може свідчити про галактоземію. На відміну від гемолітичної хвороби новонародженого при

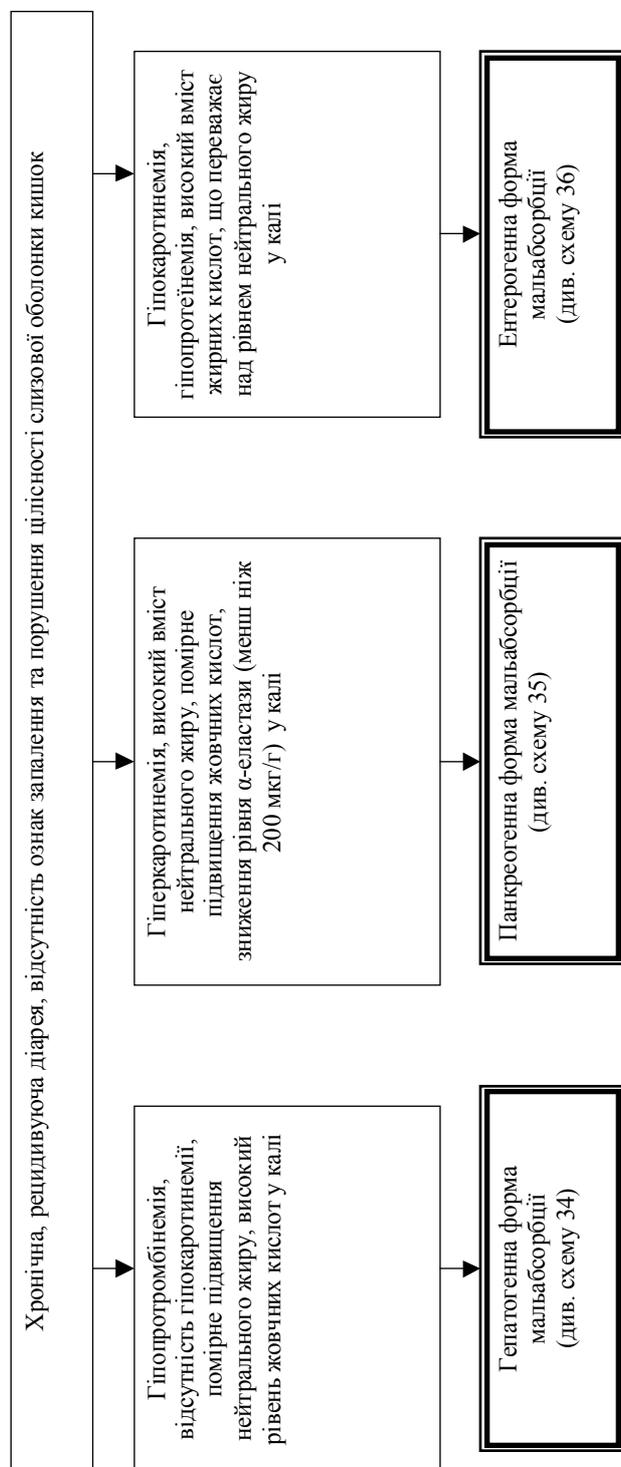


Схема 35. Алгоритм диференціальної діагностики при хронічній, рецидивуючій діарейі, яка перебігає без ознак запалення та порушення цілісності слизової оболонки кишечника.

галактоземії спостерігається природжена катаракта, або остання розвивається на 4-7-му тижні життя. Відзначаються печінкова недостатність, що наростає, супроводжується збільшенням печінки і селезінки, і прогресуюче відставання розумового розвитку. Патогномонічними ознаками галактоземії є високий рівень галактози в сироватці крові, галактозурія.

Остаточний діагноз галактоземії встановлюється на підставі визначення зниженої активності галактозо-1-фосфат-уриділтрансферази (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978).

Розвиток захворювання після введення в дієту продуктів харчування, що містять фруктозу (фруктових соків, пюре), характерний для недостатності фруктозо-1-монофосфатальдолази. На відміну від галактоземії, при недостатності фруктозо-1-монофосфатальдолази відмічається помірне відставання розумового розвитку і не зустрічаються катаракти (M. Odievre et al., 1978; P. Livolsi, 1988).

Клініка тирозинемії подібна до проявів галактоземії і недостатності фруктозо-1-монофосфатальдолази. Захворювання починається в 1-му півріччі життя із симптомів іритації, інтоксикації, блювання, діареї. Надалі розвивається гепатомегалія і жовтяниця, часто – геморагічний синдром. Хворі гинуть від печінкової недостатності. Тирозинемія на відміну від галактоземії починається пізніше і не призводить до виникнення катаракти, а на відміну від фруктозо-1-монофосфатальдолази не пов'язана із вживанням продуктів, що містять фруктозу. У хворих на тирозинемію відзначається специфічний запах сечі – капустяний або прогірклий. Високий рівень тирозину в сироватці крові, екскреція парагідроксифенілпіровиноградної кислоти із сечею, низька активність оксидази парагідроксифенілпіровиноградної кислоти в біоптаті тканини печінки вірогідно підтверджують діагноз (B. Wilcken et al., 1981).

У дітей старшого віку інтоксикація, жовтяниця і хронічна рецидивуюча діарея можуть іноді спостерігатися при хронічному гепатиті, цирозі печінки, однак діарея при даних захворюваннях, як правило, не є провідним симптомом.

Інші захворювання даної групи характеризуються перевагою симптомів жовтяниці над симптомами інтоксикації.

Наявність у хворих підпечінкової жовтяниці, котра характеризується жовто-зеленуватим забарвленням шкіри, гепатомегалією, знебарвленим калом, шкірним свербіжем (у дітей старше 4–5 міс.), гіпербілірубінемією, зумовленою переважним збільшенням концентрації прямого білірубіну, дозволяє виділити стани, пов'язані з холестазом.

Ранні прояви холестазу можуть спостерігатися при атрезіях жовчовивідних шляхів, природженому гепатиті, кісті загальної жовчної протоки, жовчних і слизових пробках жовчовивідних шляхів, стисканні останніх, синдромі “згущення жовчі”, дефіциті α -1-антитрипсину, хворобі Байлера (сімей-

ному рецидивуючому цирозному холестази), синдромах Саммерскіла (сімейному рецидивуючому доброякісному холестази), Ааженеса (сімейному рецидивуючому холестази з лімфедемою).

Розвиток жовтяниці в перші дні життя дитини і відсутність ефекту від терапії холеретичними препаратами характерні для внутрішньо-, позапечінкових атрезій жовчовивідних шляхів, природженого гепатиту, кісти загальної жовчної протоки.

При атрезії внутрішньопечінкових ходів спостерігається поступове, з часом, зменшення жовтяниці, а при атрезії позапечінкових жовчовивідних шляхів характерне посилення жовтяниці, стійке знебарвлення калу, щільна консистенція збільшеної печінки.

Клінічно кіста загальної жовчної протоки практично не відрізняється від атрезії позапечінкових жовчовивідних шляхів, але може бути запідозрена при ультразвуковому скануванні (С.П. Миронов и соавт., 1985).

Значну складність являє собою диференціальна діагностика атрезії жовчовивідних шляхів і природженого гепатиту. Відмітними ознаками природженого гепатиту вважають більш високий рівень α -фетопротейну (вище за 0,04 г/л) у сироватці крові, виявлення жовчі в дуоденальному вмісті при зондуванні, підвищення екскреції бенгальського рожевого при стимуляції фенобарбіталом. Однак дуоденальне зондування виявляється не завжди успішним, а негативний результат даних тестів не виключає природжений гепатит. Тому в складних діагностичних випадках рекомендують проведення черезшкірної біопсії печінки і діагностичної лапароскопії (В.А. Таболин, 1981; В.Г. Акопян, 1982; G.D. Ferry et al., 1985).

У неясних випадках холестазу і при його поєднанні з емфіземою легень рекомендується дослідження вмісту α -1-антитрипсину для виключення його дефіциту (В.Ю. Басис, 1988; Т.Ф. Деева, Т.Н. Опарина, 1990).

Поява жовтяниці після періоду новонародженості, сімейний характер і рецидивуючий перебіг холестазу відрізняють синдроми Байлера, Саммерскіла, Ааженеса.

Синдром Саммерскіла характеризується розвитком жовтяниці на 2-му місяці життя або пізніше, помірною гіпербілірубінемією у поєднанні з гіперхолестеринемією і сприятливим прогнозом; синдром Байлера – розвитком жовтяниці на 3–4-му місяці життя, високою гіпербілірубінемією, значно підвищеною концентрацією жовчних кислот, нормальним рівнем холестерину в сироватці крові і розвитком цирозу печінки; синдром Ааженеса – виникненням у пре-, пубертатний період лімфедемі (Д. Алажилль, М. Одьер, 1982).

У дітей старшого віку зниження маси тіла не є провідним синдромом при захворюваннях, що характеризуються холестазом.

Розвиток холестазу може спричинювати застосування діазепаму, еритроміцину, нітрофуранів, естрадіолу, тестостерону.

3.3.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО МАЮТЬ ОЗНАКИ ПАНКРЕОГЕННОЇ ФОРМИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

При панкреогенній формі мальабсорбції через підвищений вміст нейтрального жиру кал має замазкоподібну консистенцію, блискучу поверхню, підвищену липучість. Стеатореєю вважають стан, при якому виділяється більш ніж 10-15% спожитого жиру. Вірогідно відрізнити стеаторею панкреогенного і ентерогенного генезу дозволяють результати проби з міченими радіоактивним йодом жирами.

У хворих із панкреогенною формою мальабсорбції порушується утилізація тільки триолеїну, а з ентерогенною формою – як триолеїну, так і олеїнової кислоти (А.П. Пелещук, Л.П. Мусиенко, 1990). Характерною ознакою зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози є зниження рівня концентрації α -еластази (менш ніж 200 мкг/г) в калі.

Панкреогенна форма мальабсорбції характерна для аномалій розвитку підшлункової залози, дефіцитів панкреатичних ферментів, хронічного панкреатиту, пухлини, кісти, склерозу підшлункової залози, станів після резекції підшлункової залози, муковісцидозу, мальабсорбційного ентеро-оксалуричного синдрому (синдром Лепера), синдромів Пірсона-Стоддарта, Швахмана, Йохансона-Бліззара.

На перших етапах диференціальної діагностики панкреогенних форм мальабсорбції вважають за необхідне визначення рівня цукру в сироватці крові і проведення глюкозотолерантного тесту.

Розвиток у неонатальний період тяжкого цукрового діабету і синдрому мальабсорбції є характерним симптомокомплексом тотальної гіпоплазії підшлункової залози (С.Р. Howards et al., 1980).

Виникнення цукрового діабету і мальабсорбційного синдрому в більш пізній період життя може бути наслідком ураження підшлункової залози будь-якого генезу.

Подальша диференціальна діагностика панкреогенних форм мальабсорбції залежить від певного поєднання симптомів (схема 37).

3.3.2.2.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ ХРОНІЧНІЙ, РЕЦИДИВУЮЧІЙ ДІАРЕЇ З ОЗНАКАМИ ПАНКРЕОГЕННОЇ ФОРМИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Ізольований прояв панкреогенної форми мальабсорбції спостерігається при поєднаному дефіциті панкреатичних ферментів, ізольованій ліпоматозній гіпоплазії підшлункової залози, пострезекційних станах.

Поєднаний дефіцит протеолітичних ферментів, ліпази, амілази і ліпоматозну гіпоплазію підшлункової залози можна відрізнити тільки на підставі даних гістологічного дослідження біоптату підшлункової залози (Е.М. Витебский и соавт., 1986). Селективна недостатність ліпази, як правило, не впливає на розвиток маси тіла.

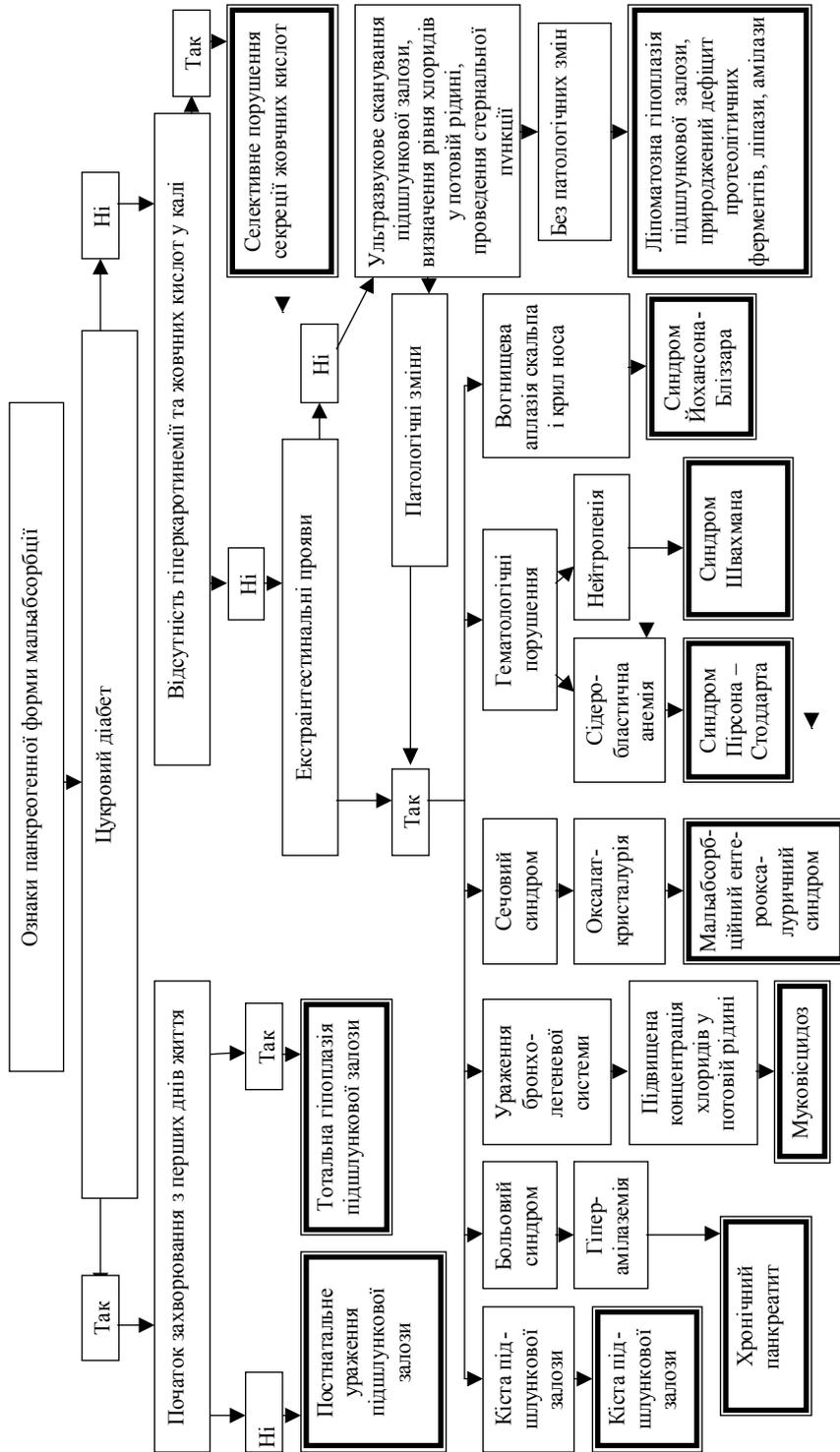


Схема 37. Алгоритм диференціальної діагностики при хронічній, рецидивуючій діарейі, яка супроводжується ознаками панкреогенної форми мальабсорбції.

У хворих з ізольованим проявом панкреогенної форми мальабсорбції рекомендують проведення дослідження калу на вміст кристалів щавлево-кислого кальцію. Виявлення в калі піщин з гострими краями блідо-золотавого кольору розміром 0,3 – 0,5 мм, що являють собою щавлево-кислий кальцій, є ранньою ознакою мальабсорбційного ентерооксалуричного синдрому, зв'язаного з автосомно-рецесивним геном (А.И. Мельник, 1988).

При ізольованому прояві панкреогенної форми мальабсорбції вважають за необхідне проведення ультразвукового сканування підшлункової залози для виключення її кісти; стеральної пункції – для виключення синдрому Пірсона-Стоддарта; визначення концентрації хлоридів поту – для виключення кишкової форми муковісцидозу.

Стеаторея і відсутність або надто низький вміст жовчних кислот у калі є патогномічним поєднанням для парціального дефіциту секреції жовчних кислот (гепатогенної форми мальабсорбції); (E. Lebenthal, 1984).

3.3.2.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ, РЕЦИДИВУЮЧІЙ ДІАРЕЇ З ОЗНАКАМИ ПАНКРЕОГЕННОЇ ФОРМИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ТА ЕКСТРАІНТЕСТИНАЛЬНИМИ СИМПТОМАМИ

Диференціальна діагностика захворювань, що характеризуються панкреогенною формою мальабсорбції і вираженими екстраінтестинальними симптомами, залежить від наявності певної патології – пухлиноподібних утворень, абдомінального больового синдрому, хвороб бронхолегеневої системи, сечового синдрому, гематологічних порушень, ураження кісткової системи, множинних аномалій (вад) розвитку.

Хронічна, рецидивуюча панкреогенна діарея у хворих із пухлиноподібним утворенням щільноеластичної консистенції, розташованим у надчеревиї ділянці, може свідчити про кісту підшлункової залози. Остаточний діагноз встановлюється при безпосередній візуалізації останньої за допомогою ультразвукового сканування, комп'ютерної томографії, дуоденоскопічної панкреографії (Н.Л. Куш, 1983).

Панкреогенна діарея в поєднанні з абдомінальним больовим синдромом характерна для хронічного панкреатиту і кісти підшлункової залози. Особливостями больового синдрому при ураженні підшлункової залози вважають нападopodobний характер болю, що локалізується в нижній частині надчеревиї ділянки переважно праворуч і (або) у попереку (оперізуючий біль), іррадіює у ліве підребер'я, під ліву лопатку, пов'язана з уживанням жирної, холодної їжі. Пальпаторно відзначаються позитивні симптоми Керте, Кача, Шоффара, Дежардена, Мейо-Робсона. Гіперамілаземія, -урія, співвідношення концентрації амілази і креатиніну в сечі близько 4 дозволяють відрізнити панкреатит (Ж.П. Гудзенко, 1980).

Поєднання панкреогенної форми мальабсорбції і бронхопатії є характерним для муковісцидозу. Останній у більшості випадків клінічно виявляється

у перші два роки життя хворого. Ранніми ознаками муковісцидозу є панкреогенна діарея і (або) нападоподібний кашель з виділенням густого липкого харкотиння. На думку W. Warwick (цит. за В.О. Таболіним і співавт., 1986), муковісцидоз необхідно виключати у дітей перших місяців життя з повторними ателектазами, лобарною пневмонією, бронхітами, що перебігають із сухими та вологими хрипами і тривають більше 2-х тижнів, зтяжним бронхіолітом; кашлем, що утримується понад 2 тижні, навіть при відсутності хрипів у легенях. З часом хворі набувають досить специфічного вигляду – лялькове обличчя, збільшений у розмірах, здутий живіт і худі кінцівки.

Муковісцидоз має виражений клінічний поліморфізм. Характерними проявами ураження органів травлення є меконіальний ілеус, стеркоральна непрохідність кишечника, хейліт, гастроєзофагеальний рефлюкс, виразки стравоходу, гастрит, дуоденіт, жовчнокам'яна хвороба, збільшення слинних залоз, гепатомегалія, цироз печінки, випадання прямої кишки; органів дихання – часті респіраторні зтяжні захворювання, лінійна, псевдокістозна бронхоектазія, кровохаркання, ателектази, емфізема легень, пневмоторакс, аспергільоз; серцево-судинної системи – міокардит, легеневе серце. Виявляються також синдром втрати солі, авітаміноз А, Є або К, поліпоз слизової оболонки носової порожнини, затримка статевого розвитку, нерідко цукровий діабет. Тривала дихальна недостатність може призводити до формування деформацій нігтів у вигляді “годинникового скла”, пальців – “барабаних паличок”. Остаточна діагностика захворювання ґрунтується на визначенні вмісту хлоридів у потовій рідині і нігтях хворих. Концентрація хлоридів більше 40 ммоль/л у дітей 1-го року життя і вище 60 ммоль/л у дітей більш старшого віку в потовій рідині, отриманій після електрофорезу з пілокарпіном, свідчить про муковісцидоз. У сумнівних випадках рекомендують використовувати навантажувальну пробу з ДОКСА.

У дітей, що не хворіють на муковісцидоз, після гіпохлоридної дієти і введення ДОКСА відбувається зниження концентрації хлоридів поту більш ніж на 25%, а у хворих на муковісцидоз – не більше, ніж на 12 % або підвищення концентрації останніх (Запорожан В.Н. і соавт., 2001; С.В. Рачинский і соавт., 1974; П. Дюранд, 1986; В.А. Таболин і соавт., 1986; Н.И. Капранов, 1987; Б.Я. Резник, И.Л. Бабий, 1988; С.В. Рачинский і соавт., 1989; Ж. Фейжельсон, 1992).

Хронічна панкреогенна діарея в поєднанні із сечовим синдромом, що характеризується гематурією та оксалаткристалурією, у хворих з нефрокальцинозом, інтерстиціальним нефритом, піелонефритом патогномічна для мальабсорбційного ентерооксалуричного синдрому. Вірогідним підтвердженням останнього є низька активність α -кетоглутаратгліоксилаткарбоксилази (А.И. Мельник, 1988).

Панкреогенна форма мальабсорбції у поєднанні з вираженими гематологічними порушеннями відмічається при синдромах Швахмана (синдромі

MMN) і Пірсона-Стоддарта, зв'язаних з автосомно-рецесивним геном. У хворих із синдромом Швахмана виявляється стійка нейтропенія і ураження метафізів довгих трубчастих кісток, особливо виражене в проксимальному відділі стегнової кістки з варусним скривленням її шийки (метафізарна хондродисплазія); (А.М. Мальченко, Л.С. Дарьина, 1990; H. Shwachman, D. Holsclaw, 1972). Сидеробластична анемія і вакуолізація клітин-попередників еритро- і мієлоїдних ростків свідчать про синдром Пірсона-Стоддарта. Панкреатична діарея при даному синдромі зумовлена ацинарною атрофією, фіброзом і гемосидерозом підшлункової залози (Е.М. Витебский и соавт., 1986).

Поєднання множинних аномалій розвитку і панкреогенної діареї характерне для синдрому Йохансона-Бліззара. У хворих із синдромом Йохансона-Бліззара відмічаються розумова відсталість, вогнищева аплазія скальпа, що звичайно локалізується в ділянці малого тім'ячка, аплазія крил носа, відсутність зачатків постійних зубів, глухота, гіпотиреоз, гіпертрофія клітора у дівчаток, гіпоплазія статевого члена у хлопчиків, висока частота атрезії заднього проходу.

Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом (J.B. Moe-schler, M.S. Lubinsky, 1985; J. Hurst, M. Baraitser, 1989).

3.3.2.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО МАЮТЬ ОЗНАКИ ЕНТЕРОГЕННОЇ ФОРМИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Диференціальна діагностика станів, що характеризуються ентерогенною формою мальабсорбції, залежить від наявності певних симптомів захворювань, які супроводжують хронічну, рецидивуючу діарею (схема 38).

3.3.2.3.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ ХРОНІЧНІЙ, РЕЦИДИВУЮЧІЙ ДІАРЕЇ З ОЗНАКАМИ ЕНТЕРОГЕННОЇ ФОРМИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

При ізольованих проявах мальабсорбції ентерогенного генезу серед основних диференціально-діагностичних критеріїв можна виділити залежність маніфестації клінічних проявів від виду продуктів харчування, що вводяться, кислотності кишкового вмісту, рівня білкових втрат з калом, вмісту холестерину, тригліцеридів у сироватці крові, даних рентгеноконтрастного дослідження травного тракту і гістологічного – біоптату слизової оболонки кишок.

Осмотична діарея, яка супроводжується низьким рівнем рН (нижче за 5,5) калу, є досить специфічною ознакою розладу травлення, спричиненого порушенням всмоктування моно- і дисахаридів (K. Beyreiss, 1985). Осмотична діарея на відміну від секреторної і моторної форм характеризується ефективністю голодної паузи і (або) елімінації з дієти певних видів продуктів (J. Hotz, 1989; R. Modigliani, 1989).

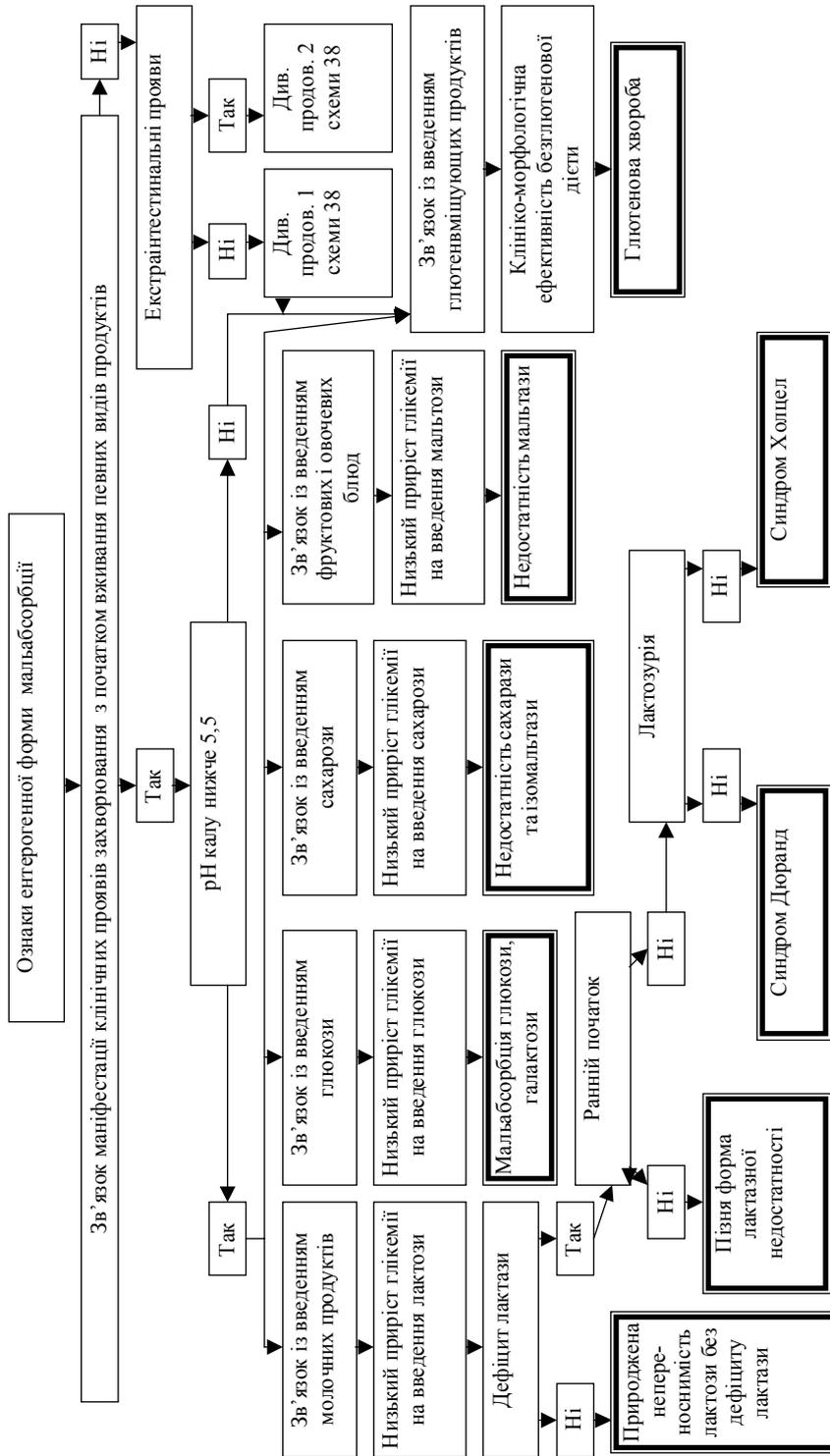
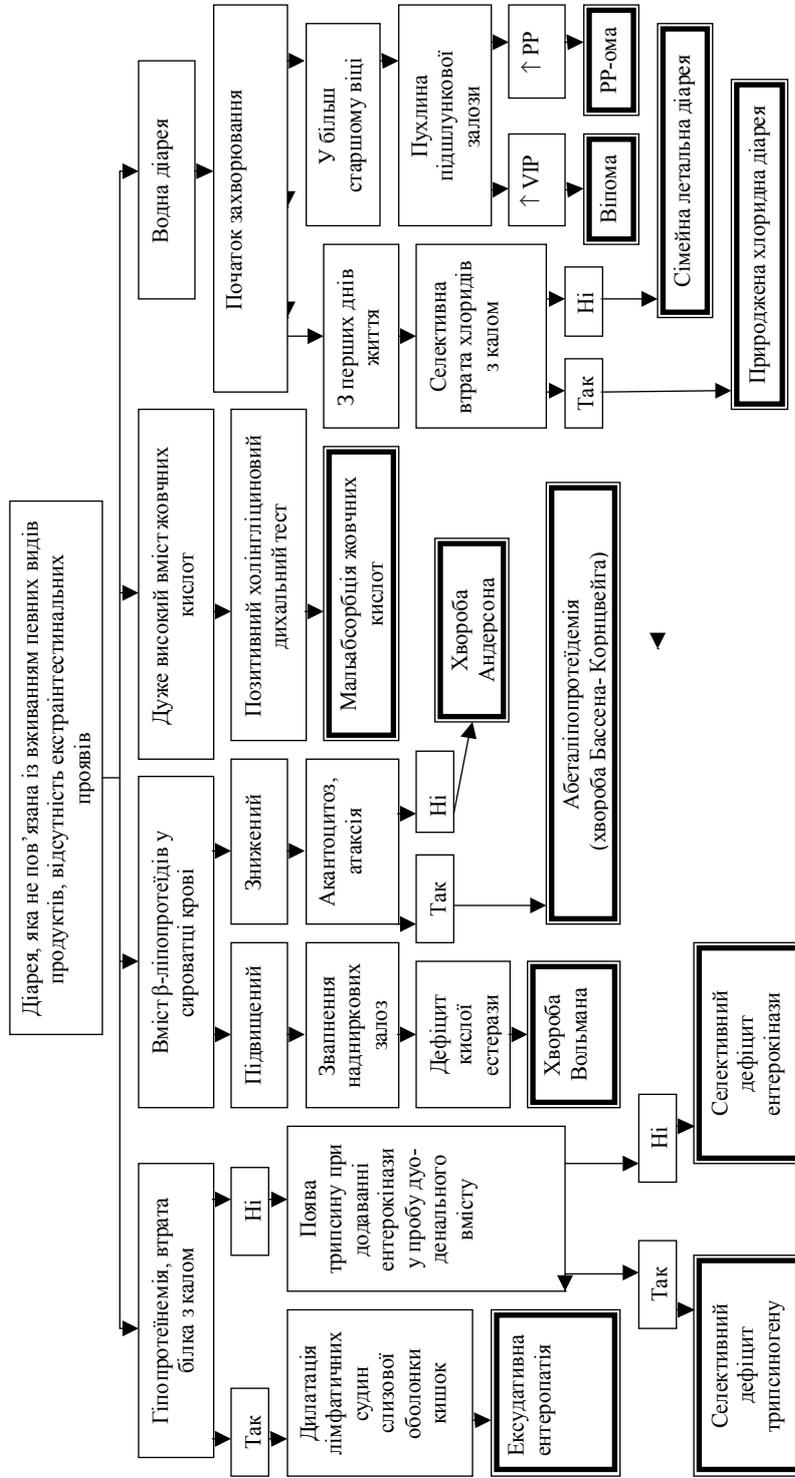


Схема 38. Алгоритм диференціальної діагностики при хронічній, рецидивуючій діарейі, яка супроводжується ознаками ентерогенної форми мальабсорбції.

Продовження 1 схеми 38.



Примітка. У нез'ясованих випадках ентерогенної форми мальабсорбції рекомендується проведення рентгенконтрастного дослідження травного каналу, тесту з Д-ксилозою, тесту Шилінга, лактозного дихального тесту, тесту на резорбцію кальцію, біопсію слизової оболонки тонкого кишечника.

Виділяють селективну і тотальну моно- та дисахаридазну недостатність. Селективні форми моно- або дисахаридазної недостатності є ознаками, які успадковуються.

Виникнення диспептичних розладів – кишкових кольок, здуття живота, гурчання, рідкого, водянистого калу з кислим, оцтовим запахом після споживання молока або його продуктів специфічно для лактазної недостатності. Клініка останньої різноманітна і залежить від концентрації ферменту в тонкому кишечнику, кількості споживаної лактози, форми, у якій представлена лактоза, особливостей евакуаторної діяльності шлунка і моторики кишечника, відповідної кишкової секреції на осмотичний вплив, характеру бактеріальної флори кишечника. Діагноз лактазної недостатності встановлюється на підставі наявності редуруючих субстанцій і лактози в калі, низького приросту глікемії (менш ніж на 0,46 ммоль/л) після навантаження лактозою, нормального приросту глікемії після навантаження галактозою, сахарозою, мальтозою, глюкозою (коефіцієнт співвідношення приросту глікемії після навантаження лактозою та іншими цукрами менш за 0,4) і низької активності лактази в клітинах біоптату слизової оболонки тонких кишок.

Лактазна недостатність може бути як природженою, так і набутою, внаслідок будь-яких патологічних процесів, що ушкоджують щіткову облямівку епітеліальних клітин слизової оболонки тонкого кишечника. Первинна лактазна недостатність відрізняється спадковою обтяженістю, ізольованістю дефіциту лактази і має ранню форму, що виявляється від народження, і пізню, котра виникає після 4–5-літнього віку.

Залежно від наявності лактозурії розрізняють два типи ранньої лактазної недостатності. Рання лактазна недостатність, яка не супроводжується лактозурією (тип Холцел), перебігає більш легко, ніж форма, що супроводжується такою (тип Дюранд).

Тип спадкування лактазної недостатності – автосомно-рецесивний. Клінічні прояви, що відповідають лактазній недостатності, у поєднанні з лактозурією при нормальній активності лактази свідчать про синдром непереносимості лактози без лактазної недостатності.

У недоношених дітей може спостерігатися транзиторна лактазна недостатність, так звана рання онтогенетична лактазна недостатність (В.А. Таболин и соавт., 1982; Л.Н. Варначева, 1984; Э. Лебенталь, Т.М. Росси, 1984; И.С. Смян, 1986; Л.Н. Валенкевич, 1989; В.К. Таточенко и соавт., 1989; А.В. Фролькис, 1989).

Діарея, що виникає після введення коров'ячого молока, може бути спричинена алергією до коров'ячого молока. Однак на відміну від синдрому мальабсорбції при харчовій алергії в калі хворих виявляються патологічні домішки, характерні для алерго-запального процесу, а в сироватці крові підвищений вміст IgE, IgE-ЦІК (И.М. Воронцов, О.А. Матальгіна, 1986; М.П. Шейбак, Л.В. Евец, 1989; Е.С. Нишева и соавт., 1992).

Поява диспептичних розладів після першого вживання молока характерна і для мальабсорбції глюкози і галактози, що мають єдиний механізм транспортної системи. Діагностичними критеріями мальабсорбції глюкози і галактози є підвищений вміст глюкози і галактози в калі, низький приріст глікемії після навантаження глюкозою або галактозою і високий – після навантаження фруктозою (Р.М. Кон, К.С. Рот, 1986).

Виникнення диспептичних розладів при введенні в дієту продуктів, що містять сахарозу, декстрани, крохмаль, у поєднанні з низьким рівнем приросту глікемії (менш ніж на 0,89 ммоль/л) після навантаження сахарозою і низькою активністю сахарази та ізомальтази в клітинах біоптату слизової оболонки тонкого кишечника свідчить про недостатність сахарази й ізо-мальтази.

Розвиток диспепсії при введенні в їжу фруктових соків, овочевого пюре, незначний приріст глікемії (менш ніж на 0,44 ммоль/л після навантаження мальтозою) дозволяють діагностувати природжений дефіцит мальтази. Дані ферментні дефіцити зв'язані з автосомно-рецесивним геном (А.А. Андрущук и соавт., 1984; Р.К. Монтоммери и соавт., 1984; И.С. Смян, 1986; А.В. Фролькис, 1989).

Набута сахаридазна недостатність проявляється поєднаним порушенням ферментних систем утилізації різних цукрів (И.С. Смян, 1989; В.А. Ashoka et al., 1988).

Маніфестація захворювання, що пов'язана із введенням у дієту злакових продуктів харчування, характерна для глютенної хвороби (целіакії, хвороби Гі-Гертера-Гейбнера). Її клінічні прояви досить поліморфні – від класичних форм, що характеризуються вираженою анорексією, зниженням маси тіла, збільшенням об'єму живота, м'язовою гіпотрофією переважно проксимальних м'язових груп кінцівок, гіперпігментацією шкіри, "брудним" гіперкератозом, хейлітом, глоситом, жирним, знебарвленим, з неприємним різким запахом або водянистим калом (залежно від ступеня вираження набутої дисахаридазної недостатності), до таких форм, що проявляються лише відставанням зростання довжини або маси тіла.

Діагностичними критеріями глютенної хвороби вважають суб- або тотальну атрофію слизової оболонки тонкого кишечника з подовженням крипт, клінічний і морфологічний ефект безглютенної дієти, рецидивування захворювання після призначення препаратів, що містять глютен, високий титр антигліадинових антитіл типу IgA (Рєвнова М.О., 1998; А.В. Фролькис, С.В. Горанская, 1982; Ж.И. Ключева и соавт., 1986; Ю.А. Изачик, Н.А. Изачик, 1987; О.Х. Когер и соавт., 1991; Р. Kumar, 1985; В. Trimper et al., 1988; S. Guandilini et al., 1989).

Глютенна хвороба перебігає практично з повною інтолерантністю до лактози (приріст глікемії знижений у 100 разів) (Л.М. Слободян, 1990).

Припускають, що глютеніна хвороба успадковується за автосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю.

Глютеніна хвороба може бути і набутого характеру.

Підвищена втрата білка з калом, що призводить до вираженої гіпопротеїнемії, характерна для ексудативної ентеропатії (ідіопатичної кишкової лімфангіектазії), дефіцитів трипсиногену та ентерокинази.

Виявлення значної втрати альбумінів з калом, яку можна вірогідно встановити за допомогою радіоізотопного методу з використанням альбуміну-¹³¹I, альбуміну-⁵¹Cr або альбуміну з іншими радіоактивними мітками, свідчить про ексудативну ентеропатію. Абсолютним діагностичним критерієм даного захворювання є виявлення дилатації лімфатичних судин ворсин і власної пластинки в біоптаті слизової оболонки тонкого кишечника.

Ексудативна ентеропатія може бути як первинною, так і вторинною, зумовленою різними захворюваннями кишечника (ентеритами, глютеніною хворобою, виразковим неспецифічним колітом, хворобою Крона, Уіпла, амілоїдозом, судинними захворюваннями кишечника), шлунка (атрофічним гастритом, хворобою Менетріє), панкреатитом, муковісцидозом, цирозом печінки, туберкульозом, саркоїдозом, лімфогранулематозом, пухлинами кишечника, шлунка, тривалим застосуванням імунодепресантів, променевим опроміненням та ін.

Первинна ексудативна ентеропатія зв'язана з автосомно-домінантним геном (В.Р. Кушель и соавт., 1989; А.В Фролькис., 1989).

Наявність значної кількості нерозчинного білка в калових масах відрізняє дефіцити трипсиногену й ентерокинази.

У хворих з дефіцитами трипсиногену та ентерокинази часто виявляються підвищена кровоточивість, зумовлена гіпопротромбін- і гіпофібриногенемією, пелагроїдне лущення шкіри, ламкість нігтів, випадання волосся. Поява трипсину в пробі дуоденального соку після додавання в неї ентерокинази виключає селективний дефіцит трипсиногену (панкреатичну форму мальабсорбції). Відсутність ентерокинази в дуоденальному вмісті підтверджує її дефіцит.

Тип спадкування даних синдромів – автосомно-рецесивний (А.В. Фролькис, С.В. Горанская, 1982; Е.М. Витебский и соавт., 1986).

Ентерогенна мальабсорбція, котра супроводжується порушенням обміну ліпопротеїдів, спостерігається при хворобах Вольмана, Андерсона, абеталіпопротеїдемії (хворобі Бассена-Корнцвейга).

Хвороба Вольмана відрізняється від інших захворювань даної групи тотальним гіпокортицизмом і гіперліпопротеїдемією II типу. При проведенні ультразвукового сканування виявляють збільшені в розмірах надниркові залози з вогнищами запалення. Патогномонічними є виражена гепатоспленомегалія, підвищений рівень вмісту тригліцеридів і холестерину в сироватці крові, вакуолізація лімфоцитів. Остаточний діагноз встановлюють

ся на підставі зниженої активності кислій естерази в лейкоцитах і фібробластах (Н.А. Зубов и соавт., 1989; W. Storm et al., 1990).

Зниження загальної кількості холестерину і β -ліпопротеїдів у сироватці крові характерне для абетоліпопротеїдемії і хвороби Андерсона.

Абеталіпопротеїдемія характеризується проявом акантоцитозу еритроцитів і виникненням з 10-літнього віку хворого атаксії, гіпорекфлексії, пігментної дегенерації сітківки.

При хворобі Андерсона на відміну від абеталіпопротеїдемії відмічається порушення транспорту аполіпопротеїну В і не спостерігається ураження центральної нервової системи й акантозу еритроцитів (П. П. Чаяло, 1990; F. Lacaille et al., 1989).

Розглянуті синдроми, які супроводжуються порушенням обміну ліпопротеїдів, успадковуються за автосомно-рецесивним типом.

Високий вміст жирних кислот у калі та ефективність терапії холестираміном – характерний симптомокомплекс мальабсорбції жовчних кислот. Для встановлення остаточного діагнозу необхідне проведення холінгліцинового дихального тесту, що дозволяє з високим ступенем вірогідності оцінити стан всмоктування жовчних кислот. Патогномонічною ознакою мальабсорбції жовчних кислот є підвищений рівень виведення з організму ^{14}C -холінгліцину з видихуванним повітрям і калом.

При первинному порушенні всмоктування жовчних кислот на відміну від вторинної форми мальабсорбції не спостерігається структурних змін слизової оболонки клубової кишки і мальабсорбції ціанокобаламіну (А.В. Фролькис, 1989; Е.Н. Thaysen, 1985).

Хронічна водна діарея ентерогенного генезу, не пов'язана з уживанням визначених продуктів харчування, спостерігається при природженій хлоридній діареї, летальній сімейній зтяжній діареї, віпомі, Рр-омі.

Природжена хлоридна діарея і летальна сімейна зтяжна діарея виявляються з перших днів життя.

Природжена хлоридна діарея асоційована з багатоводною вагітністю. У перші дні життя дитини діарея і відсутність меконію не розпізнаються у зв'язку з тим, що випорожнення сприймаються за сечу. У хворих із природженою хлоридною діареєю спостерігається метаболічний алкалоз, що коригується введенням розчинів хлориду натрію (солечутливий алкалоз). Діагностичною ознакою природженої хлоридної діареї є висока концентрація хлору (більше 150 ммоль/л) у випорожненнях, що перевищує сумарну концентрацію іонів натрію і калію.

Летальна сімейна зтяжна діарея відрізняється холероподібним характером випорожнень, тотальною втратою електролітів і часто поєднується з природженими аномаліями розвитку (килою стравохідного отвору діафрагми, пахвинною, пупковою грижами, відсутністю кортіва органа, ренальними дисплазіями). Летальна сімейна зтяжна діарея чутлива до терапії

кортикостероїдами. Дані захворювання успадковуються за автосомно-рецесивним типом (Е.Н. Кубергер и соавт., 1986; А.В. Фролькис, 1990; Е.Н. Thaysen, 1985; D. Vermeulen et al., 1988).

Розвиток тривалої водної діареї в поєднанні з гіпокаліємічним ацидозом у дітей старшого віку дозволяє запідозрити віпому або Рр-ому. Патогномонічною ознакою віпомі і Рр-оми є пухлина підшлункової залози. Однак візуалізація віпомі і Рр-оми часто є досить складним діагностичним завданням через невеликі розміри пухлиноподібних утворень підшлункової залози.

Високий рівень концентрації VIP (судинно-активного пептиду) у сироватці крові свідчить про віпому.

Необхідно враховувати, що VIP – зумовлена водна діарея також може спостерігатися при гангліоневромі, гангліонейробластомі.

Ізольоване підвищення концентрації РР (панкреатичного пептиду) у сироватці крові, атропіннезалежність рівня вмісту РР є діагностичними ознаками Рр-оми.

При відсутності пухлини підшлункової залози і високого вмісту VIP або РР у сироватці крові стан хворого визначається як псевдосиндром Вернера-Моррісона (О.С. Радбиль и соавт., 1986; В.К. Таточенко, 1992; R. Long et al., 1981).

Рентгеноконтрастне дослідження травного тракту дозволяє діагностувати природжену коротку кишку (неправильний поворот товстої й укорочення тонкої кишки), природжені фістули кишок, що можуть бути однією з причин ентерогенної форми мальабсорбції (Е.А. Беюл и соавт., 1980; M. Lentze, 1989).

У всіх неясних випадках мальабсорбції ентерального генезу рекомендується проведення біопсії слизової оболонки тонкого кишечника.

Так, поєднання переносимості гліадину і морфологічних ознак ураження слизової оболонки кишок подібних до змін, що спостерігається при глютенівій хворобі, характерні для синдрому стійкого ураження ворсинок, а тотальна атрофія слизової оболонки без подовження крипт – для сімейної ентеропатії (Д.Р. Гамільтон, 1988).

Інфільтрація слизової оболонки тонкого кишечника плазматичними клітинами свідчить про хворобу б-ланцюгів, підтвердженням якої є наявність неповних α -ланцюгів у сироватці крові, слині, сечі хворих (M.D. Bowie, 1988); інфільтрація гістіоцитами – про гістіоцитоз (K. Pittschieler et al., 1989).

Ізольовані ураження кишечника при саркоїдозі, дерматоміозиті й інших системних захворюваннях можна встановити тільки на підставі даних біопсії ураженої ділянки слизової оболонки кишок.

3.3.2.3.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ, РЕЦИДИВУЮЧІЙ ДІАРЕЇ З ОЗНАКАМИ ЕНТЕРОГЕННОЇ ФОРМИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ТА ЕКСТРАІНТЕСТИНАЛЬНИМИ СИМПТОМАМИ

Диференціальна діагностика захворювань даної групи залежить від наявності певних екстраінтестинальних симптомів.

Так, у хворих з рецидивуючою діареєю, яка супроводжується вираженою анорексією, м'язовою слабкістю та артеріальною гіпотензією, необхідно виключити захворювання, зумовлені гіпокортицизмом (гл. 3.1.2.2); гіперметаболізмом і збільшенням щитоподібної залози – гіпертироїдизмом (гл. 3.1.1).

Діарея в поєднанні з безбілковими набряками найбільш характерна для ексудативної ентеропатії, недостатності трипсिनогену, ентерокинази (гл. 3.3.2.3.1); у поєднанні зі стійким ексикозом – для природженої хлоридної діареї, летальної сімейної затяжної діареї, віпоми, Рр-оми, псевдосиндрому Вернера-Моррісона (гл. 3.3.2.3.1).

Діарея, яка виникає періодично і супроводжується напливами, що проявляються раптовим дифузним або плямистим почервонінням шкіри обличчя, передньої поверхні грудної клітки, пліч і відчуттям жару, іноді в поєднанні з бронхообструкцією – патогномонічні клінічні ознаки карциноїду. Підвищена екскреція 5-оксиіндолоцтової кислоти із сечею і наявність пухлиноподібного утворення травного тракту, або бронхів, підшлункової залози, печінки, яєчка, яєчника, брижі та ін. підтверджує діагноз (Н.Н. Малиновский, О.Д. Федорова, 1976; М.И. Балаболкин, 1989).

Ентерогенна форма мальабсорбції поза залежністю від етіології часто супроводжується ураженням шкіри. Найбільш виражені ураження шкіри виявляються при глютенівій хворобі, недостатності трипсिनогену й ентерокинази, пелагрі, хворобах Вольмана, Хартнупа, синдромах Таді, ентеропатичного акродерматиту (синдромі Данболта-Клосса).

Гіперпігментація, “брудний” гіперкератоз шкіри і зв'язок маніфестації клінічних проявів із введенням у дієту продуктів, що містять глютен, дозволяють виділити глютенову хворобу; шкірний ксантоматоз, гіперліпопротеїдемію 2а або 2б типу та звапнення надниркових залоз, характерні для хвороби Вольмана; дистрофічне ураження шкіри і безбілкові набряки – для недостатності трипсिनогену й ентерокинази (гл. 3.3.2.3.1).

Симетрична, фотозалежна, темно-червоного кольору еритема шкіри, розміщена переважно в ділянці обличчя, шиї, тильних сторін кистей і стоп, яка іноді супроводжується свербіжем і утворенням пухирів та завершується висівкоподібним лущенням, інтенсивною темно-бурою гіперпігментацією або гіпопігментацією, гіперкератозом, характерна для пелагрі, хвороби Хартнупа, синдрому Таді.

Наявність астеничного, а іноді аментивного, деліріозного синдромів, відсутність гіперекскреції індольних сполучень із сечею, низька концентра-

ція N1-метилнікотинаміду (менше, ніж 4 мг у добовому об'ємі сечі) і ефективність терапії ніотиновою кислотою відрізняють пелагру від порушень триптофанового обміну.

Гіперекскреція індольних сполучень (індикану, індолоцтової, індолмолочної, індолпіровиноградної кислот та ін.) із сечею характерна для хвороби Хартнупа і синдрому Таді.

Хвороба Хартнупа відрізняється гіпотриптофанемією, гіпераміноацидурією і обов'язковим ураженням центральної нервової системи у вигляді хореоформних гіперкінезів.

При синдромі Таді спостерігаються гіпертриптофанемія, виражена розумова відсталість і нанізм.

Хвороба Хартнупа успадковується за автосомно-рецесивним типом; тип спадкування синдрому Таді не уточнений (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978; Л.О. Бадалян и соавт., 1980; И.А. Чистякова, М.Н. Шеклакова, 1985).

У хворих з ентерогенною хронічною діареєю ураження шкіри у вигляді везикулобульозних висипань навколо природних отворів, в ділянці ліктьових згинів, підколінних ямок, розвиток стоматитів, кон'юнктивітів, блефаритів і алопеції дозволяють запідозрити ентеропатичний акродерматит (синдром Данболта-Клосса). Клінічні прояви захворювання, як правило, виникають після переведення дитини на вигодовування коров'ячим молоком. Основною діагностичною ознакою ентеропатичного акродерматиту є низький рівень цинку в сироватці крові. Передбачається, що ентеропатичний акродерматит успадковується за автосомно-рецесивним типом (М.Ф. Дещкина и соавт., 1981; Р.А. Комиссарова и соавт., 1985; У.М. Мирахмедов и соавт., 1990; А.П. Авцын и соавт., 1991; J.P. Van Wouwe, 1989).

Ентерогенна форма мальабсорбції часто супроводжується анемічним синдромом. Гіпохромна залізодефіцитна анемія виявляється практично при всіх захворюваннях, що характеризуються ентерогенною формою мальабсорбції, і, як правило, вторинна. Разом з тим, В12- і фолієводефіцитні стани можуть бути основною причиною хронічної рецидивуючої діареї. Дефіцит ціанокобаламіну відрізняється підвищеною екскрецією метилмалонної кислоти із сечею, а дефіцит фолієвої кислоти – низькою концентрацією фолатів в еритроцитах. Діарея і В12 дефіцитний стан, резистентний до ентеральної терапії ціанокобаламіном, що виникає у перші 2 міс життя дитини, свідчить про недостатність транскобаламіну 2. У дітей старшого віку дане поєднання може бути зумовлене природженим дефіцитом внутрішнього фактора, ювенільною перніціозною анемією, набутим дефіцитом внутрішнього фактора (резекцією шлунка, гастритом, виразковою хворобою), набутим порушенням всмоктування ціанокобаламіну (резекцією тонкої кишки, синдромом "сліпої кишки", хворобою Крона, туберкульозом, пухлиною кишечника), споживанням ціанокобаламіну кишковими гельмінтами, зокрема, широким лентецем.

Діарея в поєднанні з фолієводефіцитним станом, резистентним до ентеральної терапії фолієвою кислотою, може бути зумовлена природженими, набутими порушеннями всмоктування (резекцією, захворюваннями тонкої кишки, застосуванням протисудомних засобів), підвищеною потребою у фолієвій кислоті (гіпертиреозом, злоякісними пухлинами, гемолітичною анемією), природженими і набутими порушеннями метаболізму фолієвої кислоти (В.И. Калиничева, 1983; М. Уиллоуби, 1981).

Запах сечі, що нагадує запах паленого хмелю, імбирного пива, у дітей із затримкою розумового розвитку, судомним синдромом, хронічною діареєю спостерігається при мальабсорбції метіоніну. Підтвердженням діагнозу є підвищена екскреція α -оксималяної кислоти із сечею (Г. Морроу, В.Г. Ауэрбах, 1987).

3.4. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ СХУДНЕННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ХРОНІЧНИМ ЗАПОРОМ

Основними ознаками хронічного запору вважають рідкі акти дефекації, його утрудненість, мала кількість калу, що виділяється, відсутність відчуття полегшення після випорожнення (А.Г. Гукасян, 1964). Хронічний запор поза залежністю від генезу призводить до схуднення, наростаючої інтоксикації і, у більшості випадків, прогресуючого збільшення об'єму живота. Для об'єктивної оцінки останнього використовують індекс Андронеску – відношення обсягу живота до довжини тіла. У здорових дітей 1-го року життя він складає 53 %, до 3-літнього віку – 42 %, більш старшого віку – 42-41 % (И.Н. Григович и соавт., 1990).

Хронічний запор може бути як функціонального, так і органічного генезу (схема 39).

Хронічні запори функціонального генезу, на відміну від запорів органічного генезу, супроводжуються виникненням тільки лівостороннього мегаколону, поєданого з ахалазією анального каналу і чутливістю до терапії дієтою, збідненою клітковиною; спазмолітичними, седативними засобами, сеннаде і (або) вазеліновим маслом. Як правило, при функціональних запорах не спостерігається зниження маси тіла (Н.Л. Куц, 1976; М.Д. Левин, О.С. Мишарев, 1983; М.Д. Левин, 1989; А.В. Фролькис, 1991).

При диференціальній діагностиці станів, що супроводжуються хронічними запорами органічного генезу, певне значення має наявність пухлиноподібних утворень у нижніх відділах живота. Останні у поєднанні з хронічними запорами можуть спостерігатися при подвоєнні товстого кишечника, пухлинах товстого кишечника і тазових органів. При подвоєнні товстого кишечника запори виявляються з перших місяців життя і пухлиноподібне утворення має еластичну консистенцію.

При пухлинах порушення випорожнення виникає в більш пізній віковий період, а пухлиноподібне утворення відрізняється більш щільною консистенцією.

Пухлини тазових органів характеризуються частим поєднанням хронічних запорів і порушень сечовивипускання, асиметричністю промежини, крижово-куприкової ділянки, набряком і гіпотрофією однієї з нижніх кінцівок. Рентгеноконтрастне дослідження товстого кишечника, фіброколоноскопія, екскреторна урографія, пневмопельвіографія, комп'ютерна томографія дозволяють вирішити дане діагностичне завдання (И.Н. Григович, 1985; Н.Г. Кононенко, 1988; P. Daniel et al., 1988).

Запори, що спостерігаються з дня народження (затримка відходження меконію більш ніж на 24 год), як правило, зумовлені аномаліями розвитку товстого кишечника й аногенітальної зони. Діагностика аномалій розвитку аногенітальної зони і рубців ділянки заднього проходу не складна. Виділення калу у вигляді вузької стрічки або вузького циліндра, що спостерігається з перших днів життя, свідчить про звуження заднього проходу і (або) прямої кишки. При пальцевому ректальному обстеженні виявляють звуження у вигляді еластичного кільця (А.И. Ленюшкин, 1990).

Затримка відходження меконію може бути одним з перших проявів муковісцидозу.

Пальцеве ректальне обстеження і ректороманоскопія дозволяють попередньо визначитися в діагностиці деяких аномалій розвитку товстого кишечника. Так, зменшені розміри ампули прямої кишки і відсутність у ній калових мас характерні для природженого агангліозу (хвороби Фавалі-Гіршпрунга); нормальна або помірно розширена ампула прямої кишки, заповнена шматочками калу або тістоподібними каловими масами, спостерігається при доліхомегаколоні; різко розширена ампула прямої кишки, переповнена каловими масами, відзначається при первинному мегаректумі (Н.Л. Куц, 1976).

Однією з наступних і визначальних діагностичних процедур вважають іригографію. При доліхомегаколоні (право-, лівосторонньому або тотальному) виявляються розширення і подовження товстого кишечника, що має додаткові петлі, вигини, перекручення; а при природженому агангліозі спостерігається виражене звуження ректосигмоїдального відділу товстої кишки разом із проксимально розміщеним розширенням (Ю.Ф. Исаков, 1965; Д.Ю. Кривченя и соавт., 1985; П.А. Романов, 1987; Т.В. Красовская и соавт., 1990; Г.А. Баиров и соавт., 1991).

Високу значущість при діагностиці агангліозу мають дані профільного знімка, проведеного під час рентгеноконтрастного дослідження товстої кишки. Природжений агангліоз відрізняється зменшенням відношення ширини прямої і сигмоподібної кишок. Застосування гіпертонічного розчину кухонної солі, що викликає відповідний спазм агангліонарного сегмента, і вве-

дення атропіну, який розслаблює нормально іннервовану кишку, збільшують різницю в діаметрах здорового й ураженого відділів товстого кишечника, сприяючи виявленню перехідної зони (М.Д. Левин, 1988).

При відсутності досить інформативних рентгенологічних ознак рекомендують проведення ректальної манометрії – наявність ректоанального рефлексу виключає природжений агангліоз (P. S. Low et al., 1989).

Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних нейрогістологічного і гістохімічного досліджень біоптату слизової оболонки товстого кишечника. Відсутність гангліозних клітин і високий рівень активності ацетилхолінергези є патогномонічним для природженого агангліозу, низький вміст гангліозних клітин свідчить про гіпогангліоз, нормальний – про доліхомегаколон, підвищений – про природжений гіпергангліоз (Д.Ю. Кривченя и соавт., 1989; T.L. Taxman et al., 1986; P. Campobasso, G. Belloli, 1988).

Недостатність гангліозних клітин зв'язана з автосомно-рецесивним генотипом (M. Schiller et al., 1990).

Пізній розвиток симптомів агангліонарної зони товстого кишечника характерний для набутого агангліозу (хвороби Шагаса); (M. Dimler, 1981).

При функціональних хронічних запорах виділяють первинний і вторинний функціональний мегаколон.

Відсутність фонових захворювань відрізняє первинний функціональний мегаколон. Найбільш частою причиною первинних функціональних хронічних запорів є порушення дієти (сухоїжа, низький вміст у дієті фруктів і овочів, часте вживання шоколаду, чаю та ін.). Первинні функціональні запори можуть бути зумовлені дискінезіями товстого кишечника, порушеннями акту дефекації (дисхезії внаслідок тріщин аноректальної зони, геморою та ін.), психогенними причинами (придушення позивів як прояв незручності, сорому або звичайної зневаги), захворюваннями травного тракту, нирок (В.Л. Головачев, 1985; М.С. Бабаджанова и соавт., 1987; С.Е. Радоліцький, 1988; Т.П. Сашенкова и соавт., 1990).

Вторинні функціональні хронічні запори можуть бути проявом гіпотиреозу, хвороби Дауна й інших захворювань, що характеризуються гіпотонією гладких м'язів, дитячого церебрального паралічу, грижі спинномозкового каналу, поліомієліту й інших патологічних станів, що супроводжуються порушенням іннервації тазових органів, а також відзначаються при склеродермії, дерматоміозиті, гіперкальціємічних станах (А.Г. Гукасян, 1964; М.Я. Студеникин, А.И. Ленюшкин, 1981; Г. Эвербек, 1980; М. Хертл, 1990).

У всіх неясних випадках хронічного запору функціонального генезу рекомендується всебічне обстеження тазових органів.

Хронічні запори можуть бути спричинені тривалим застосуванням діуретиків, антихолінергічних, протисудомних, аналгетичних засобів, бета-блокаторів, опіатів, антагоністів кальцію, холестираміну, препаратів, що містять залізо, вісмут, алюміній, ергокальциферолу і являти собою одну з

ознак хронічного отруєння фтором (синдром Спайра), свинцем, бензолом, ртуттю (Л.П. Воробьев, П.В. Бонифатов, 1988; P. Campobasso, G. Bellji, 1988).

3.5. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ СХУДНЕННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ТРИВАЛОЮ ПОЛІУРІЄЮ

Схуднення, поліурія і полідипсія є патогномонічними для нецукрового, нефрогенного нецукрового, цукрового, ниркового діабетів, гемохроматозу (бронзового діабету, синдрому Труазьє-Ано-Шоффара), синдрому DIDMOAD, психогенної полідипсії, гіперкальціємічних станів, аномалій розвитку і хронічних захворювань нирок, що характеризуються каналцевою недостатністю, а також можуть спостерігатися при гіпокортицизмі, гіпертироїдизмі, гіпер- і гіпоальдостеронізмі, феохромоцитомі, гіпофізарному гігантизмі. Попередня діагностика деяких захворювань можлива на підставі клінічних даних (схема 40). Так, поліфагія, схильність до гноячкових захворювань шкіри характерні для цукрового діабету (гл. 3.1.1.); поліфагія і збільшення щитоподібної залози – для гіпертиреозу (див. гл. 3.1.1.); гіперпігментація шкіри – для хвороби Аддісона, гемохроматозу (див. гл. 3.1.2); рахітоподібні зміни кісткової системи – для ниркових тубулярних ацидозів, синдрому де Тоні-Дебре-Фанконі (див. гл. 1.2.2.1.3.); сечовий синдром – для хронічних захворювань нирок; надмірний зріст – для гіпофізарного гігантизму (гл. 2.1.2).

При виникненні поліурії на тлі гематурії, піурії і (або) попередніх хронічних захворювань нирок необхідно виключити розвиток хронічної ниркової недостатності.

При захворюваннях, котрі характеризуються поліурією і полідипсією, першими діагностичними процедурами рекомендують дослідження рівня глікемії і проведення глюкозотолерантного тесту (Л. В. Николайчук и соавт., 1985).

Гіперглікемія, зниження толерантності до глюкози дозволяють виділити цукровий діабет, синдроми, при яких останній є одним з кардинальних проявів або досить частим симптомокомплексом, наприклад, синдроми DIDMOAD (Вольфрама), Вернера (гл. 1.1.1.3.1.2), Коккейна (гл. 1.2.1.1), Берардінеллі (гл. 2.1.1), гемохроматоз та ін.

Синдром Вольфрама на відміну від інших захворювань цієї групи характеризується поєднанням цукрового і нецукрового діабетів. Захворювання проявляється з 4–6-літнього віку. Першим проявом синдрому Вольфрама є інсулінзалежний цукровий діабет. Надалі приєднується нецукровий діабет і поступово розвиваються атрофія дисків зорових нервів, нейросенсорна глухота. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (Т.Л. Кураева и соавт., 1993).

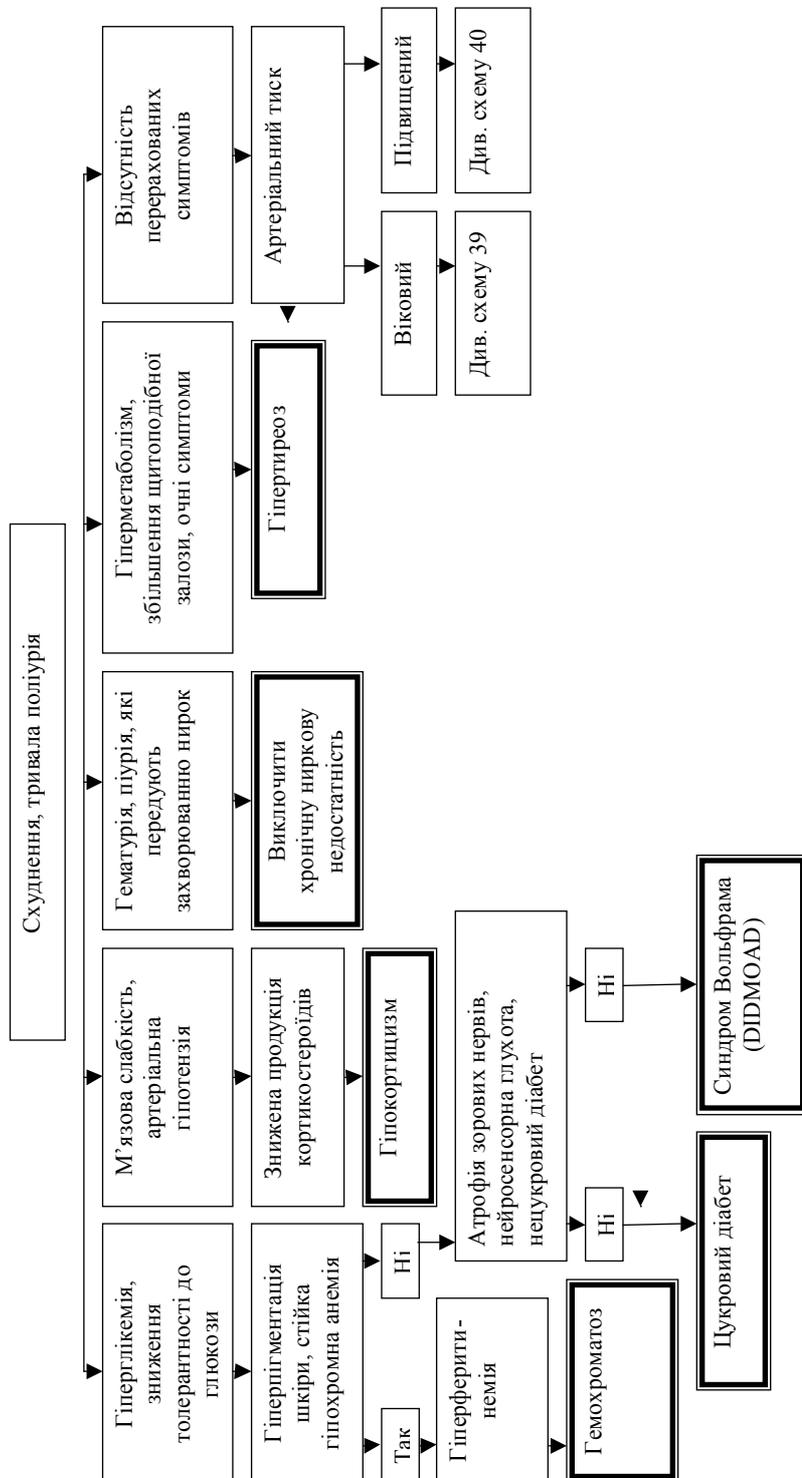


Схема 40. Алгоритм диференціальної діагностики при поєднанні схуднення з тривалою поліурією.

Подальша диференціальна діагностика захворювань, що виявляються схудненням, поліурією і полідипсією, залежить від рівня артеріального тиску.

3.5.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ТРИВАЛОЇ ПОЛІУРІЇ І НОРМАЛЬНОГО ВІКОВОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Поліурія, яка не пов'язана з артеріальною гіпертензією, спостерігається при нецукровому, нефрогенному нецукровому діабеті, психогенній полідипсії, гіперкальціємічних станах, нирковій глюкозурії, глюко-аміновому діабеті, ниркових тубулярних ацидозах, синдромах де Тоні-Дебре-Фанконі, Барттера, Ройтера, полікістозній, медулярній кістозній хворобах, нефронофтизі Фанконі, гіпоальдостеронізмі, нирковому сольовому діабеті (псевдогіпоальдостеронізмі I типу).

Полідипсія і поліурія, які супроводжуються постійною гіпостенурією (відносна щільність сечі не перевищує 1005 у всіх добових порціях сечі), при якій об'єм добової сечі перевищує більш ніж у 4 рази вікову норму, свідчить про синдром нецукрового діабету або про психогенну полідипсію. Розрізнити дані стани дозволяє дегідратаційна проба (схема 41).

Обмеження водного режиму у хворих із психогенною полідипсією призводить до зменшення поліурії, підвищення відносної щільності сечі, у хворих з нецукровим діабетом виявляється збереження поліурії, підвищення відносної щільності сечі не вище 1008 – 1010, розвиток гіпернатріємії і поява вираженої спраги, гіпертермії, дратівливості, блювання й іноді колапсу.

Однією із високозначущих ознак нецукрового діабету є низьке співвідношення (менше 1) осмолярності сечі і плазми крові. При невираженій поліурії необхідне послідовне проведення дегідратаційного і вазопресинового тестів (крім вазопресину можуть бути використані препарати, що містять вазопресин: адіурекрин, пітуїтрин Р або його синтетичний аналог десмопресин); (М.Б. Кубергер и соавт., 1990). Відсутність відповідного підвищення відносної щільності сечі і зменшення об'єму сечі на введення вазопресину, ранній розвиток захворювання патогномічні для нефрогенного нецукрового діабету, вазопресинрезистентних аномалій розвитку нирок, зокрема, для нефронофтизу Фанконі і гіпокаліємічної нефропатії.

Нефрогенний нецукровий діабет відрізняється від інших вазопресинрезистентних станів збереженою чутливістю до дії гіпотіазиду (В.П. Лебедев и соавт., 1985).

Залежно від відповідної реакції рівня цАМФ на введення вазопресину розрізняють 2 типи нефрогенного нецукрового діабету – незалежний (I тип) і залежний (II тип). Нефрогенний нецукровий діабет I типу успадковується за рецесивним, зчепленим з X-хромосомою, II типу – автосомно-домінантним типами. На думку А.М. Moses et al. (1988), уточнити топіку

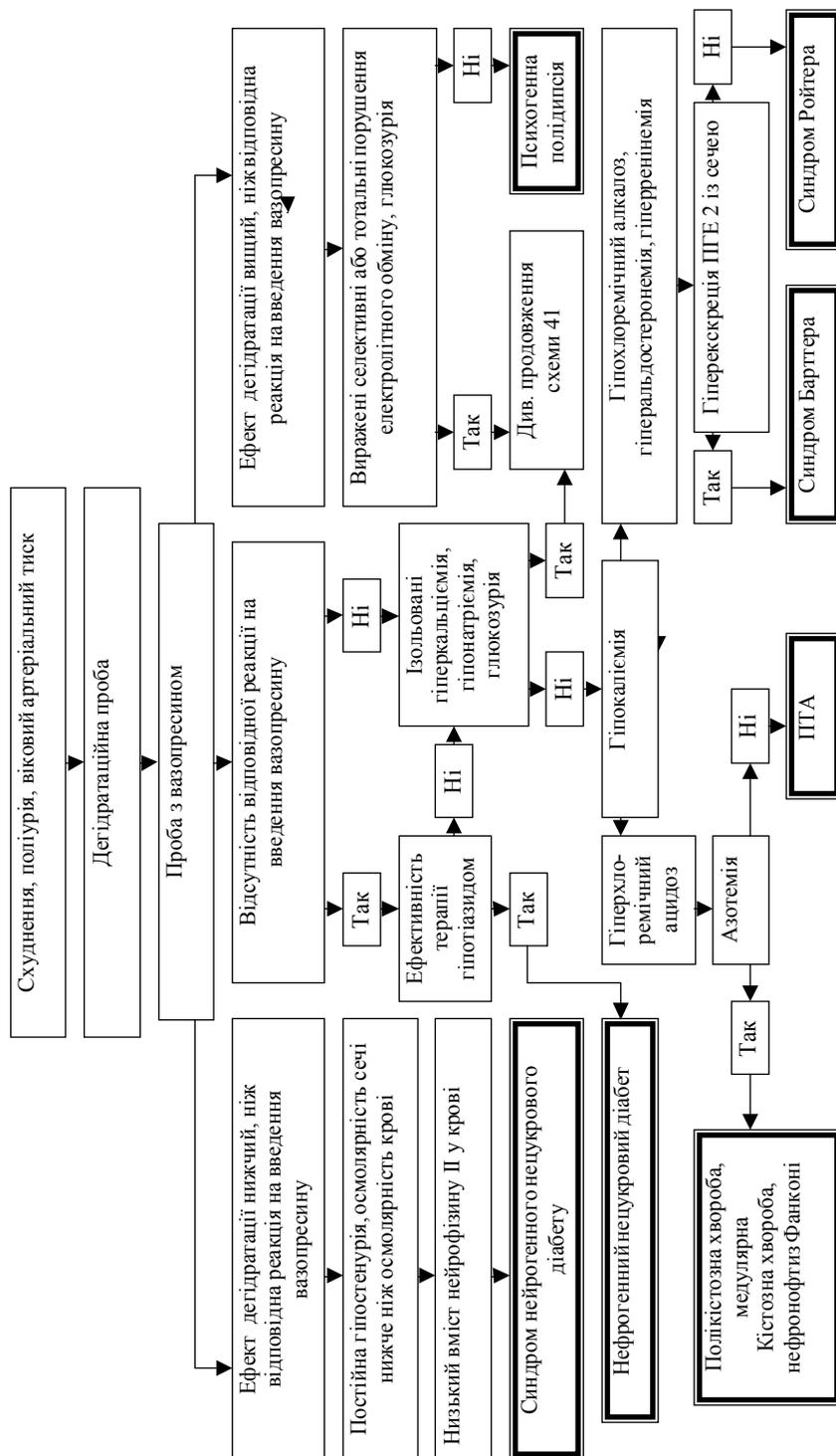
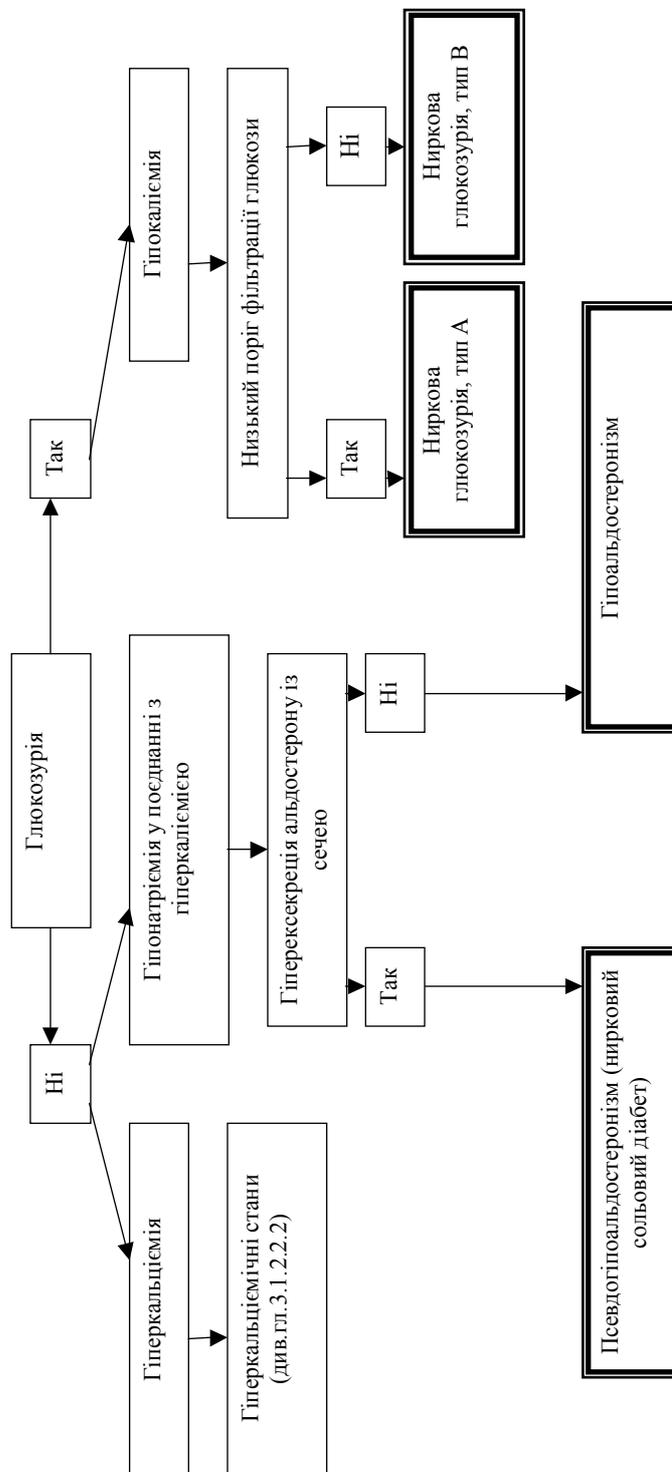


Схема 41. Алгоритм диференціальної діагностики при схудненні, що супроводжується тривалою поліурією та віковим артеріальним тиском.



ураження при нефрогенному нецукровому діабеті можна за допомогою проби з антагоністом вазопресину (у дозі 0,4 мкг/кг). Виникнення судинорозширювального ефекту і зміна коагуляційної здатності крові після введення антагоніста вазопресину свідчать про порушення пострецепторних процесів, відсутність відповідної реакції – про патологію на рівні рецепторів.

Переважання результатів дії вазопресину над відповідною реакцією на дегідратаційну пробу спостерігається при нейрогенному нецукровому діабеті, у той час, як зворотне співвідношення результатів відповідних реакцій характерне для психогенної полідипсії.

Остаточний діагноз нейрогенного нецукрового діабету підтверджується наявністю низької продукції вазопресину. Рівень останньої (внаслідок його швидкого руйнування) найбільш адекватно відображає вміст нейрофізину II у сироватці крові.

У хворих з нейрогенним нецукровим діабетом рекомендують виключити пухлину головного мозку (дослідженням очного дна, проведенням рентгенографії черепа, прицільно турецького сідла, комп'ютерної томографії, ЯМР); (Л.В. Сапелкина и соавт., 1988; M.G. Greger et al., 1986).

Симптоматичний нейрогенний нецукровий діабет може бути зумовлений інтоксикацією, гранулематозно-запальними захворюваннями, що перебігають з ураженням головного мозку (ретикулогістіоцитозом, саркоїдозом та ін.), а також бути наслідком гострих захворювань головного мозку, черепно-мозкових травм, у тому числі перинатальних ушкоджень (Л.В. Сапелкина и соавт., 1988; M.G. Greger et al., 1986; Z. Barzilay, E. Somekh, 1988).

Нейрогенний нецукровий діабет часто супроводжує деякі синдроми, зокрема, Шерешевського-Тернера, Дауна, Лоуренса-Муна-Барде-Бідля (Л.В. Николайчук и соавт., 1985).

При відсутності ознак морфологічного ураження гіпоталамо-гіпофізарної зони, фонових захворювань, що передують ушкодженням головного мозку, можна думати про наявність спадкового нейрогенного нецукрового діабету.

Типи спадкування – автосомно-домінантний, домінантний, зчеплений з X-хромосомою, і рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (Т.М. Варламова, 1984; М.Б. Кубергер и соавт., 1991).

У процесі діагностики інших захворювань даної групи суттєве значення мають особливості порушень електролітного обміну.

Високий вміст кальцію в сироватці крові свідчить про гіперкальціємічні стани (гл. 3.1.2.2.2.).

Виражена селективна гіпонатріємія (нижче за 130 ммоль/л), зумовлена підвищеною екскрецією натрію із сечею, у поєднанні з гіперкаліємією і метаболічним ацидозом специфічна для гіпоальдостеронізму і ниркового

сольового діабету (синдрому резистентності до альдостерону, псевдогіпоальдостеронізму I типу). При гіпоальдостеронізмі виявляються висока екскреція 18-гідроксикортикостерону із сечею, гіпоальдостеронемія й ефективність терапії 9-а-фторкортизонацетатом (флюдрокортизоном), а при нирковому сольовому діабеті – гіперальдостеронемія, гіперренінемія, гіперекскреція альдостерону із сечею, підвищений вміст іонів натрію в слині, потовій рідині, калі і відсутність ефективності терапії 9-а-фторкортизонацетатом (М.И. Балаболкин, 1989; М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, 1989); (також гл. 3.2.1.1).

Тривала гіпокаліємія сприяє розвитку нефропатії, що характеризується порушеннями осмотичного концентрування, амоніоацидогенезу і клінічно виявляється поліурією, резистентної до дії вазопресину. Виражена гіпокаліємія також супроводжується м'язовою слабкістю, іноді судомними м'язовими посмикуваннями, парестезіями, порушеннями за типом в'ялих паралічів.

Гіпокаліємія відмічається при нирковій глюкозурії, глюको-аміновому діабеті, ниркових тубулярних ацидозах, синдромах де Тоні-Дебре-Фанконі, Барттера, Ройтера, полікістозній, медулярній кістозній хворобах, нефронофтизі Фанконі.

Ізольована глюкозурія, що часто спричинює гіпоглікемію, відрізняє ниркову глюкозурію; поєднання глюкозурії й аміноацидурії – глюко-аміновий діабет; глюкозурії, аміноацидурії, фосфатурії – синдром де Тоні-Дебре-Фанконі.

Вміст іонів хлору в сироватці крові і характер порушень кислотнo-лужної рівноваги дають можливість розмежувати гіперальдостеронізм (синдроми Барттера, Ройтера) і ренальну патологію.

Гіпокаліємічний, гіпохлоремічний, нечутливий до солі метаболічний алкалоз виявляються при синдромах Барттера і Ройтера, а гіпокаліємічний, гіперхлоремічний метаболічний ацидоз – при ураженні нирок.

Для синдромів Барттера і Ройтера патогномонічними ознаками є виражена затримка зростання довжини тіла, гіперальдостеронемія, нечутлива до дії дексаметазону, гіперренінемія, гіперкальціурія і висока частота нефрокальцинозу.

Синдром Барттера відрізняється наявністю таких характерних ознак, як порушення агрегації тромбоцитів, гіпернатрійгістія, низька константа виходу натрію з еритроцитів, висока екскреція простагландинів E2 із сечею і чутливість до дії індометацину.

Для синдрому Ройтера властива відсутність гіперекскреції простагландинів E2 із сечею і наявність чутливості до дії гідрохлортіазиду. Тип спадкування синдромів – автосомно-рецесивний (I. Kohout, H. Bachmann, 1987; M. Uchiyama et al., 1988; C.R. de Rovetto et al., 1989).

Метаболічний ацидоз у поєднанні з рахітоподібними змінами кісткової системи дозволяють відрізнити ниркові тубулярні ацидози, синдром де Тоні-

Дебре-Фанконі (гл. 1.2.2.1.3), а у поєднанні з підвищеним залишковим азотом крові – ниркові дисплазії.

Серед різних ниркових дисплазій поліурія найчастіше зустрічається при полікістозній, медулярній кістозній хворобах, нефронофтизі Фанконі.

У хворих із полікістозною хворобою відзначаються гепатомегалія, збільшені розміри нирок, а з нефронофтизом Фанконі і медулярною кістозною хворобою – зменшені розміри нирок.

Тип спадкування полікістозної хвороби – автосомно-домінантний і автосомно-рецесивний. Нефронофтиз Фанконі зв'язаний з автосомно-рецесивним геном. Медулярна кістозна хвороба на відміну від нефронофтизу Фанконі успадковується за автосомно-домінантним типом. Остаточний діагноз даних захворювань встановлюється на підставі результатів гістологічного дослідження біоптату нирок (М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, 1978; 1989; A. Reuss et al., 1987). Поєднання медулярної кістозної хвороби з тапеторетинальною дегенерацією сітківки свідчить про синдром Сеніора, що успадковується за автосомно-рецесивним типом (Ю.И. Барашнев и соавт., 1984).

Кістозне ураження нирок може бути одним із проявів синдромів Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, Цельвегера, Меккеля та ін.

3.5.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ТРИВАЛОЇ ПОЛІУРІЇ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Поліурія в поєднанні з артеріальною гіпертензією може спостерігатися при гіперальдостеронізмі, псевдогіперальдостеронізмі (синдромі Ліддла), псевдогіпоальдостеронізмі II типу, олігонефронії, сегментарній гіоплазії нирки (нирці Аск-Упмарка), хронічній нирковій недостатності, феохромоцитомі.

Характер порушень електролітного обміну, кислотно-лужної рівноваги і наявність сечового синдрому дозволяють розрізнити гіперальдостеронізм, псевдогіперальдостеронізм і патологію нирок (схема 42).

Гіпокаліємічний, гіпохлоремічний алкалоз і гіпернатріємія є патогномічними ознаками гіперальдостеронізму і псевдогіперальдостеронізму.

Однією з перших діагностичних процедур, що уточнюють діагноз, рекомендують проведення проби з NaCl. Після триденного навантаження NaCl у хворих з гіперальдостеронізмом і псевдогіперальдостеронізмом відмічаються погіршення стану і зниження вмісту калію в сироватці крові (В.А. Петеркова, С.С. Вядро, 1983).

Відсутність ефективності терапії верошпіроном, позитивний ефект від лікування тріамтереном характерні для псевдогіперальдостеронізму. Остаточо розрізнити дані стани дозволяє визначення рівня альдостерону в сироватці крові. При псевдогіперальдостеронізмі виявляється низька концентрація альдостерону в сироватці крові, а при гіперальдостеронізмі – висока.

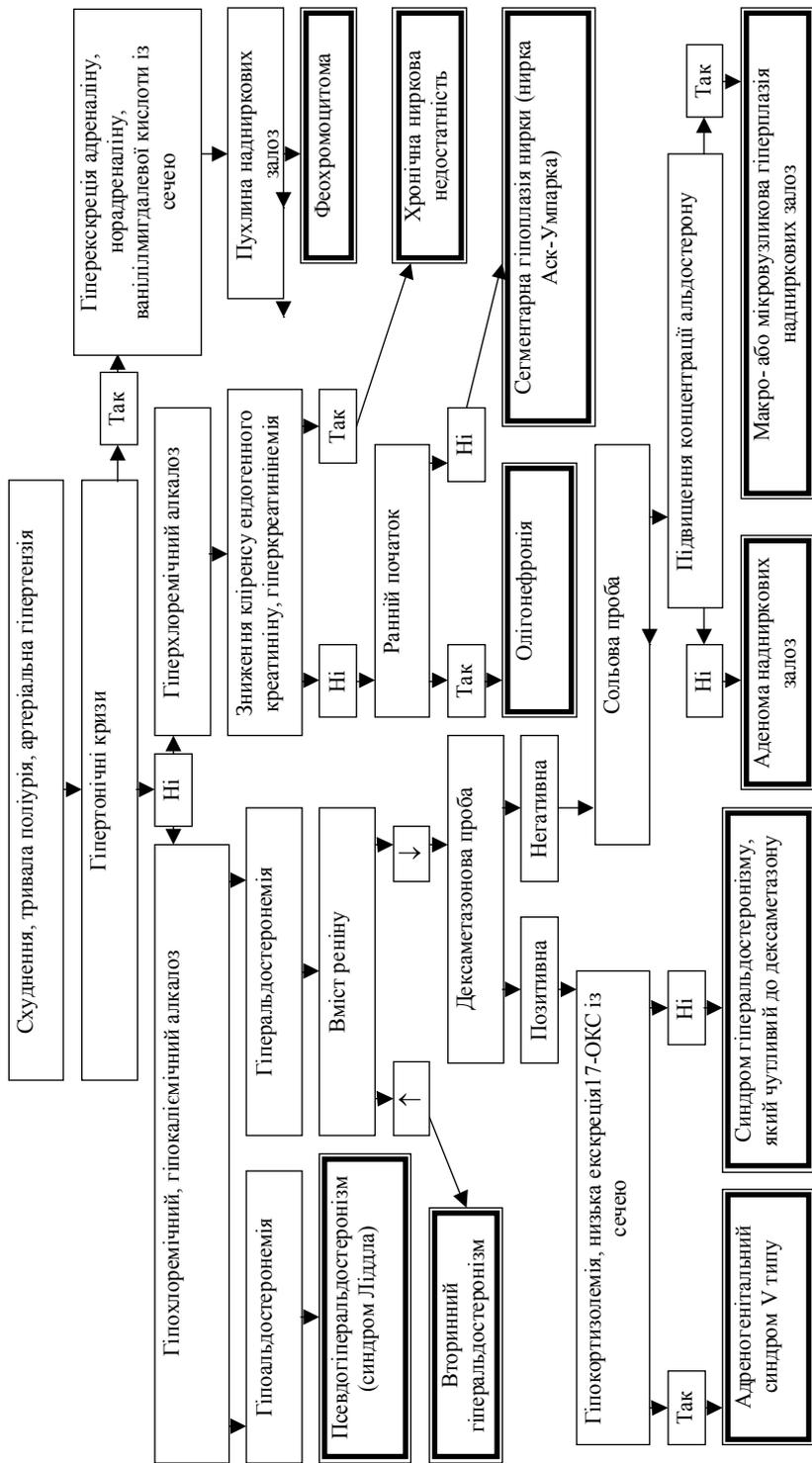


Схема 42. Алгоритм диференціальної діагностики при схудненні, що супроводжується тривалою поліурією та артеріальною гіпертензією.

Псевдогіперальдостеронізм зумовлений первинним підвищенням реабсорбції натрію в ниркових каналцях і успадковується за автосомно-домінантним і рецесивним, зчепленим з X-хромосою, типами (K. Takeuchi et al., 1989).

У хворих з діагностично сумнівним рівнем альдостерону в сироватці крові рекомендують проведення проби з каптоприлом. Зниження концентрації альдостерону після його приймання виключає гіперальдостеронізм (K. Pirich et al., 1987).

Розрізняють первинний і вторинний гіперальдостеронізм. Кардинальним диференціально-діагностичним критерієм первинного і вторинного гіперальдостеронізму є співвідношення концентрацій реніну й альдостерону в сироватці крові (P. E. Lins, 1986).

Поєднання гіперальдостеронемії та гіпореніемії є специфічним для первинного гіперальдостеронізму (синдрому Конна), а спільне підвищення вмістів альдостерону і реніну – для вторинного.

При первинному гіперальдостеронізмі рекомендується проведення дексаметазонавої проби для виділення залежних і незалежних від дії дексаметазону станів.

Дексаметазонзалежний стан характеризується відповідним зниженням продукції альдостерону на введення дексаметазону. Останнє спостерігається при недостатності 17-а-гідроксилази (гл. 5) і синдромі гіперальдостеронізму, чутливого до дексаметазону, в основі якого, імовірно, лежить неповна міграція цитохрому P-450 кортикостеронметилоксидази з клубочкової у пучкову зону надниркових залоз. Для даного синдрому характерні збільшення екскреції 18- оксикортизону і 18- оксиглюкуроніду альдостерону із сечею, і на відміну від дефіциту 17-а -гідроксилази нормальний рівень продукції кортизолу (G.E. Gomez-Sanchez et al., 1988).

Тип спадкування синдрому гіперальдостеронізму, чутливого до дії дексаметазону, – автосомно-домінантний.

Дексаметазоннезалежні форми первинного гіперальдостеронізму характерні для аденоми, макро- й іноді мікровузликової гіперплазії надниркових залоз. Вважають, що відрізнити аденому від гіперплазії надниркових залоз дозволяють проби з фізичним навантаженням (4-годинною ходьбою) і з NaCl. Для аденоми надниркових залоз патогномонічною ознакою є відповідне зниження вмісту реніну в сироватці крові на фізичне навантаження і на внутрішньовенне введення ізотонічного розчину хлориду натрію, а для вузликової гіперплазії надниркових залоз – збільшення співвідношення концентрацій 18-оксикортикостерону/кортизолу й альдостерону/ кортизолу.

Остаточний діагноз ґрунтується на результатах ультразвукового, радіоізотопного сканування, комп'ютерної томографії, ЯМР, ангиографії надниркових залоз і співвідношення рівнів концентрації альдостерону у венах правого і лівого надниркових залоз (Ф.М. Эгарт, 1989; В.М. Трофимов и соавт., 1992; В. Artega et al., 1985; J.C. Melby, 1985; M. Stimpel, 1989).

Вторинний гіперальдостеронізм відзначається при нефротичному синдромі, пухлинах нирок, цирозі печінки. Гіперпродукція альдостерону може бути стимульована тривалим застосуванням препаратів гліциризинової кислоти (гліцираму, гліциринату натрію), дезоксикортикостероїдів, тіазидових діуретиків.

Метаболічний гіперхлоремічний ацидоз відмічається при олігонефронії, сегментарній гіпоплазії нирок, хронічній нирковій недостатності.

Діагностичними критеріями хронічної ниркової недостатності є зниження (нижче 20 мл/хв, 1,73 кв. м) кліренсу ендогенного креатиніну, підвищення вмісту креатиніну (вище за 0,177 ммоль/л), азоту сечовини (вище за 5,8 ммоль/л) протягом 3–6 місяців (В.И. Наумова, А.В. Папаян, 1991).

Олігонефронія відрізняється раннім початком захворювання; сегментарна гіпоплазія нирки – виникненням гіпертензії у віці 4–12 років і наявністю больового синдрому. Сегментарна гіпоплазія нирок рентгенографічно характеризується нерівними контурами останніх, сегментарним стоншенням кіркового шару, деформацією збірних систем. Для встановлення остаточного діагнозу потрібне проведення ангіографії та біопсії нирок (М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, 1989).

Гіперкаліємія, гіпонатріємія, метаболічний ацидоз у поєднанні з артеріальною гіпертензією характерні для псевдогіпоальдостеронізму II типу, підтвердженням якого є високий вміст альдостерону і низька концентрація реніну в сироватці крові. Гіперкаліємія при псевдогіперальдостеронізмі на відміну від ниркової недостатності не супроводжується гіперазотемією.

Періоди поліурії можуть спостерігатися також при феохромоцитомі. На відміну від інших захворювань даної групи у хворих з феохромоцитомою артеріальна гіпертензія характеризується кризами. Напад починається раптово з появи відчуття безпричинної тривоги, страху, блідості шкіри, посиленого потовиділення, тахікардії, похолодання кінцівок, тремору, болю в епігастральній ділянці, нудоти і блювання. Клінічні прояви феохромоцитомі спричинені пароксизмальною гіперпродукцією адреналіну і норадреналіну. Патогномонічними ознаками феохромоцитомі вважають підвищену екскрецію адреналіну, норадреналіну, метанефрину, норметанефрину, ванілілмигдалевої кислоти із сечею і відповідне зниження артеріального тиску на введення α -адреноблокаторів (фентоламіну, регітину та ін.). Підтверджує діагноз феохромоцитомі тепічна діагностика пухлини за допомогою ультразвукового, радіологічного сканування, комп'ютерної томографії, ЯМР, артеріографії та ін. (В.С. Приходько и соавт., 1980; М.Б. Кубергер и соавт., 1987).

Ізольована феохромоцитома, як правило, виявляється спорадично, але може бути зв'язана з автосомно-домінантним геном.

Феохромоцитома також є однією з ознак деяких синдромів, зокрема, множинної ендокринної неоплазії II, III типів, феохромоцитомі і пухлини острівцевих клітин, нейрофіброматозу з феохромоцитомою, Хіппеля-Ландау з феохромоцитомою (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Глава 4

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ОЖИРІННЯ

Ожиріння – патологічний синдром порушення фізичного розвитку, що характеризується збільшенням маси тіла за рахунок надлишкового відкладання жиру більш ніж на 10-15%.

Для визначення кількості жиру в організмі використовують формулу Siri: $(4.95/M_o - 4.5/M_c)$, де M_o – відносна маса тіла, M_c – фактична маса тіла. Відносну масу тіла у хлопчиків 1-2 – літнього віку обчислюють за формулами $1,1690 - 0,0788 \times I_g$ (сума 4 шкірних складок), більш старшого віку – $1,1533 - 0,0643 \times I_g$ (сума 4 шкірних складок); у дівчаток 1–2-літнього віку – $1,2063 - 0,0999 \times I_g$ (сума 4 шкірних складок), більш старшого віку – $1,1369 - 0,0598 \times I_g$ (сума 4 шкірних складок); (А.И. Клиорин, 1978).

Величина показника вмісту жиру в організмі, що перевищує значення 97 центильного коридору, свідчить про ожиріння.

Залежно від розподілу жирових відкладень можна виділити генералізовані, локалізовані й змішані форми ожиріння.

4.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ОЖИРІННІ

Найчастіше генералізоване ожиріння, що не супроводжується затримкою зростання довжини тіла, має конституціонально-екзогенний і екзогенний генез.

Діагностичними ознаками конституціонально-екзогенного та екзогенного ожиріння вважають хронічне переважання енергохарчового забезпечення над енергетичними витратами, рівномірність розподілу підшкірної жирової клітковини, відсутність патологічних порушень інших органів і систем; ефективність дієтотерапії і процедур ЛФК. Однак клінічні прояви даних форм генералізованого ожиріння залежать від ступеня вираження надлишкового відкладання жиру.

При ожирінні 1-го ступеня надлишкове відкладання жиру розподіляється рівномірно; 2-го – переважно на тулубі; 3-го – у хлопчиків посилене відкладання підшкірного жиру спостерігається на тулубі, у дівчаток – в ділянці таза і на кінцівках.

В міру накопичення надлишкової кількості жиру відмічається поява скарг на нервозність, порушення поведінки дитини, нічний енурез, біль в ділянці живота, головний біль, задишку при фізичному навантаженні, підвищену стомлюваність. З'являється схильність до частих простудних захворювань. Ожиріння значного ступеня може супроводжуватися розвитком ускладнень у вигляді вторинного дієнцефального синдрому, порушень серцево-судин-

ної системи, опорно-рухового апарату, гіперкортицизму, статевих розладів (А.И. Клиорин, 1978; М.А. Жуковский, 1982; Е.А. Бюл и соавт., 1986; О. Novels et al., 1984; М. Vignolo et al., 1988).

Конституціонально-екзогенна форма ожиріння на відміну від екзогенної форми характеризується високою частотою появи надлишкового відкладання жиру з періоду новонародженості (гл. 2.1.1) і спадковою обтяженістю (А.Д. Исаева, В.К. Олейник, 1987; В.И. Грищенко, А.Ф. Яковцева, 1991). Варто звернути увагу на те, що при конституціонально-екзогенній формі ожиріння успадковується низька чутливість до переїдання, а надлишкове відкладання жиру має нульовий індекс генетичної детермінації (С. Bouchard, 1988).

Певне діагностичне значення надають дерматогліфічним показникам. У дітей із конституціонально-екзогенною формою ожиріння відмічаються збільшення гребеневого а-в рахунку, аномальне закінчення головних долонних ліній, редукція лінії С, збільшення величини кута atd, наявність додаткових трирадіусів t (Н.Н. Каладзе и соавт., 1992).

Диференціальна діагностика захворювань, які супроводжуються генералізованим ожирінням значною мірою залежить від поєднання певних симптомів: затримки зростання довжини тіла, порушень функцій центральної нервової системи, гіперкортицизму, цукрового діабету, гіпоглікемічних кризів (можливо, гіпоглікемічних судом), шкірного ксантоматозу і (або) гіперліпопротеїдемії, множинних аномалій розвитку, передчасного статевого розвитку (гл. 6), вірилізму (гл. 7), гіпогонадизму (гл. 9); (М. Murata, 1989).

При диференціальній діагностиці генералізованого ожиріння необхідно враховувати, що надлишкове відкладання жиру може бути пов'язане з тривалим застосуванням фенотіазидів, інсуліну, а також із захворюваннями, що обмежують рухову активність пацієнта (поліомієлітом, ревматизмом, туберкульозом тощо).

4.1.1. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ОЖИРІННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ЗАТРИМКОЮ ЗРОСТАННЯ ДОВЖИНИ ТІЛА

Генералізоване ожиріння, затримка зростання довжини тіла в поєднанні з акромікрією, мікропенісом, схильністю до геродермії свідчить про недостатність соматотропіну (гл. 1.1.2.1.); з огрубінням рис обличчя, прогресуючою розумовою відсталістю, слизовим набряком, вираженою затримкою осифікації скелета – про гіпотиреоз (гл. 1.1.2.2); зі скривленням кінцівок, гіпокальціємічними судомами, кальцифікатами – про псевдогіпопаратиреоз (гл. 1.2.2.1.3.); з гіпоталамічними розладами – про церебральну форму ожиріння (гл. 4.1.3); з підвищеною продукцією глюкокортикоїдів – про гіперкортицизм (гл. 4.1.4); з цукровим діабетом і гепатомегалією – про синдром Моріака (гл. 4.1.5); з ранньою появою вторинних статевих ознак – про пе-

редчасний статевий розвиток (гл. 6); з дефемінізацією, маскулінізацією, гірсутизмом – про вірилізм (гл. 7).

4.1.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ОЖИРІННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ПРИСКОРЕНИМ ТЕМПОМ РОСТУ

Генералізоване ожиріння і прискорений темп росту характерні для пубертатно-юнацького диспитуїтаризму (гл. 4.1.4), станів, зумовлених гіперпродукцією соматотропіну (гл. 2.1.2), може спостерігатися при пухлині гіпоталамічної зони головного мозку, синдромах Клейна-Левіна (гл. 4.1.3), Лоуренса-Муна і Барде-Бідля (гл. 4.1.8).

4.1.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ОЖИРІННІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ

Відмітними клінічними особливостями церебрального ожиріння є: 1) вегетосудинні та неврологічні розлади, що передують ожирінню (при конституціонально-екзогенній формі ожиріння вони розвиваються на тлі вираженого збільшення підшкірної жирової клітковини); 2) ознаки ураження гіпоталамічної зони головного мозку (загальна слабкість, астенія, порушення сну, терморегуляції, полідипсія, булімія, безпричинна тривога, вегетосудинні розлади), внутрішньочерепної гіпертензії (головний біль, блювання, корінцеві знаки); 3) надмірність ожиріння (“виродливе” ожиріння); (А.И. Клиорин, 1978; Д.Я. Шурыгин и соавт., 1980; Л.А. Мостовая, С.П. Петраш, 1982; Я. Татонь, 1981).

Церебральна форма ожиріння, як правило, супроводжується затримкою зростання довжини тіла.

Церебральне ожиріння, яке супроводжується затримкою зростання довжини тіла, може бути спричинене пухлиною, морфофункціональними змінами головного мозку, що виникли внаслідок перенесених травм, запальних захворювань центральної нервової системи, а також бути однією з ознак адипозогенітальної дистрофії (синдрому Пехкранца-Бабінського-Фреліха), синдромів Дебре-Марі, Прадера-Лабхарта-Віллі, Кохена, Бер'єсона-Форсмана-Лемана, Дауна, Ханхарта, Лоуренса-Муна і Барде-Бідля, Біємонда-ван-Богарта, акроцефалополісиндактилії Карпентера, акроцефалосиндактилії Самміта.

У хворих на церебральну форму ожиріння поза залежністю від наявності ознак вогнищового ураження центральної нервової системи рекомендують виключити об'ємний процес головного мозку.

Поєднання ожиріння, затримки зростання довжини тіла, гіпоталамічних розладів органічного генезу з гіпогеніталізмом і гіпогонадотропним гіпогонадизмом являє собою адипозогенітальну дистрофію. При останній

відзначається відкладання надлишкового жиру переважно в ділянці молочних залоз, спини, нижнього відділу живота, стегон. Характерні стрії рожевого кольору на животі, стегнах, ціанотичність шкіри в ділянці сідниць, фолікуліти. Виражена схильність до гіпотонії і гіпоглікемії (М.А. Жуковский, 1982; R.P. Lamas et al., 1985).

Синдром Дебре-Марі характеризується раннім розвитком гіпоталамічного ожиріння і наявністю у хворих олігодипсії, олігурії і виділення сечі з постійно високою відносною щільністю (В.С. Лукьянчиков, М.И. Балаболкин, 1985; И.Б. Хавин, 1986).

Синдроми Прадера-Лабхарта-Віллі, Бер'єсона-Форсмана-Лемана, Кохена, Лоуренса-Муна і Барде-Бідля, Біємонда-ван-Богарта, Дауна, акроцефалополісиндактилії Карпентера, акроцефалосиндактилії Самміта, Ханхарта, при яких ожиріння має гіпоталамічний генез, відрізняються множинними аномаліями розвитку (гл. 4.1.8).

Прискорений темп зростання довжини тіла при генералізованому ожирінні, що поєднується з гіпоталамічними розладами, може спостерігатися при об'ємному утворенні гіпоталамічної ділянки головного мозку, пубертатно-юнацькому диспітуїтаризмі і синдромі Клейне-Левіна.

Розвиток ожиріння церебрального генезу в поєднанні з прискоренням росту довжини тіла і прогресуючою вогнищевою симптоматикою ураження центральної нервової системи свідчить про високу імовірність існування об'ємного утворення в ділянці гіпоталамуса.

Маніфестація захворювання в пубертатний період патогномонічна для пубертатно-юнацького диспітуїтаризму (пубертатно-гіпоталамічного синдрому) і синдрому Клейне-Левіна. Пубертатно-юнацький диспітуїтаризм відрізняється від синдрому Клейне-Левіна проявами гіперкортицизму (гл. 4.1.4), відсутністю гіперсомнії.

Переміжна гіперсомнія (напади патологічної сонливості), дисфорія, відчуття невтолимого голоду, що виникає періодично, і гіпоглікемічні напади є патогномонічним симптомокомплексом синдрому Клейне-Левіна (В.Г. Вогралик и соавт., 1988). Прискорення зростання довжини тіла – не постійна ознака синдрому Клейне-Левіна.

Ожиріння у поєднанні з ураженням центральної нервової системи характерне також для синдромів Альстрема-Хальгрена-Есандера і міоклонус-епілепсії.

Синдром Альстрема-Хальгрена-Есандера характеризується наявністю у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (гл. 4.1.5).

Епілепсія, що виявляється переважно нічними великими випадками, у поєднанні з ожирінням може бути однією з ознак міоклонус-епілепсії (хвороба Унферріхта-Лундборга). Міоклонус-епілепсія має прогресивний характер, починається у 6–13-літньому віці з епіприпадків, надалі проявляється приєднанням до клінічної картини міоклонічних посмикувань проксималь-

них м'язів кінцівок, тулуба, обличчя, глотки і розвитком емоційно- інтелектуального регресу. Тип спадкування захворювання – автосомно-рецесивний (Л.О. Бадалян и соавт., 1980; Л.Л. Гусева, О.П. Сидорова, 1984).

4.1.4. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ГІПЕРКОРТИЦИЗМІ

Характерними клінічними ознаками гіперкортицизму є: 1) ожиріння, що характеризується своєрідним розподілом підшкірної жирової клітковини з відкладанням жиру переважно в ділянці обличчя (випнуті щоки, “місяцеподібне обличчя”), над CVII хребцем (“клімактеричний”, “буйволовий” горб), надключичних западин, плечового пояса, живота, спини з відносно худими кінцівками; 2) сухість шкіри зі схильністю до гіперкератозу, розвиток стрій від рожевого до червоно-фіолетового кольору в ділянках живота, сідниць, молочних залоз, розміщених перпендикулярно до напрямку розтягання шкіри, почервоніння обличчя, акроціаноз, гіпертрихоз, часте виникнення аспе *vulgaris*, гноячкових захворювань шкіри; 3) артеріальна гіпертензія переважно діастолічна; 4) м'язова слабкість, зумовлена атрофією м'язової тканини; 5) генералізований остеопороз, нефролітіаз, пов'язані з порушенням обміну кальцію; 6) порушення темпу і характеру статевого розвитку; 7) симптоматичний цукровий діабет; 8) вторинний імунодефіцит; 9) зміни психічної діяльності у вигляді зниження пам'яті, депресії або ейфорії (М.А. Жуковский и соавт., 1977; М.Э. Бронштейн, 1990; И.И. Дедов, В.И. Дедов, 1992; О.А. Muller, 1985; J.S. Nyams, D.E. Carey, 1988).

При вираженій гіперпродукції мінералокортикоїдів виявляється гіпокаліємічний алкалоз. Кардинальною ознакою гіперкортицизму є надлишкова продукція кортикостероїдів (схема 43).

Гіперкортицизм може мати центральну, периферичну (захворювання надниркових залоз), ектопічну природу (ектопічні гормонопродукуючі пухлини).

Патогномонічним симптомом захворювань, зумовлених гіперпродукцією кортикотропіну, є гіперпігментація шкіри, яка найбільш виражена в ділянці шиї, природних шкірних складок, у місцях підвищеного тертя, а для периферичного гіперкортицизму більш характерне порушення статевого розвитку у вигляді ізо- або гетеросексуального передчасного статевого розвитку (гл. 6 і 7).

Для тотального гіперкортицизму центрального і ектопічного генезу характерні підвищена продукція кортикотропіну і гормонів кори надниркових залоз, а для периферичного – поєднання зниженої продукції кортикотропіну з підвищеним синтезом кортикостероїдів.

Однією з перших і найбільш доступних диференціально-діагностичних процедур при підозрі на гіперкортикальний генез ожиріння рекомендують використовувати малу пробу дексаметазонового тесту.

Зниження рівня кортизолу в сироватці крові та інтенсивності екскреції 17-ОКС із сечею у відповідь на дводобове дексаметазонове навантаження

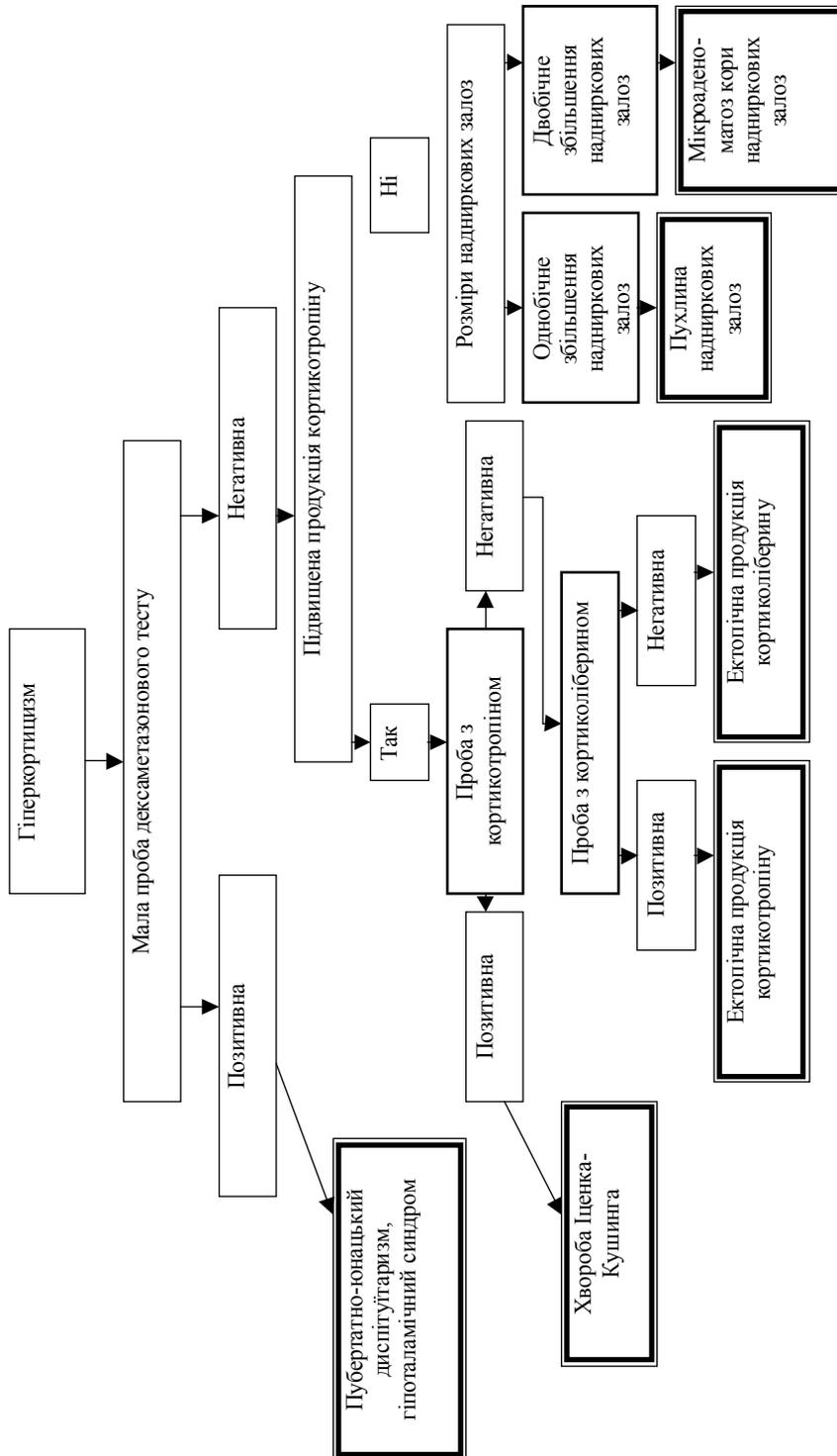


Схема 43. Алгоритм диференціальної діагностики при гіперкортицизмі.

у дозі 2 мг/кг на добу є характерною ознакою пубертатно-юнацького диспітуїтаризму і відмічається при ожирінні негіперкортикального генезу (Е.И. Марова и соавт., 1992).

Для пубертатно-юнацького диспітуїтаризму (гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду) характерна поява надлишкового відкладання жиру і прискороеного зростання довжини тіла в пубертатний період у поєднанні з функціональними гіпоталамічними розладами. Відзначається перевага психоемоційних, вегето-судинних розладів над ендокринно-обмінними. Психоемоційні і вегето-судинні порушення характеризуються емоційною нестійкістю, підвищеною стомлюваністю, періодичним головним болем, термолабільністю, метеозалежністю, гіпергідрозом в ділянці долонь і пахвових западин, лабільністю або підвищенням артеріального тиску. Ендокринно-обмінні порушення представлені гіперкортицизмом центрального генезу і диспітуїтаризмом – соматичним і статевим інфантилізмом (Н.Т. Старкова, 1983; И.В. Каюшева, 1984; В.С. Лукьянчиков, М.И. Балаболкин, 1985; И.В. Терещенко, 1987; 1989; И.В. Дворяшкіна, Е.В. Матальгіна, 1993).

Клінічно хвороба Іценка-Кушинга відрізняється від пубертатно-юнацького диспітуїтаризму затримкою зростання довжини тіла. При сумнівних результатах дексаметазонової проби діагностичний висновок ґрунтується на результатах ультразвукового і радіоізотопного сканування надниркових залоз і дослідження гіпофізарної зони головного мозку.

При пубертатно-юнацькому диспітуїтаризмі на відміну від хвороби Іценка-Кушинга виявляються нормальні розміри надниркових залоз, відсутні підвищене накопичення йодованого холестеролу і патологічні зміни гіпофіза (Е.И. Марова и соавт., 1992; И.В. Дворяшкіна, Е.В. Матальгіна, 1993).

Негативні результати малої дексаметазонової проби спостерігаються при хворобі Іценка-Кушинга, синдромі Іценка-Кушинга (ураженні надниркових залоз) і гіперкортицизмі ектопічного генезу (М.А. Жуковский, 1982; Е.И. Марова и соавт., 1992; А. Kreze et al., 1985).

Для розмежування даних патологічних станів рекомендують дослідження вмісту кортикотропіну в сироватці крові і проведення проб з дексаметазоном (великого тесту), метопіроном і кортикотропіном (синактеном); (С. А. Бутрова, 1990).

Для хвороби Іценка-Кушинга характерний високий базальний вміст кортикотропіну в сироватці крові і наявність відповідної реакції на препарати, що вводяться: підвищення вмісту кортизолу в сироватці крові на введення екзогенного кортикотропіну або метопірону; зниження рівня кортизолу на введення дексаметазону.

При пухлині кори надниркової залози (глюкостеромі) відзначається різко знижена базальна концентрація кортикотропіну майже до невизначуваної величини і відсутня відповідна реакція продукції кортизолу на дію дексаметазону, метопірону і кортикотропіну.

Для ектопічного генезу гіперкортицизму характерне поєднання вираженої гіперкортикотропінемії і негативних результатів фармакологічних проб з кортикотропіном і метопіроном. Однак проби з дексаметазоном і метопіроном часто дають помилкові результати. Найбільше діагностичне значення має проба з кортикотропіном, яка серед даного кола захворювань завжди позитивна тільки при хворобі Іценка-Кушинга (A.B.A. Samra et al., 1985; B. Allolio, 1987; E. Cagliero, M. Lorenzi, 1987; S. Zacharieva et al., 1989).

Гіперкортицизм ектопічного генезу може бути спричинений ектопічною гіперпродукцією кортикотропіну або кортиколіберину. Збільшення концентрації кортикотропіну в сироватці крові на введення кортиколіберину характерне для ектопічної продукції кортиколіберину, відсутність відповідної реакції свідчить про ектопічну продукцію кортикотропіну (М.Б. Коган и соавт., 1989; I. Yumaji et al., 1984; J.L. Belsky et al., 1985; B. Allolio, 1987).

При неможливості дослідження вмісту кортикотропіну в сироватці крові орієнтовною ознакою ектопічної продукції кортикотропіну є виражений гіпокаліємічний алкалоз (B. Allolio, 1987).

Суттєве значення в диференціальній діагностиці захворювань, що супроводжуються тотальним гіперкортицизмом, мають методи візуалізації: комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія головного мозку і надниркових залоз, а також ультразвукове, радіоізотопне сканування надниркових залоз. Так, для хвороби Іценка-Кушинга патогномонічним є двостороннє дифузне або дифузно-вузликоне збільшення надниркових залоз, підвищення накопичення ізоотопу в обох надниркових залозах і висока частота аденом гіпофіза; для пухлини кори надниркової залози – збільшення однієї надниркової залози (об'ємне утворення в проекції надниркової залози), підвищення накопичення йодованого холестеролу в ураженій наднирковій залозі; для ектопічної продукції кортикотропіну або кортиколіберину – двостороннє збільшення і підвищення щільності надниркових залоз. При ектопічній продукції кортиколіберину, але не кортикотропіну, можливе виявлення аденоми гіпофіза (Н.И. Марова и соавт., 1992).

З огляду на те, що пухлина, яка є ектопічним продуцентом кортикотропіну або кортиколіберину, може бути розміщена в різних органах – тимусі, легенях, яєчниках, підшлунковій залозі та ін., її пошук здійснюється на підставі градієнта гормону, що продукується, в різних кровоносних судинах і за допомогою комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії.

Клініко-ендокринологічні ознаки гіперкортицизму надниркового генезу і двостороння гіперплазія надниркових залоз свідчать про мікрівузликову адренкортикальну дисплазію, вірогідна діагностика якої ґрунтується на результатах гістологічного дослідження біоптату надниркових залоз (B.O. Hodge, T.A. Froesch, 1988).

Поєднання тотального гіперкортицизму, спричиненого мікроаденоматозом кори надниркових залоз, з миксомною передсердь, множинними слизо-

вими нейрофібромами, що локалізуються переважно в ділянці повік, червоної облямівки губ, вух, і з плямистою гіперпігментацією шкіри є патогномонічним симптомокомплексом синдрому Кушинга з передсердною міксомою, слизовим нейрофіброматозом і пігментними плямами (синдрому NAME або LAMB). Синдром успадковується за автосомно-домінантним типом (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

При сімейному характері гіперкортицизму рекомендують досліджувати щитоподібну, паращитоподібні, підшлункову залози для виключення множинної ендокринної неоплазії I типу (I. S. Salti, I. S. Mufarry, 1981).

Ожиріння, зумовлене гіперкортицизмом, може бути пов'язане з прийманням лікарських препаратів, що містять глюкокортикоїди.

4.1.5. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ОЖИРІННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

З огляду на те, що ожиріння є одним із факторів ризику розвитку цукрового діабету, всім хворим з ожирінням рекомендують проведення моніторингу вмісту цукру в крові, дослідження толерантності до глюкози (Л.А. Мостовая, С.П. Петраш, 1982).

Поєднання генералізованого ожиріння і цукрового діабету є характерним симптомокомплексом синдромів Альстрема-Хальгрена-Есандера і Моріака, а також спостерігається при гіперліпопротеїдемії III, IV, V типів (гл. 4.1.6) і захворюваннях, що супроводжуються гіперпродукцією контрінсулярних гормонів – соматотропіну (гл. 2.1.2), глюкокортикоїдів (гл. 4.1.3).

Синдром Альстрема-Хальгрена-Есандера характеризується прогредієнтним перебігом. У ранньому або дошкільному віці хворого виникає прогресуюче зниження центрального і периферичного зору, зумовлене пігментною дегенерацією сітківки, розвивається глухота. У пубертатний період до клінічної картини захворювання приєднується інсуліннезалежний цукровий діабет. Даний синдром зв'язаний з автосомно-рецесивним геном (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978; С.И. Козлова и соавт., 1987).

Ожиріння, низький зріст, гепатомегалія на фоні тривалого перебігу цукрового діабету – патогномонічна ознака синдрому Моріака. У даних хворих відзначається кушингоїдний тип відкладання надлишкового жиру (переважно в ділянці обличчя і верхній половині тулуба), значне збільшення печінки, розміри якої змінюються протягом дня (симптом “печінка-гармоніка”), затримка статевого розвитку і генералізований остеопороз (Н.В. Проценко и соавт., 1990; О. Попеску, 1977).

Поєднання ожиріння, затримки зростання довжини тіла і цукрового діабету зустрічається при деяких хромосомних і спадкових синдромах: трисомії 21 (гл. 1.1.1.3.1.6), Прадера-Лабхарта-Віллі, Лоуренса-Муна і Барде-Бідля (гл. 4.1.8), що відрізняються множинними аномаліями розвитку.

4.1.6. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ОЖИРІННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ НАПАДАМИ ГІПОГЛІКЕМІЇ

Ожиріння, яке не супроводжується затримкою зростання довжини тіла, у поєднанні з гіпоглікемічними нападами характерне для деяких захворювань, зумовлених гіперінсулінізмом.

Основними критеріями, що дозволяють відрізнити гіперінсулінемічну від негіперінсулінемічної гіпоглікемії, вважають співвідношення вмісту інсуліну і глюкози в сироватці крові і наявність або відсутність кетозу (схема 44).

Для гіперінсулінемічної гіпоглікемії специфічні високий рівень ($1,1 \pm 0,2$) співвідношення вмістів інсуліну і глюкози (при негіперінсулінемічній гіпоглікемії значення даного співвідношення відповідає $0,2 \pm 0,03$) і відсутність кетозу (J. D. Antunes et al., 1990).

Розрізняють гіперінсулінемічну гіпоглікемію натще і реактивну.

Гіпоглікемія натще зумовлена гіперсекрецією інсуліну, незалежною від приймання їжі. Гіпоглікемічні напади натще або після фізичного навантаження (у дітей 1-го року життя глікемія нижче за 2,2 ммоль/л, у дітей старшого віку – нижче за 2,8 ммоль/л) характерні для інсуломи (аденоми панкреатичних острівців), інсулінпродукуючої тератоми, незидіобластозу, синдрому Відеманна-Беквіта, сімейної гіпоглікемії новонароджених.

При вираженому гіперінсулінізмі, що найчастіше зустрічається у хворих з інсуломою, може спостерігатися повна тріада Уіппла: (1) розвиток нейропсихопатичних порушень і адренемії (дратівливості, слабості, підвищеного потовиділення, блідості шкіри, тахікардії, гіпотермії, головного болю, м'язового гіпертонусу, гіперрефлексії, диплопії, оніміння губ, кінчика язика, нетерплячості, тривоги) з наступною втратою свідомості і виникненням клоніко-тонічних судом, пов'язаних із тривалою голодною паузою або фізичним навантаженням, (2) зумовлених гіпоглікемією, (3) і знімаються введенням глюкози.

Для підтвердження органічного генезу гіперінсулінізму рекомендують використовувати функціональні проби з препаратами, що підсилюють продукцію інсуліну (толбутамідом, глюкагоном, лейцином) або пригнічують його синтез (соматостатином, інсуліном риб). При гіперінсулінізмі органічного генезу не відбувається зміни вмісту глюкози та інсуліну в сироватці крові після введення даних фармакологічних препаратів.

Відрізнити інсулому від незидіобластозу з високим ступенем вірогідності дозволяють методи візуалізації підшлункової залози: ультразвукове, радіоізотопне сканування, комп'ютерна та ЯМР-томографія, артеріографія. Однак у ряді випадків через малі розміри інсуломи або її ектопічного розташування, остаточний діагноз встановлюється тільки на підставі гістологічного дослідження біоптату підшлункової залози і визначення градієнта інсуліну в пробах сироватки крові, узятих з вен різних внутрішніх органів. Для

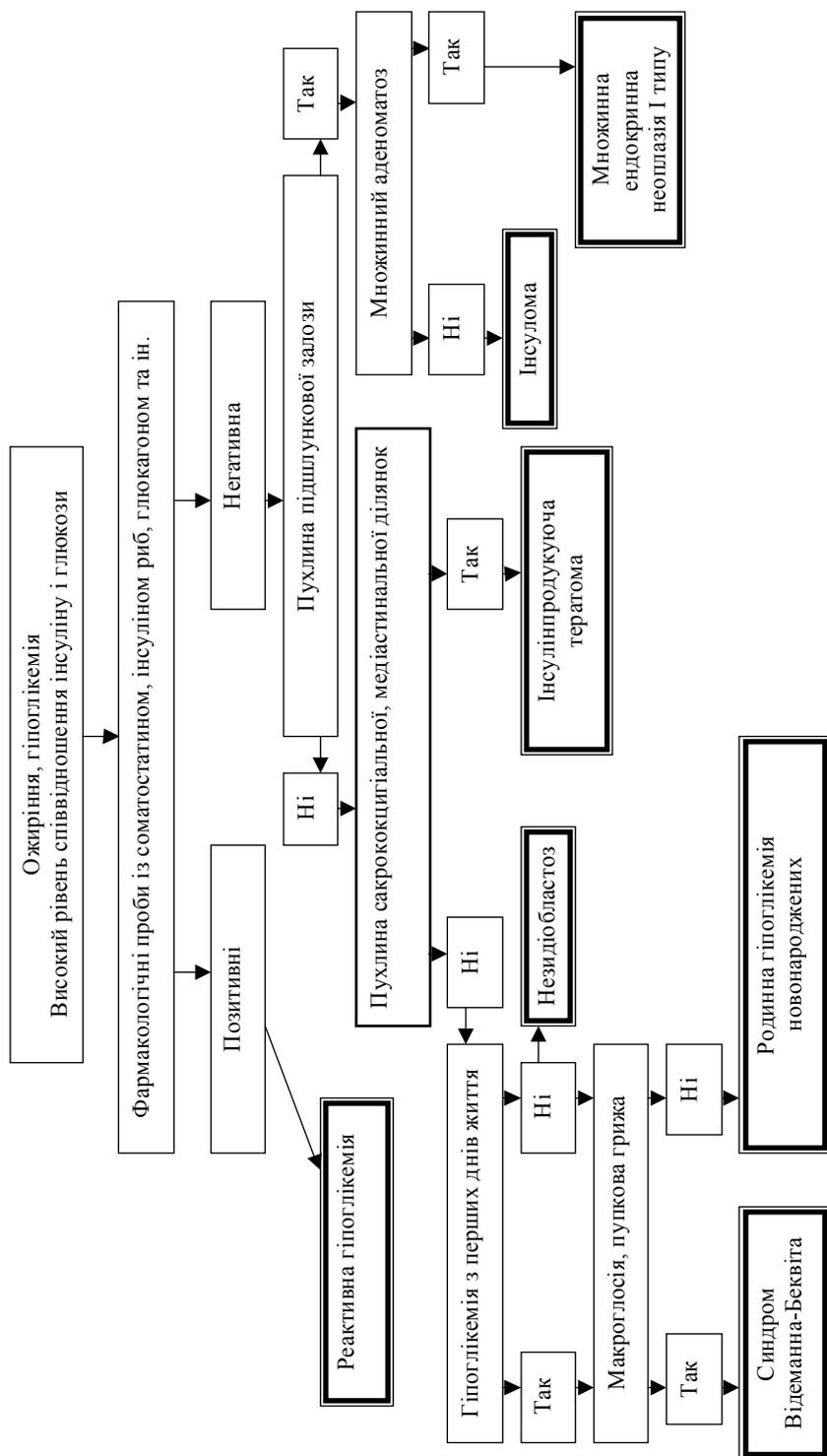


Схема 44. Алгоритм диференціальної діагностики при ожирінні, що супроводжується гіперінсулінізмом.

незидіобластозу характерна дифузна проліферація клітин острівців, переважно за рахунок β -клітин, а для інсуломи – вогнищеве ураження. Необхідно враховувати, що інсулома може бути одним із патогномонічних проявів множинної ендокринної неоплазії I типу (А.А. Шалимов и соавт., 1983; А.В. Антонов, Э.С. Кузнецова, 1989; С. Bord et al., 1982; M. Berger et al., 1983; M. Gough, 1984; E. Dein et al., 1990).

Пухлиноподібне утворення в медіастинальній або сакрококцигеальній ділянках, що містить рентгеноконтрастні кальцифікати, у поєднанні з гіперінсулінемією є патогномонічною ознакою інсулінпродукуючої тератоми.

Розвиток гіпоглікемічних станів у перші дні життя хворого відрізняє синдром Відеманна-Беквіта, сімейну гіпоглікемію новонароджених. Аномалії розвитку у вигляді макроглюції і пупкової грижі дозволяють розпізнати синдром Відеманна-Беквіта, а кушингоїдний розподіл підшкірної жирової клітковини – сімейну гіпоглікемію новонароджених (гл. 2.1.1).

Виділяють ранню і пізню реактивну гіпоглікемію. Рання реактивна гіпоглікемія виникає після приймання їжі або провокується вживанням певних речовин, зокрема, продуктів, що містять у достатній кількості лейцин, ізольцин, α -кетозокапронову кислоту. Остаточна діагностика даних станів здійснюється на підставі результатів провокаційних навантажувальних проб. Розвиток гіпоглікемії на введення лейцину спостерігається при синдромі лейцинстимульованої гіпоглікемії (синдромі Кохрейна), який, імовірно, успадковується за автосомно-домінантним типом (Е. А. Беникова и соавт., 1993). Пізня реактивна гіпоглікемія, що виявляється через 3–5 годин після приймання їжі, характерна для ранніх стадій інсуліннезалежного цукрового діабету (М.И. Балаболкин, 1989).

Гіпоглікемія натще, яка не пов'язана з підвищеною продукцією інсуліну, і ожиріння в поєднанні із затримкою зростання довжини тіла спостерігаються при захворюваннях, зумовлених недостатністю контрінсулярних гормонів (при дефіциті соматотропіну, гіпотиреозі, пангіпопітуїтаризмі); (гл. 1.1.2)).

4.1.7. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ОЖИРІННІ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ШКІРНИМ КСАНТОМАТОЗОМ І (АБО) ГІПЕРЛІПОПРОТЕЇДЕМІЄЮ

Шкірний ксантоматоз, ознаки раннього склерозу, гепатомегалія, arcus lipoides corneae дозволяють клінічно виділити хворих зі спадковими гіперліпопротеїдеміями. Вважають, що визначення вмісту ліпопротеїдів у сироватці крові бажано проводити у всіх хворих з ожирінням.

Різні типи гіперліпопротеїдемії мають деякі клінічні відмінності. Так, при гіперліпопротеїдеміях I (хворобі Бюргера-Грюцше) і V типів спостерігаються еруптивні ксантоми, кишкові кольки, які часто супроводжуються лихо-

манкою і лейкоцитозом, гепатоспленомегалія. Для II типу характерні сухожильні і шкірні туберозні ксантоми в ділянці розгинальних поверхонь кінцівок – кистей рук, ліктьових, колінних суглобів, сідниць. При III типі відзначається плантарний ксантоматоз, іноді зустрічаються туберозні, туберо-еруптивні ксантоми. При гіперліпопротеїдемії IV типу патогномонічне переважання проявів кишкових кольок над явищами ксантоматозу. Гіперліпопротеїдемії III, IV, V типів характеризуються високою частотою цукрового діабету (Г. Галлер и соавт., 1979; Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978; Ю.А. Князев и соавт., 1985).

Попередня диференціальна діагностика різних типів гіперліпопротеїдемій може ґрунтуватися на характері змін сироватки крові, зокрема, вмісті в ній холестерину і тригліцеридів (схема 45).

Специфічними ознаками, що дозволяють вірогідно розрізнити різні типи спадкових гіперліпопротеїдемій, є: для I типу – наявність у сироватці крові хіломікронів, визначених натще, і дефіцит ліпопротеїдної ліпази; II типу – гіпер-*b*-ліпопротеїдемія (IIa тип відрізняється нормальним вмістом пре-*b*-ліпопротеїдів, а IIб тип – гіперпре-*b*-ліпопротеїдемією); III типу – високий вміст пре-*b*-ліпопротеїдів, що мають електрофоретичну рухливість в-ліпопротеїдів; IV типу – гіперпре-*b*-ліпопротеїдемія при нормальному вмісті в-ліпопротеїдів і відсутності хіломікронів, V типу – гіперпре-*b*-ліпопротеїдемія і хіломікронемія натще.

Гіперліпопротеїдемія I і III типів успадковується за автосомно-рецесивним, II і IV типів – автосомно-домінантним типами, для V типу характер спадкування не уточнений (Ю.И. Барашнев и соавт., 1982; Ю.А. Князев и соавт., 1985; Р.М. Кон, К.С. Рот, 1986).

4.1.8. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ОЖИРІННЯ І МНОЖИННИХ АНОМАЛІЙ РОЗВИТКУ

Захворювання даної групи можуть бути розподілені за фенотиповими ознаками залежно від наявності гіпотонії скелетних м'язів, особливостей черепно-лицьових дисморфій, аномалій розвитку пальців (схема 46).

Ожиріння в поєднанні із затримкою зростання довжини тіла, вираженою гіпотонією скелетних м'язів і розумовою відсталістю характерне для синдромів Прадера-Лабхарта-Віллі і Кохена.

Особливості черепно-лицьових дисморфій, регресивний перебіг м'язової гіпотонії і поліфагія, що не піддається лікуванню, дозволяють відрізнити синдром Прадера-Лабхарта-Віллі. У даних хворих виявляються досить характерні черепно-лицьові дисморфії – доліхоцефалія, вузьке чоло, мигдалеподібної форми розріз очних щілин, гіпертелоризм очних яблук, високе піднебіння, мікродонтія, дефекти емалі зубів, м'які вушні раковини за рахунок гіпоплазії хряща. Специфічні акромікрія, мезобрахіфалангія, кліно-

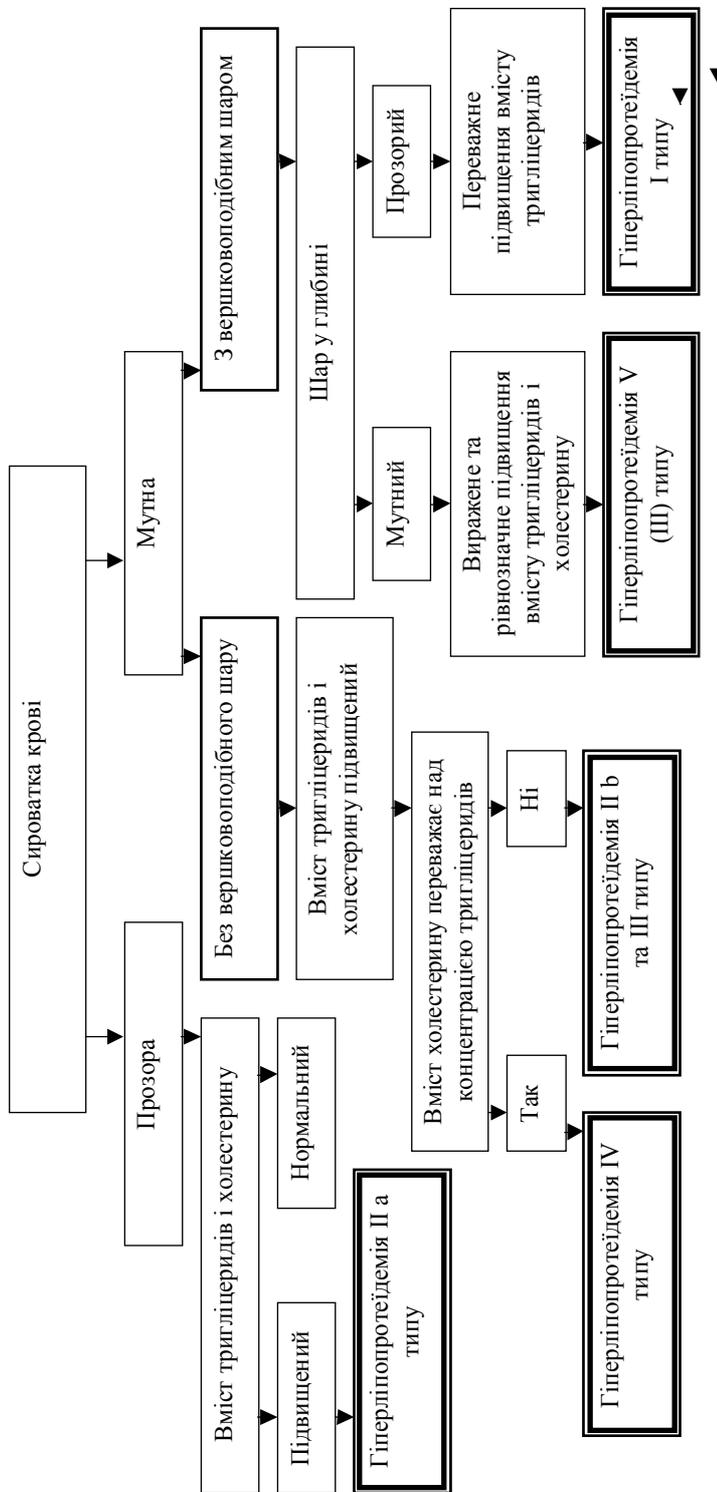


Схема 45. Біохімічний розподіл гіперліпопротеїдемії (Hanefeld, 1975, цит. за Ю.І. Барашевим, Ю.Є. Вельтищевим, 1978).

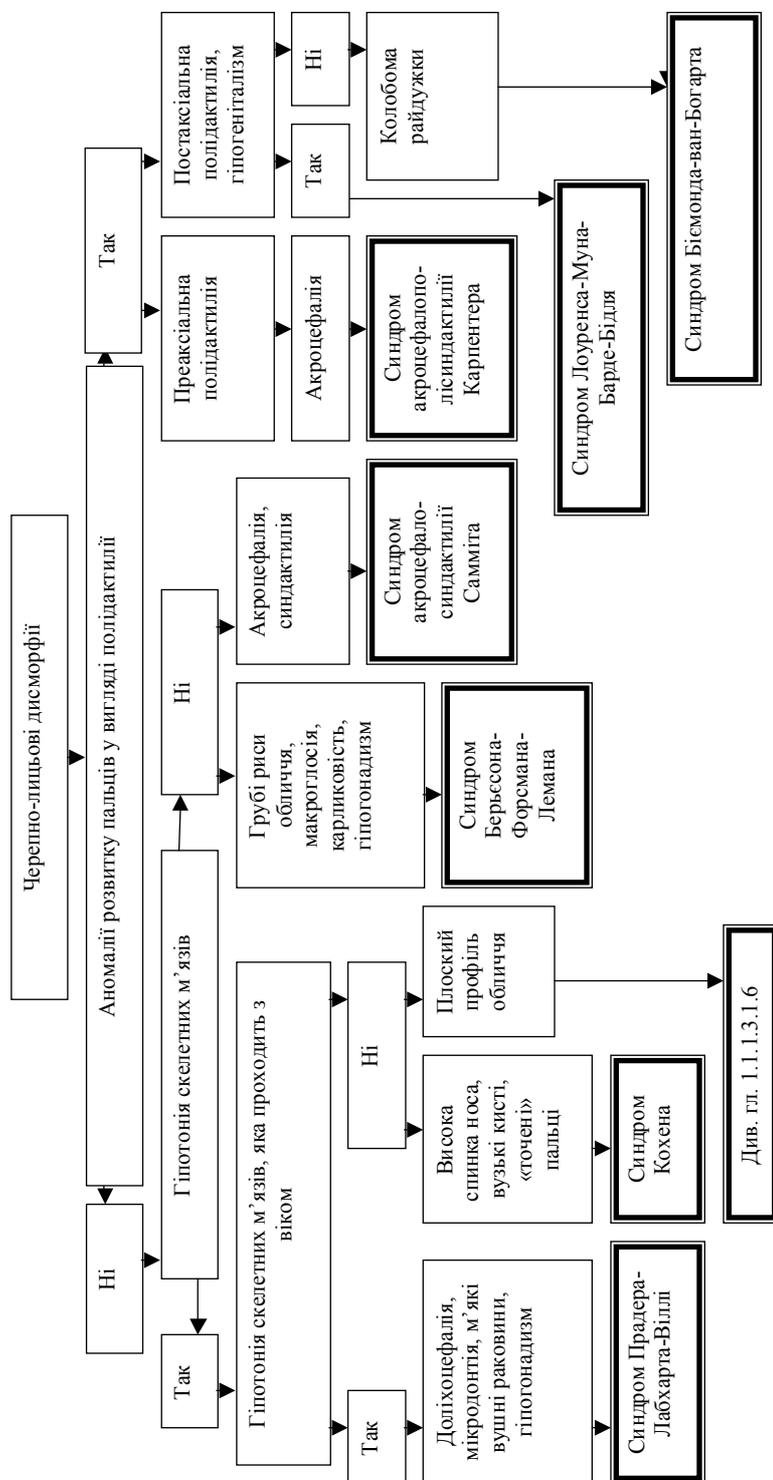


Схема 46. Алгоритм диференціальної діагностики при поєднанні ожиріння з множинними аномаліями (вадами) розвитку.

дактилія, синдактилія пальців стоп. Часто зустрічаються аномалії пігментного обміну – світле волосся і шкіра. Характерна фоточутливість шкіри. М'язова гіпотонія розвивається вже у внутрішньоутробний період, яка проявляється слабим ворухінням плода, неповним закриттям сфінктерів, що зумовлює домішку меконію в навколоплідних водах. Після народження дитина практично не здійснює активних рухів. Надалі м'язова гіпотонія зменшується. На 5–6 році виникають гіпоглікемічні стани і до пубертатного періоду можливий розвиток інсуліннезалежного цукрового діабету. Відмічається відставання психомоторного розвитку і гіпогонадотропний гіпогонадизм (С.Г. Мариничева, В.И. Гаврилов, 1988; В.М. Воинова и соавт., 1990; Л.З. Казанцева и соавт., 1999; L.R. Greenswag, 1987; M.G. Buther, 1989; D. Chitayat et al., 1989; R.H. Wharton, M.J. Bresnan, 1990). Майже у половини хворих із синдромом Прадера-Лабхарта-Віллі виявляються мікрodelеції довгого плеча хромосоми 15, але не дистальніше q11-12 (C.N. Fear et al., 1985; R. Greenswag, 1987; S. Autio et al., 1988). Однак наявність мікрodelецій не є достатнім для верифікації діагнозу (J. Jones, N.C. Nevin, 1988).

При синдромі Кохена черепно-лицьовий дисморфізм на відміну від синдрому Прадера-Лабхарта-Віллі має інший характер. Виявляються антимонголоїдний розріз очних щілин, густі брови, висока спинка носа, короткий фільтр, неповне змикання щелеп, порушення росту зубів, різці, що виступають. Патогномонічне ураження органу зору у вигляді мікрофтальму, колобоми райдужної оболонки, міопії. У хворих відмічаються вузькі кисті і стопи з "виточеними" пальцями, короткі метакарпальні і метатарзальні кістки. Синдром зв'язаний з автосомно-рецесивним геном (P. Ferri et al., 1982; T. de Toni et al., 1982; P. Doyard, J.F. Mattei, 1983; R. Norio et al., 1984; R. Pizzo et al., 1987).

М'язова гіпотонія й ожиріння можуть спостерігатися також при хворобі Дауна (гл. 1.1.1.3.1.6.).

Карликовість, грубі риси обличчя за рахунок набрякості підшкірної жирової клітковини, вузькі очні щілини, енофтальм, макроглюсія, великі вушні раковини, виражене ожиріння з переважним відкладанням жиру в ділянці молочних залоз і стегон, Х-подібне скривлення нижніх кінцівок, глибока розумова відсталість, епілепсія, гіпогонадизм – специфічний симптомокомплекс синдрому Бер'єсона-Форсмана-Лемана. Припускають, що тип спадкування синдрому – рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою, і (або) домінантний, зчеплений з Х-хромосомою (А.М. Дегеймаєкер et al., 1986).

Краніостеноз, що формує акроцефалію, полісиндактилія та ожиріння дозволяють відрізнити хворих з акроцефалосиндактилією Самміта. Тип спадкування – автосомно-рецесивний (Г.И. Лазюк и соавт., 1979).

Ожиріння і полідактилія є патогномонічним поєднанням для синдромів акроцефалополісиндактилії Карпентера, Лоуренса-Муна і Барде-Бідля, Біємонда-ван-Богарта.

Для синдрому акроцефалополісиндактилії Карпентера обов'язковою ознакою є дискранія у вигляді поєднання акроцефалії з тригоноцефалією. Обличчя у хворих має трикутну форму, характерні черепно-лицьові дисморфії у вигляді антимонголоїдного розрізу очних щілин, телеканта, епіканта, запалого перенісся, мікрогенії. На відміну від синдрому Самміта для акроцефалополісиндактилії Карпентера характерні преаксіальна полідактилія стоп, часткова синдактилія III–IV пальців кистей, брахідактилія та олігофренія.

Тип спадкування синдрому Карпентера – автосомно-рецесивний (Г.И. Лазюк и соавт., 1979; R.A. Pfeiffer et al., 1977).

Синдроми Лоуренса-Муна і Барде-Бідля, Біємонда-ван-Богарта мають прогресивний перебіг, внаслідок чого остаточна діагностика цих синдромів можлива в дошкільному і більш старшому віці. Розвиток ожиріння на 1-му році життя у дітей із постаксіальною полідактилією стоп є досить інформативним раннім критерієм для попередньої діагностики.

Синдром Біємонда-ван-Богарта відрізняється наявністю у хворих гіпофізарного нанізму, колобоми райдужки (Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев, 1978).

При синдромах Лоуренса-Муна і Барде-Бідля до 4-5-літнього віку розвивається зниження зору, спричинене пігментною дегенерацією сітківки або дрібноточковою ретинопатією, макулярною дегенерацією, аніридією, спостерігаються відставання розумового розвитку, гіпогеніталізм.

Деякі автори вважають, що синдроми Біємонда-ван-Богарта і Альстрема-Хальгрена-Есандера є варіантами синдромів Лоуренса-Муна і Барде-Бідля. Тип спадкування синдромів Лоуренса-Муна і Барде-Бідля – автосомно-рецесивний. Синдром Біємонда-ван-Богарта успадковується за автосомно-рецесивним і, можливо, автосомно-домінантним типами (В.М. Пахомова, 1979; В.М. Воинова и соавт., 1990; A. Cantani et al., 1985; P.G. Mc Donough, C.S. Galle, 1986). При діагностиці даних синдромів необхідно враховувати широкий поліморфізм клінічних проявів – від повного симптомокомплексу до прояву тільки одного кардинального симптому.

4.2. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЛОКАЛІЗОВАНИХ ФОРМАХ ОЖИРІННЯ

Локальне відкладання жиру характерне для ліпом. Множинні ліпоми спостерігаються при дифузному дитячому ліпоматозі і синдромі Роша-Лері.

Дифузний дитячий ліпоматоз відрізняється переважним розміщенням ліпом в ділянці передпліч і стегон, часто в поєднанні з гіпертрофією м'язів уражених кінцівок, а при синдромі Роша-Лері жирові вузли розташовуються в ділянці сосків молочної залози і колінних суглобів. Синдром Роша-

Лері в більшості випадків виявляється спорадично і, можливо, успадковується за автосомно-домінантним типом. Дифузний дитячий ліпоматоз виявляється спорадично (M. Sekso et al., 1977).

Локалізоване відкладання жиру може спостерігатися також при хворобі Деркума, синдромі Маделунга (гл. 4.3).

4.3. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ПОЄДНАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО І ЛОКАЛІЗОВАНОГО ОЖИРІННЯ

Локалізоване відкладання жиру, що виникає на тлі загального ожиріння, є типовим проявом хвороби Деркума і синдрому Маделунга. Жирові вузли при хворобі Деркума на відміну від синдрому Маделунга, мають щільну консистенцію, чітко відмежовані і болючі при пальпації. Найбільш типові місця локалізації – ділянка грудної клітки, живота, внутрішньої поверхні стегна (И.А. Шапов, 1976; Л.Н. Данилов, 1978; В.В. Пироженко, Н.Г. Демирташева, 1978; И.Б. Хавин, 1986). У хворих із синдромом Маделунга локалізоване надлишкове відкладання жиру починається в ділянці задньої поверхні шиї, поступово поширюється у надключичні ямки і організує кільцеподібну ліпому (Б.А. Бакиев и соавт., 1988). Синдроми Деркума і Маделунга успадковуються за автосомно-домінантним типом і можуть виявлятися спорадично.

ЧАСТИНА II

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
СИНДРОМІВ ПОРУШЕННЯ
СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ**

Глава 5

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ГЕРМАФРОДИТИЗМУ

Гермафродитизм – синдром порушення статевого диференціювання організму, що клінічно виявляється бісексуальною будовою статевих органів.

Розрізняють справжній, несправжній чоловічий і несправжній жіночий гермафродитизм.

Справжній гермафродитизм характеризується одночасною наявністю в організмі оваріальної і тестикулярної тканин, несправжній чоловічий – чоловічою генетичною статтю при фемінізації зовнішніх статевих органів, несправжній жіночий – жіночою генетичною статтю при маскулінізації зовнішніх статевих органів (Е.А. Беникова і соавт., 1993).

У зв'язку з відсутністю залежності особливостей бісексуальної будови статевих органів від нозологічної приналежності в диференціальній діагностиці гермафродитизму особливе місце займають екстрагенітальні ознаки захворювання і дані інструментально-лабораторних методів дослідження (Р. Saenger, 1984).

При диференціальній діагностиці синдрому гермафродитизму найбільш доцільним першим діагностичним дослідженням вважають визначення вмісту Х і Y статевого хроматину в ядрах клітин букального епітелію (схема 47); (Э.П. Касаткина, 1979; И.В. Голубева, Э.С. Кузнецова, 1985).

Відсутність тілець Барра в ядрах клітин є характерною ознакою синдромів Yp-, Шерешевського-Тернера, несправжнього чоловічого гермафродитизму I типу, синдромів неповної маскулінізації. При синдромі Шерешевського-Тернера також відсутні грудочки F-хроматину, а при синдромі Yp- виявляється зменшення їхніх розмірів. Верифікація діагнозів синдромів Yp- і Шерешевського-Тернера ґрунтується на результатах дослідження каріотипу хворого (Е.Ф. Давиденкова і соавт., 1973; A.R. Mathews, I.S. Verma, 1982; S. Rummee et al., 1987).

Описання фенотипових проявів синдрому Шерешевського-Тернера представлено у гл. 1.1.1.3.3.4.

На думку О.А. Беникової і О.М. Сільванської (1986), для несправжнього чоловічого гермафродитизму характерна висока частота дерматогліфічних змін – вертикальної спрямованості головних долонних ліній А і В, збільшення гребеневого a-b рахунку, наявності складних візерунків в ділянці тенара. Диференціальна діагностика синдрому несправжнього чоловічого гермафродитизму залежить від наявності у хворого похідних парамезонефральних (мюллерових) проток – матки і маткових труб, і стану надниркових залоз. Відсутність похідних парамезонефральних проток є патогномонічним для адреногенітального синдрому (природженої дисфункції кори надниркових залоз), неповної тестикулярної фемінізації, гонадотропінрезис-

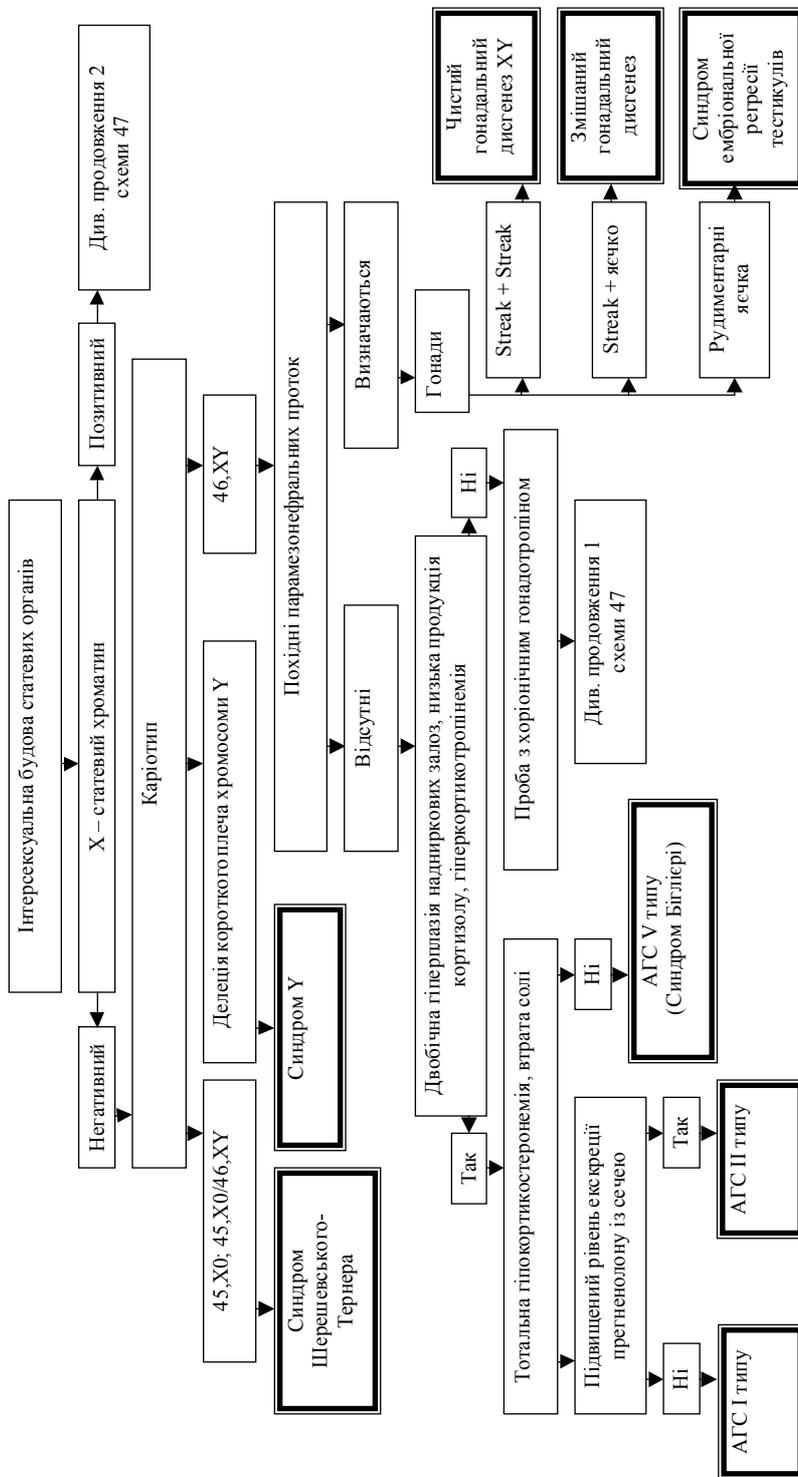
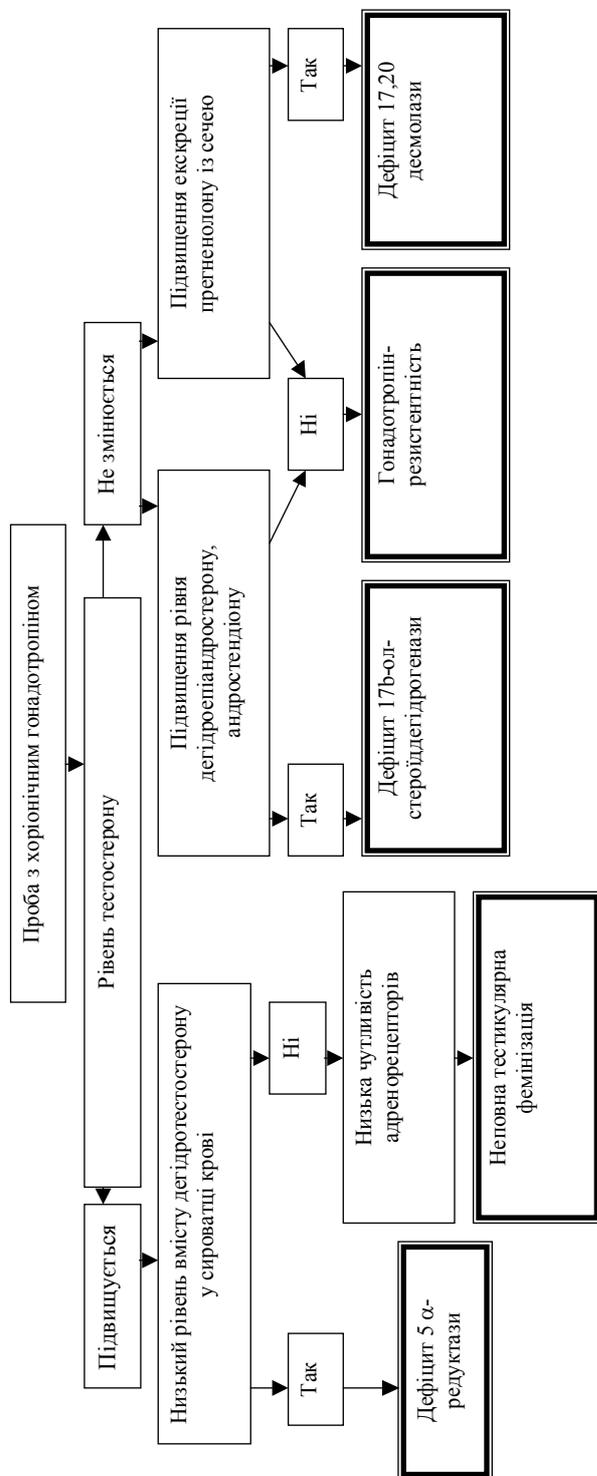
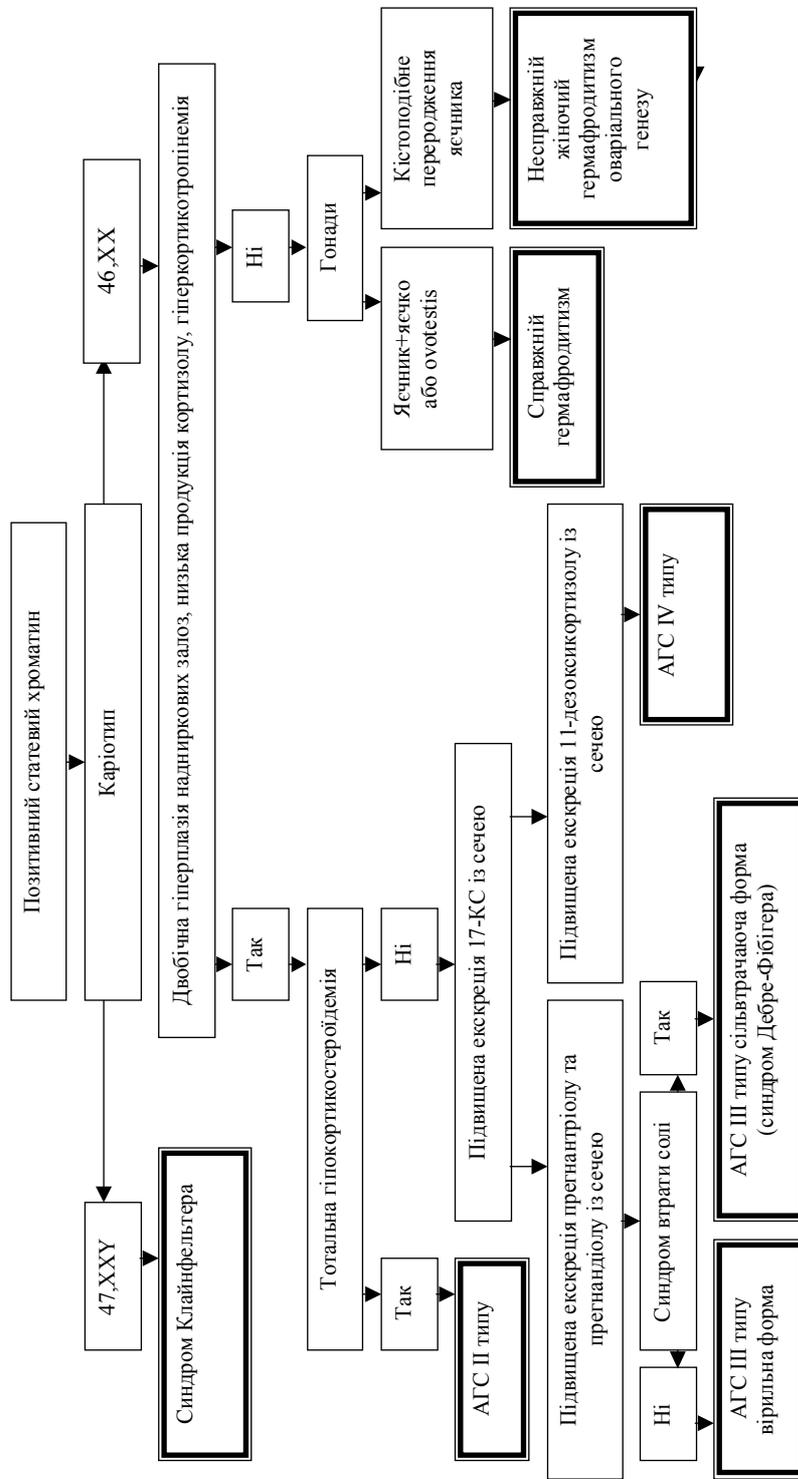


Схема 47. Алгоритм диференціальної діагностики станів, які супроводжуються синдромом гермафродитизму.

Продовження 1 схеми 47.





тентності, дефіцитів 5-а-редуктази, 17,20-десмолази, 17- β -ол-стероїддегідрогенази.

Двостороння гіперплазія надниркових залоз, розпізнавання якої досягається за допомогою методів візуалізації останніх, дозволяє відрізнити хворих з адреногенітальним синдромом. Клінічно адреногенітальний синдром характеризується проявами периферичного гіпокортицизму. У хворих виявляються млявість, адинамія, схильність до брадикардії, зниження артеріального тиску, гіперпігментація ареол молочних залоз, мошонкоподібних статевих губ, шкіри в ділянці білої лінії живота. Діагностичними критеріями адреногенітального синдрому є двостороння гіперплазія кори надниркових залоз, поєднання високої концентрації кортикотропіну з низьким рівнем вмісту кортизолу в сироватці крові, чутливість продукції кортикотропіну до дії дексаметазону. Адреногенітальний синдром зв'язаний з автосомно-рецесивним геном.

Бісексуальна будова статевих органів, сформована у хворих з несправжнім чоловічим гермафродитизмом у внутрішньоутробний період, є характерним для адреногенітального синдрому I типу, зумовленого дефіцитом 20-22 десмолази, II типу, в основі якого лежить недостатність 3- β -ол-стероїддегідрогенази, і V типу, пов'язаного з дефіцитом 17-а-гідроксилази.

Адреногенітальний синдром I і II типів клінічно відрізняється від V типу ознаками тотального гіпокортицизму. Найбільш значущими клінічними проявами адреногенітального синдрому I і II типів є синдром втрати солі, що проявляється з перших годин або днів життя дитини виникненням блювання і розвитком соледефіцитного ексікозу. При даних типах адреногенітального синдрому відмічається зниження продукції всіх кортикостероїдів. Основним клініко-лабораторним критерієм, що дозволяє розмежувати дефіцити 3- β -ол-стероїддегідрогенази і 20-22 десмолази, може служити рівень екскреції прегненолону і дегідроепіандростерону із сечею. При адреногенітальному синдромі II типу на відміну від I типу виявляється збільшена екскреція прегненолону і дегідроепіандростерону із сечею (Е.А. Беникова і соавт., 1993; К. Frank-Paue et al., 1989; К. Nahoul et al., 1989).

Відсутність ознак втрати солі характерна для синдрому Біглієрі, що є одним із варіантів адреногенітального синдрому V типу. На відміну від адреногенітального синдрому I і II типів при дефіциті 17-а-гідроксилази спостерігаються нечутливий до солі метаболічний алкалоз, гіпокаліємія, гіпореніємія, високий рівень вмісту прогестерону, низька концентрація альдостерону в поєднанні з підвищеним вмістом його попередників у сироватці крові – 11-дезоксикортикостерону, кортикостерону, 18-оксикортикостерону. Синдром Біглієрі супроводжується поступовим розвитком артеріальної гіпертензії (Э.П. Касаткина, 1992).

Для диференціальної діагностики станів, що характеризуються відсутністю похідних парамезонефральних проток і гіперплазії наднир-

кових залоз, використовують пробу з хоріонічним гонадотропіном. Підвищення вмісту тестостерону в сироватці крові після введення хоріонічного гонадотропіну спостерігається при неповній тестикулярній фемінізації і дефіциті 5-а-редуктази. Патогномонічною ознакою неповної тестикулярної фемінізації є низька чутливість андрогенних рецепторів, підтвердженням якої вважають негативний результат аплікаційної проби з тестостероном і низький рівень зв'язування андрогенів фібробластами. З огляду на те, що такі форми несправжнього чоловічого гермафродитизму, як синдроми Рейфенштейна, Жілберта-Дрейфуса, Роузвотера, в основі яких також лежить андрогенрезистентність, але менш виражена, ніж при неповній тестикулярній фемінізації, характеризуються поєднанням гіпергонадотропного гіпогонадізму, гінекомастії і гіпоспадії без бісексуальної будови зовнішніх статевих органів. Диференціальна діагностика даних станів розглянута в гл. 9.

Діагностичним критерієм недостатності 5-а-редуктази є порушення співвідношення вмістів тестостерону і дегідротестостерону в сироватці крові, зумовлене низьким рівнем концентрації дегідротестостерону при збереженому рівні тестостерону.

Тип спадкування неповної тестикулярної фемінізації – рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою; дефіциту 5-а-редуктази – автосомно-рецесивний, обмежений чоловічою статтю (М.А. Жуковский, 1982; Н.П. Веропотвелян и соавт., 1990; G.D. Berkovitz et al., 1984; P. Bosze et al., 1987).

Відсутність підвищення рівня тестостерону в сироватці крові після стимуляції хоріонічним гонадотропіном характерна для синдрому гонадотропінрезистентності і дефіцитів 17,20-десмолази, 17- β -ол-стероїддегідрогенази. У хворих із синдромом гонадотропінрезистентності після введення хоріонічного гонадотропіну не відбувається будь-яких змін вмісту в сироватці крові і рівня екскреції із сечею тестостерону і його попередників.

При дослідженні біоптату яєчок даних хворих виявляють малодиференційовані клітини Лейдіга, толерантні до дії лютропіну. При дефіциті 17- β -ол-стероїддегідрогенази виявляються підвищені рівні базального і стимульованого хоріонічним гонадотропіном вмісту дегідроепіандростерону і D-4-андростендіону в сироватці крові, а при дефіциті 17,20-десмолази відзначається збільшення екскреції прегненолону із сечею на тлі низьких базальної і стимульованої хоріонічним гонадотропіном концентрацій дегідроепіандростерону і D-4-андростендіону.

Діагностично значущою ознакою дефіциту 17,20-десмолази вважають підвищення вмісту кортизолу в сироватці крові після введення кортикотропіну. Тип спадкування представлених синдромів – автосомно-рецесивний, обмежений чоловічою статтю (И.В. Голубева, 1980; М.А. Жуковский и соавт., 1989; Э.П. Касаткина, 1992; F.R. Kaufman et al., 1983; H.J. Dean et al., 1984; G. Kohn et al., 1985).

Наявність похідних парамезонефральних проток характерна для “чистого” гонадального дисгенезу ХУ, змішаного гонадального дисгенезу, синдрому ембріональної регресії тестикулів.

“Чистий” гонадальний дисгенез ХУ клінічно характеризується, як правило, високим зростом, відсутністю множинних аномалій розвитку. Фенотип хворих зі змішаним гонадальним дисгенезом схожий із синдромом Шерешевського-Тернера. Остаточний діагноз даних захворювань встановлюється на підставі гістологічного дослідження виявлених гонад.

Для “чистого” гонадального дисгенезу ХУ характерна наявність тяжеподібних гонад (streak-gonad), для змішаного гонадального дисгенезу – поєднання яєчка і streak гонади, для синдрому ембріональної регресії тестикулів – двох рудиментарних яєчок.

Типи спадкування “чистого” гонадального дисгенезу ХУ – рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою, автосомно-рецесивний; змішаного гонадального дисгенезу – автосомно-рецесивний; синдрому ембріональної регресії тестикулів – автосомно-рецесивний, обмежений статтю. Дані синдроми несправжнього чоловічого гермафродитизму також характеризуються спорадичним проявом (М.А. Жуковский и соавт., 1989; Э.П. Касаткина, 1992).

Поєднання гонадального дисгенезу ХУ з кампомелією є діагностичною ознакою кампомелічної дисплазії (гл. 1.2.2.1.3).

Несправжній чоловічий гермафродитизм може бути одним із проявів деяких синдромів. Так, поєднання несправжнього чоловічого гермафродитизму з пухлиною Вільямса, гонадобластомою, аніридією свідчить про синдром WAGR (синдром Дреша). Вважають, що захворювання зв'язане з інтерстиціальною делецією короткого плеча хромосоми 11 р13 регіону (Е.А. Беникова и соавт., 1993; G.D. Berkovitz et al., 1984).

Несправжній чоловічий гермафродитизм також характерний для синдромів Цельвегера (гл. 1.1.1.3.1.6), Рассела-Сільвера (гл. 1.1.1.3.1.7), летальної акродисгенітальної карликовості (гл. 1.1.1.3.1.9), Меккеля (гл. 1.1.1.3.2.1), Блума (гл. 1.1.1.3.3.3), підколінного птеригіуму, LEOPARD (гл. 1.1.1.3.3.4), Аарскога (гл. 1.1.2.2.1.1.1), Салдіно-Нунан (гл. 1.2.2.1.2), Відеманна-Беквіта (гл. 2.1.1).

Позитивний показник Х статевого хроматину відзначається при синдромі Клайнфельтера, справжньому і несправжньому жіночому гермафродитизмі.

Дослідження каріотипу дозволяє вірогідно діагностувати синдром Клайнфельтера (47, ХХУ) й інші аномалії статевих хромосом (48, ХХХУ; 48, ХХУУ; 49, ХХХХУ; 49, ХХХУУ); (В. Блунк, 1981; А. R. Mathews, I. C. Verma, 1982).

Наявність двосторонньої гіперплазії надниркових залоз допомагає відрізнити хворих з адреногенітальним синдромом. Виражені прояви тотального гіпокортицизму дозволяють клінічно припустити наявність адреногенітального синдрому II типу (див. вище). Висока екскреція 17-КС із се-

чею у хворих із двосторонньою гіперплазією кори надниркових залоз і несправжнім жіночим гермафродитизмом характерна для адреногенітального синдрому III і IV типів. Адреногенітальний синдром III типу зумовлений дефіцитом 21-а-гідроксилази, IV типу – дефіцитом 11- β -гідроксилази.

Наявність синдрому втрати солі дозволяє клінічно відрізнити солетвораючу форму адреногенітального синдрому III типу (синдром Дебре-Фібгера, повний дефіцит 21-а-гідроксилази) від його вірильної форми й адреногенітального синдрому IV типу. Для даних типів адреногенітального синдрому патогномонічна гіперандрогенемія. Адреногенітальний синдром III типу характеризується підвищеним вмістом у сироватці крові і високою екскрецією прегнандіолу і прегнантріолу із сечею. Діагностично важливою ознакою дефіциту 21-а-гідроксилази вважають високу концентрацію 17-ол-прогестерону в сироватці крові і (або) підвищення її рівня у відповідь на стимуляцію кортикотропіном.

Солетвораюча форма адреногенітального синдрому III типу на відміну від його вірильної форми характеризується гіпонатріємією, гіпохлоремією і гіпоальдостеронемією.

Рання форма адреногенітального синдрому IV типу (синдром Еберлейна-Бонджованні) відрізняється від III типу підвищеним вмістом 11-дезоксикортикостерону і 11- дезоксикортизолу в сироватці крові, високою екскрецією 17-ОКС переважно за рахунок похідних 11- дезоксикортизолу.

Виділяють ранню повну і неповну форми адреногенітального синдрому IV типу. Кардинальними відмінностями ранньої повної від ранньої неповної форми є гіпоальдостеронемія і гіпоренінемія. У хворих ранньою повною формою адреногенітального синдрому IV типу після 3 – 6 років спостерігається поступовий розвиток артеріальної гіпертензії (Э.С. Кузнецова, 1989; Э.П. Касаткина, 1992; Е.А. Беникова и соавт., 1993; U. Huziker et al., 1986; M. Zachman, 1986; A. Rosler et al., 1988; L. Gargantini et al., 1989; H.G. Dorr et al., 1990).

Для диференціальної діагностики справжнього й інших форм несправжнього гермафродитизму пропонують використовувати пробу з одночасним введенням хоріонічного і мезопаузного гонадотропінів. Одночасне введення останніх при несправжньому жіночому гермафродитизмі сприяє переважному підвищенню рівня естрогенів, а при справжньому – рівноцінному збільшенню вмісту тестостерону і естрогенів у сироватці крові. Однак дана проба буває не завжди інформативною.

Непрямими ознаками справжнього гермафродитизму вважають спільне виявлення тілець Барра і F-хроматину, асиметрію будови статевих шляхів і деякі дерматогліфічні ознаки: зниження загального гребеневого і a-b рахунку (Е. А. Беникова и соавт., 1993).

При несправжньому жіночому гермафродитизмі спостерігають наявність ульнарних петель в ділянці гіпотенара, подвійних петель на подушечках

пальців, дистальну спрямованість головної лінії А. Кістозне переродження яєчника, визначене ультразвуковим скануванням або при лапароскопії, є характерною ознакою несправжнього жіночого гермафродитизму оваріального генезу. Спільне існування яєчника і яєчка або наявність у хворого ovotestis є абсолютним доказом справжнього гермафродитизму (Э.П. Касаткина, 1979; И.В. Голубева, 1980; Н.П. Куш, 1983; М.А. Жуковский и соавт., 1989; P.G. Sido et al., 1989). Несправжній жіночий гермафродитизм спостерігається при ряді спадкових синдромів, що відрізняються множинними аномаліями розвитку. Так, при синдромі Донохью відмічаються грубі риси обличчя (гл. 1.1.1.3.1.5.), підколінного птеригіуму – підколінний птеригіум (гл. 1.1.1.3.3.4.), Відеманна-Беквіта – макросомія і гіпоглікемія (гл. 2.1.1.), Берардінееллі – генералізована ліподистрофія (гл. 2.1.1.), Аппельта-Геркена-Ленца і Фрайзера – крипто-, мікрофтальм. Синдроми Аппельта-Геркена-Ленца і Фрайзера відрізняються один від одного особливостями черепно-лицьових дисморфій і аномалій кінцівок. При синдромі Аппельта-Геркена-Ленца виявляються оксифефалія, екзофтальм, тетрафокомелія; при синдромі Фрайзера – високе чоло з випуклими лобними буграми, трикутна форма обличчя, короткий ніс, мікростомія, мікрогенія, синдактилія II-III, II-V пальців стоп, II-IV пальців кистей. Тип спадкування даних синдромів – автосомно-рецесивний (И.Р. Лазовскис, 1981; J. Burn, R.P. Marwood, 1982; M. Ramsing et al., 1990).

Інтерсексуальна будова зовнішніх статевих органів може спостерігатися у дівчаток, народжених жінками з вираженою вірилізацією, яка спричинена гормонпродуруючими пухлинами кори надниркових залоз, яєчників, тривалим прийманням прогестерону, сільбестролу та ін. (И.В. Голубева, Э.С. Кузнецова, 1985; Дж.П. Симпсон и соавт., 1985).

При неможливості ідентифікувати інтерсексуальний стан обмежуються діагнозом гермафродитизму (несправжнього жіночого або чоловічого) неясного генезу.

Глава 6

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ПЕРЕДЧАСНОГО СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ

Передчасний статевий розвиток (ПСР) – синдром порушення статевого дозрівання, в основі якого лежить абсолютний або відносний надлишок статевих гормонів, що клінічно характеризується ранньою (у дівчаток раніше 8, у хлопчиків раніше 10 років) появою вторинних статевих ознак.

Розрізняють ізо- і гетеросексуальне передчасне статеве дозрівання.

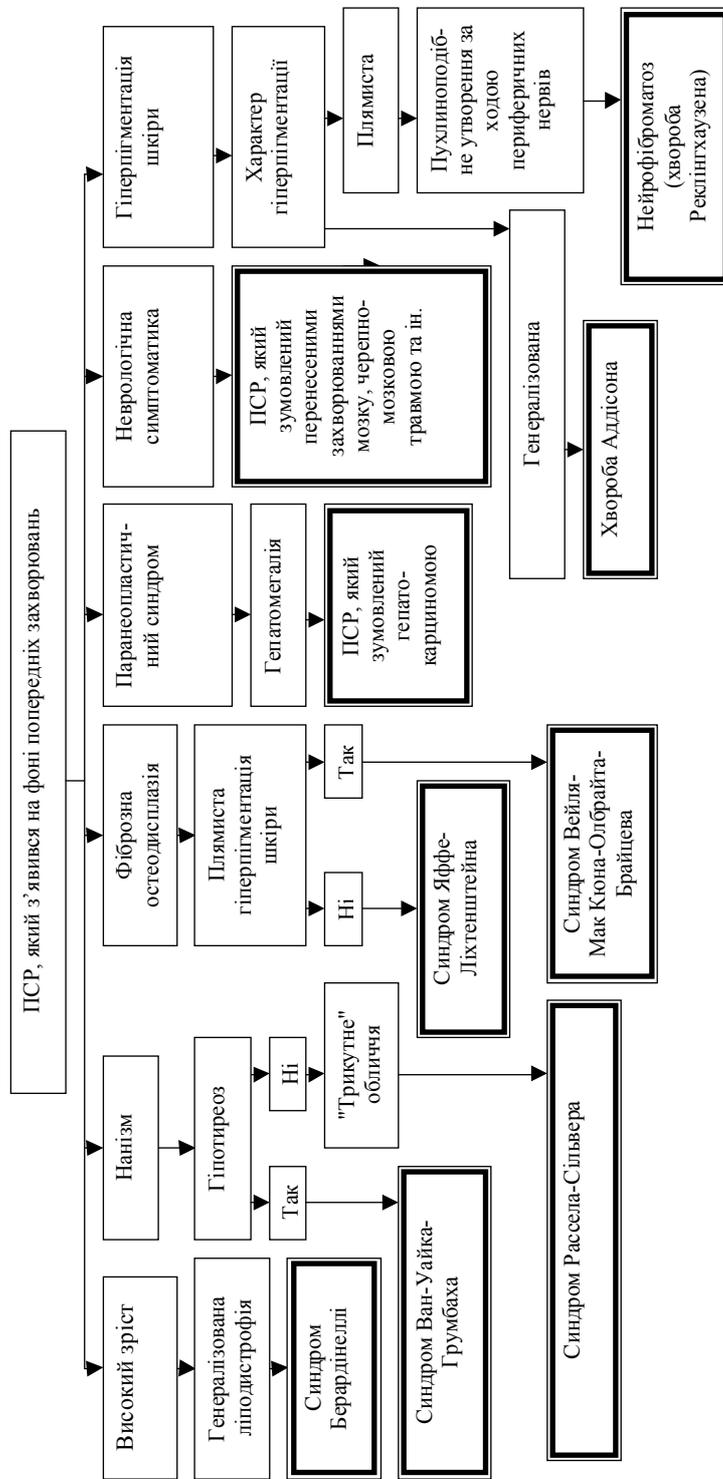
Диференціальна діагностика гетеросексуального статевого розвитку представлена в гл. 7 і 8.

Вважають, що ізосексуальний ПСР, у першу чергу, необхідно розглядати як ознаку ураження центральної нервової системи, навіть при відсутності клінічних проявів неврологічних розладів, і як показання для обстеження хворого з метою виключення об'ємного процесу головного мозку (схема 48); (Т.В. Семичева, 1983; Х.С. Садых-заде и соавт., 1987; О.Н. Савченко и соавт., 1988; M. Ciovirnache et al., 1989).

ПСР може бути зумовлений різними типами пухлин головного мозку – гормонпродукуючою пухлиною гіпоталамуса – гамартромою сірого горба, пінеабластою (пухлиною епіфіза), тератомою епіфіза, а також астроцитомою, гліомою, епідимомою, краніофарингіомою, що розташовуються в ділянці серединної випуклості, мамілярних тіл, дна третього шлуночка і сприяють зниженню потенціалу інгібуючого впливу гіпоталамуса на продукцію гонадоліберину.

Попередній висновок щодо гістологічного типу для деяких пухлин головного мозку, що зумовлюють розвиток ПСР, може бути зроблений на підставі клінічних проявів і даних лабораторного дослідження. Так, судомні пароксизми, відставання інтелектуального розвитку і висока продукція гонадотропінів характерні для гамартроми сірого горба; чотиригорбний синдром: парез зору, зінична арефлексія, зниження слуху – для пінеабластоми; підвищений вміст б-фетопротеїну – для тератоми епіфіза (R. Pomarede et al., 1984; E.A. Werder et al., 1984; F. Crosato, 1985; A.J. Lion et al., 1985; S. Vagnero et al., 1985; K.M. Prasanna Kumar et al., 1987).

Вірогідні докази відсутності об'ємних утворень головного мозку є показанням для дослідження стану кори надниркових залоз і гонад, патологія яких може спричинювати розвиток несправжнього ПСР. Однак розвиток справжнього ПСР пов'язаний не тільки з об'ємними порушеннями головного мозку. Ураження головного мозку в ділянці епіфіза, серединної випуклості, мамілярних тіл, дна III шлуночка поза залежністю від генезу – компресійного, пов'язаного з внутрішньою гідроцефалією, запального, травматичного – може зумовлювати розвиток справжнього ПСР (P.W. Shaul,



R.B. Fowbin, 1985; R. Braunes et al., 1987; A. Orther et al., 1987; J.J. Sockalosky et al., 1987).

Відсутність попередніх або фонових захворювань при справжньому ПСР може служити підставою щодо припущення про передчасний статевий розвиток, що успадковується за автосомно-рецесивним і рецесивним, зчепленим з X-хромосомою, типами, або про передчасне статеве дозрівання ідіопатичного генезу.

Для підтвердження справжнього ПСР рекомендують проведення проби з люліберином. При справжньому ПСР після введення люліберину відбувається вірогідне збільшення концентрації лютропіну при збереженні базального рівня або помірному підвищенні вмісту фолітропіну в сироватці крові (Т.В. Семичева, 1983; М.А. Жуковский и соавт., 1989).

Процедура диференціальної діагностики станів, що супроводжуються виникненням несправжнього ПСР, залежить від статі пацієнта.

Однією з важливих диференціально-діагностичних ознак при несправжньому ПСР у хлопчиків є розміри і симетричність яєчок. Збільшення одного яєчка, що має неоднорідну консистенцію і болючість при пальпації, може свідчити про гормонпродукуючу пухлину (сертоліому, лейдігому) яєчка.

Пухлину яєчка значних розмірів іноді необхідно диференціювати з водяною яєчка і пахвинно-калитковою грижею. При діафаноскопії водянка яєчка характеризується рожевим кольором із синюватим відтінком у нижній частині калитки, пухлина і грижа – непрозорі. Перкуторно над пухлиною визначається тупий звук, а над грижею – тимпанічний.

Патогномонічними ознаками пухлини яєчок є знижена секреція гонадотропінів, підвищена продукція андрогенів і відсутність її чутливості до впливу гонадотропінів. Парціальна гіперандрогенемія характерна для лейдігоми. Остаточний діагноз пухлини яєчка встановлюється на підставі даних цитогістологічного дослідження біоптату пухлинної тканини яєчка (Л.М. Скороход, О.Н. Савченко, 1984; Т.В. Семичева, 1982; M. Blanco-Garcia et al., 1983).

Диспропорційність розвитку зовнішніх статевих органів – зменшені в розмірах яєчка і збільшений статевий член – характерна для пухлин кори надниркових залоз і адреногенітального синдрому III і IV типів.

Клінічно адреногенітальний синдром відрізняється від пухлин кори надниркових залоз більш повільним розвитком передчасного статевого дозрівання, гіперпігментацією шкіри. Необхідність диференціальної діагностики даних захворювань підкреслює характерна для них підвищена екскреція 17-КС із сечею. З достатнім ступенем вірогідності це завдання вирішує дексаметазонова проба. Незалежність екскреції 17-КС із сечею від дії дексаметазону свідчить про пухлинний процес кори надниркової залози. Зниження рівня добової екскреції 17-КС із сечею після дексаметазонового навантаження відзначається при адреногенітальному синдромі. Збіг добо-

вих ритмів кортизолу і тестостерону заперечує наявність пухлини кори надниркової залози (Э.С. Кузнецова, 1989; И.Г. Дзенис и соавт., 1990; M. Zachmann, 1986).

Для остаточної діагностики проводять дослідження рівня продукції кортикотропіну, її чутливості до дії дексаметазону і стану надниркових залоз за допомогою методів візуалізації, серед яких найбільш інформативними вважають ультразвукове сканування, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, радіоізотопне сканування з йодованим холестеролом (М. А. Жуковский и соавт., 1984; F. L. Chan, Chr. Wang, 1989). Діагностичними критеріями адреногенітального синдрому є двостороння гіперплазія кори надниркових залоз, гіперкортикотропінемія, чутлива до дії дексаметазону, і низька продукція глюкокортикоїдів.

Андрогенпродукуючі пухлини кори надниркових залоз характеризуються однобічним локальним ураженням, відсутністю гіперкортикотропінемії. Необхідно враховувати, що у хворих з адреногенітальним синдромом нерідко відзначають розвиток пухлини кори надниркової залози (S. Jarasch et al., 1987).

Диференціальна діагностика типів адреногенітального синдрому представлена у гл. 5.

Несправжній ізосексуальний ПСР у хлопчиків може бути проявом синдромів передчасного статевого розвитку, обмеженого чоловічою статтю, і передчасного статевого розвитку зі спастичним парапарезом, котрі характеризуються ідіопатичною гіперплазією клітин Лейдіга і відсутністю відповідної реакції вмісту гонадотропінів на введення люліберину.

Синдром передчасного розвитку зі спастичним парапарезом відрізняється від синдрому передчасного статевого розвитку, обмеженого чоловічою статтю, наявністю у хворих затримки розумового розвитку і спастичного парапарезу.

Типи спадкування синдрому передчасного статевого розвитку, обмеженого чоловічою статтю, – автосомно-домінантний, обмежений чоловічою статтю і, можливо, зчеплений з Y-хромосомою. Синдром передчасного статевого розвитку зі спастичним парапарезом успадковується за автосомно-домінантним типом (Е. А. Беникова и соавт., 1993).

При проведенні у дівчаток диференціальної діагностики станів, що характеризуються несправжнім ПСР, рекомендують враховувати ступінь вираження естрогенізації. Значна естрогенізація (насичена пігментація ареол і розвинених сосків молочних залоз, ціанотичність слизової оболонки вульви, складчастість слизової оболонки вагіни, збільшення розмірів матки) і порушення послідовності експресії вторинних статевих ознак (випереджальна поява менархе) є високоінформативними діагностичними симптомами гормонпродукуючих пухлин яєчника, фемінізуючої пухлини кори надниркових залоз.

При справжньому ПСР у більшості дівчаток соски й ареоли молочних залоз розвинені і пігментовані недостатньо. Пухлини яєчника відрізняють-

ся відсутністю прискорення темпів росту в період появи вторинних статевих ознак і наявністю пухлиноподібного утворення в клубовій ділянці, що не завжди доступне пальпаторному визначенню.

Вирішальною діагностичною процедурою є топічне визначення пухлини. Ультразвукове сканування, комп'ютерна томографія надниркових залоз, яєчників, пневмопельвіографія, радіоізотопне сканування надниркових залоз з йодованим холестеролом і яєчників з ^{99m}Tc -пірофосфатом дозволяють вірогідно визначити локалізацію пухлинного процесу.

Хвильоподібний перебіг ПСР, що характеризується зміною появи вторинних статевих ознак поступовим регресом, є патогномонічною ознакою транзиторної форми ПСР, яка найчастіше зумовлена фолікулярними кістами яєчника (Т.М. Варламова и соавт., 1989; R. Stanhope, C.G. D. Brook, 1985; Ch. Taulier-Raybaud et al., 1986; J. Battin et al., 1987; Н.Е. Kulin, 1987; M. Pyzak et al., 1987; Н.Р. Schwarz, 1988; G. Sinnecker et al., 1989).

Неповні форми ПСР у дівчаток – телархе, менархе – можуть бути як самостійними проявами, так і першими ознаками повного ПСР. Ідіопатичну форму раннього менархе необхідно диференціювати зі стороннім тілом, гемангіомою піхви, геморагічними діатезами (М.Г. Мороз, 1987; A.W. Root, D.I. Shulman, 1986; A.K. C. Leung, 1989).

Ізольований ПСР, який не супроводжується підвищенням концентрації гонадотропінів і статевих гормонів у сироватці крові, являє собою самостійний синдром (М.Е. Wierman et al., 1985).

ПСР також може бути однією з ознак деяких спадкових синдромів: Рассела-Сільвера (гл. 1.1.1.3.1.7), Яффе-Ліхтенштейна, Вейля-Мак Кюна-Олбрайта-Брайцева (див. гл. 1.2.2.1.3), Берардінеллі, Менденхолла (гл. 2.1.1), супроводжувати гіпотиреоз – синдром Ван-Уайка-Грумбах – (гл. 1.1.2.2), гіпокортицизм (гл. 3.1.2.2.1).

Розвиток ПСР можливий при нейрофіброматозі Реклінгхаузена. Діагностичними ознаками нейрофіброматозу Реклінгхаузена вважають наявність не менше 5 вогнищ гіперпігментації кофейно-молочного кольору діаметром більш за 0,5 см, особливо з незвичайною локалізацією у пахвових западинах; нейрофібром, що розміщуються за ходом периферичних нервів; ураження черепно-лицьових нервів; розумової відсталості, яка не прогресує, феохромоцитомі. Тип спадкування – автосомно-домінантний з високою пенетрантністю (М.Б. Цукер, 1978).

При диференціальній діагностиці необхідно враховувати, що ПСР може бути зумовлений гепатобластою, гепатокарциною, тканина яких здатна продукувати пептиди, котрі мають виражену гонадотропну активність; тривалим застосуванням препаратів, що містять статеві гормони (М.А. Жуковский и соавт., 1989; Н.Б. Лебедев, И.В. Осокина, 1989).

Глава 7

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ВІРИЛІЗМУ

Вірилізм – синдром порушення статевого розвитку дівчаток, в основі якого лежить абсолютний або відносний надлишок чоловічих статевих гормонів, що клінічно виявляється маскулінізацією, дефемінізацією і гіперандроїдною дермопатією.

Маскулінізація характеризується формуванням чоловічої статури з вираженим розвитком скелетних м'язів, збільшенням клітора, майже до пенісоподібного, зниженням тембру голосу (барифонією), розвитком ларингомегалії.

Основними ознаками дефемінізації є порушення менструального циклу, зменшення розмірів молочних залоз, великих статевих губ. Гіперандроїдна дермопатія виявляється гірсутизмом, дифузною алопецією, жирною себореєю, простими вуграми, чутливими до антиандрогенної терапії. Гірсутизм на відміну від гіпертрихозу характеризується появою і збільшенням кількості стрижневого волосся в ділянці андрогензалежних зон шкіри – верхньої губи, щік, підборіддя, грудей, живота, попереку, спини, стегон. Особливостями гіперандроїдної алопеції вважають динаміку поширення патологічного процесу. Спочатку відмічається випадання волосся у скроневій ділянці, що у наступному поширюється на тім'яну ділянку голови.

Маскулінізація, дефемінізація і гіперандроїдна дермопатія не мають виражених нозологічних особливостей (В.В. Натаров и соавт., 1987; Д.Е. Шилин, 1992).

Для виключення несправжнього чоловічого гермафродитизму, зокрема, "чистого" гонадального дисгенезу XV, недостатності 17-кетостероїдредуктази й іноді неповної форми тестикулярної фемінізації, необхідне підтвердження генетичної жіночої статі дослідженням вмісту X статевого хроматину і у сумнівних випадках – каріотипу пацієнта (схема 49).

Вірилізація спостерігається у дівчаток з адреногенітальним синдромом, андрогенпродукуючими пухлинами кори надниркових залоз, яєчників, синдромом Штейна-Левенталя, стромальним текаматозом.

Рання, у допубертатний період, поява гетеросексуальних вторинних статевих ознак свідчить про адреногенітальний синдром III, IV типів або пухлинний (наднирковий, оваріальний) генез вірилізму.

Диференціальна діагностика адреногенітального синдрому та андрогенпродукуючих пухлин представлена в гл. 6.

Якісний склад 17- КС, що екскретуються із сечею, може бути одним із критеріїв попередньої топічної діагностики пухлини – збільшення екскреції 17- КС із сечею переважно за рахунок дегідроепіандростерону свідчить про вірилізуючу пухлину кори надниркових залоз, а переважно за рахунок андростендіону – про пухлину яєчника. Визначальним етапом у диференціації пухлин яєчника і кори надниркових залоз є візуалізація об'ємних утворень.

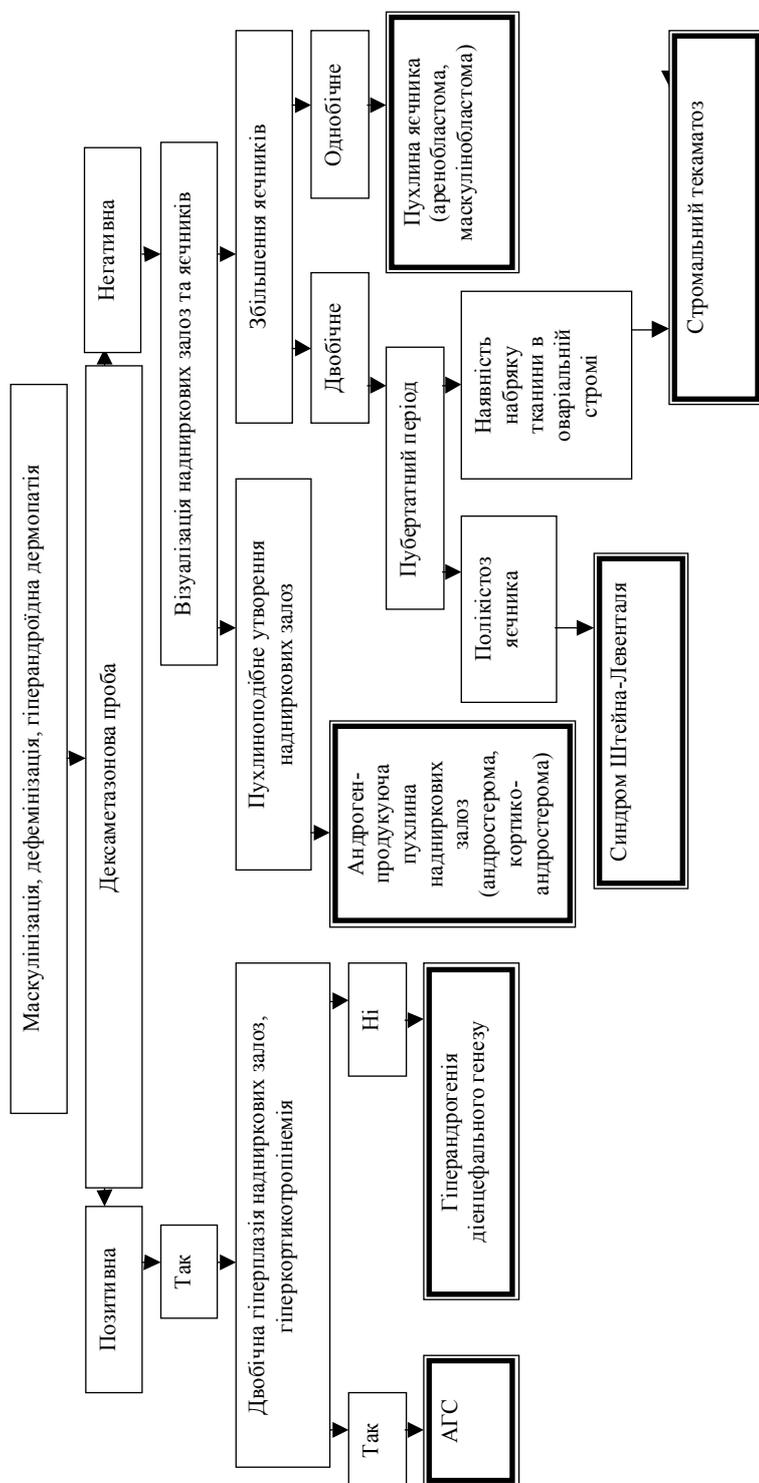


Схема 49. Алгоритм диференціальної діагностики станів, які супроводжуються синдромом вірилізму.

У діагностично складних випадках вирішальним діагностичним критерієм є градієнт концентрації андрогенів у венах надниркових залоз і яєчників (Н.В. Кобозева и соавт., 1981; Э.С. Кузнецова, М.Э. Бронштейн, 1984; М.А. Жуковский и соавт., 1989; Д.Е. Шилин, 1992).

Маніфестація синдрому вірилізму в пубертатний період може спостерігатися як при пубертатній формі адреногенітального синдрому, вірилізуючих пухлинах кори надниркових залоз, яєчників, так і при синдромі Штейна-Левенталя, стромальному текаматозі.

Для диференціації синдрому Штейна-Левенталя і стромального текаматозу від станів вірилізму пухлинного генезу рекомендують проведення візуалізації надниркових залоз, яєчників і функціональних проб з дексаметазоном і хоріонічним гонадотропіном.

На відміну від пухлини яєчника і кори надниркових залоз синдром Штейна-Левенталя і стромальний текаматоз характеризуються двостороннім збільшенням яєчників, незмінними розмірами надниркових залоз, зниженням концентрації тестостерону в сироватці крові на введення дексаметазону і підвищенням її рівня після стимуляції хоріонічним гонадотропіном.

При пухлинному генезі гіперандрогенії продукція тестостерону не залежить від дії дексаметазону і хоріонічного гонадотропіну. Стромальний текаматоз на відміну від синдрому Штейна-Левенталя характеризується більш вираженими проявами маскулінізації і гіперандроїдної дермопатії. Однак легка форма стромального текаматозу клінічно нерозрізнена із синдромом Штейна-Левенталя. Остаточний діагноз даних захворювань встановлюється на підставі результатів гістологічного дослідження біоптату яєчників. Для стромального текаматозу патогномонічна наявність тека тканини, для синдрому Штейна-Левенталя – безліч фіброзно і кістозно перероджених фолікулів (Н.В. Кобозева и соавт., 1981; В.В. Натаров и соавт., 1987; Т.В. Семичева и соавт., 1990; С. Flanders et al., 1987; G.S. Conway et al., 1989).

Гіперандрогенія також виявляється при гіперкортицизмі (гл. 4.1.4) і може зустрічатися при акромегалії (гл. 2.1.2).

Ізольований гірсутизм, без ознак маскулінізації і дефемінізації, може бути як однією з перших ознак вірилізму, так і проявом ідіопатичного або конституціонального гірсутизму. Ідіопатичний гірсутизм відрізняється від конституціональної форми останнього вираженим гіпертрихозом, що відмічається з перших років життя, підвищеним вмістом вільної форми тестостерону в сироватці крові, високою активністю 3-а-гідроксистероїддегідрогенази або 5-а-редуктази шкіри (P. Serafini et al., 1985; Ch. Sultan et al., 1987).

Гірсутизм характерний також для багатьох спадкових синдромів, в клінічній симптоматиці яких провідне місце займають множинні аномалії розвитку (гл. 1.1.1.3.3.3; 1.1.2.2.2.4).

Тривале застосування анаболічних, кортикостероїдних гормонів, кортикотропіну може сприяти проявові синдрому вірилізму.

Глава 8

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ГІНЕКОМАСТІЇ

Гінекомастія – синдром порушення статевого розвитку хлопчиків, в основі якого лежить гіперплазія молочних проток з утворенням часточок і (або) проліферація інтерлобулярної, перидукальної тканин, що клінічно виявляється збільшенням молочних залоз.

Збільшення молочних залоз може мати однобічний і двосторонній характер. При однобічній гінекомастії або при вузлуватій консистенції молочних залоз рекомендують раннє проведення мамографії, біопсії молочної залози для виключення пухлинного процесу (Н.Л. Куц и соавт., 1990).

Виділяють справжню і несправжню гінекомастію.

Несправжня гінекомастія зумовлена збільшенням маси підшкірної жирової клітковини в ділянці молочних залоз і, як правило, супроводжується ожирінням. Її відмінною рисою є відсутність тактильного відчуття “залозистої структури” при проведенні пальпації молочних залоз. Вірогідно розрізнити справжню і несправжню гінекомастію дозволяють результати мамографії.

Клінічними орієнтирами диференціально-діагностичного процесу станів, що супроводжуються справжньою гінекомастією, можуть служити темп статевого, фізичного розвитку, ступінь вираження естрогенізації, наявність молозивоподібних виділень з молочної залози і стан яєчок (схема 50).

Гінекомастія в поєднанні з передчасним статевим розвитком і (або) прискореним фізичним розвитком, “кістковим дозріванням” спостерігається при гормонпродукуючих пухлинах яєчок (сертоліомі, андробластомі, гл. 6) і фемінізуючій пухлині кори надниркових залоз (кортикоестромі).

Фемінізуюча пухлина кори надниркових залоз характеризується високим рівнем естрогенізації (вираженою гіперпігментацією розвинених сосків і ареол збільшених молочних залоз), підвищеною екскрецією естрогенів і 17-КС із сечею. Топічна діагностика пухлин проводиться за допомогою методів візуалізації (М.А. Жуковский и соавт., 1983; Н.К. Kley, 1984). Гінекомастія в поєднанні з підвищеною екскрецією 17-КС із сечею може виявлятися і при дефіциті 21-а-гідроксилази (I.A. Auchterlonie et al., 1985).

Поєднання гінекомастії і затримки статевого дозрівання спостерігається при станах, що супроводжуються гіпогонадізмом (гл. 9).

У хворих з молозивоподібними виділеннями зі збільшених молочних залоз, а також у всіх діагностично неясних випадках гінекомастії вважають за необхідне дослідження продукції пролактину. Висока концентрація пролактину (більше 200 нг/мл) у сироватці крові дозволяє з високим ступенем імовірності припускати, що гінекомастія зумовлена пролактинсекретуючою пухлиною гіпофіза. Однак гіперпролактинемія, але менш виражена може спостерігатися і при інших супраселлярних пухлинах головного мозку, зокрема, при краніофарингіомі, гліомі. Для верифікації діагнозу пролактиноми рекомендують використовувати функціональні проби з тироліберином і метоклопрамідом.

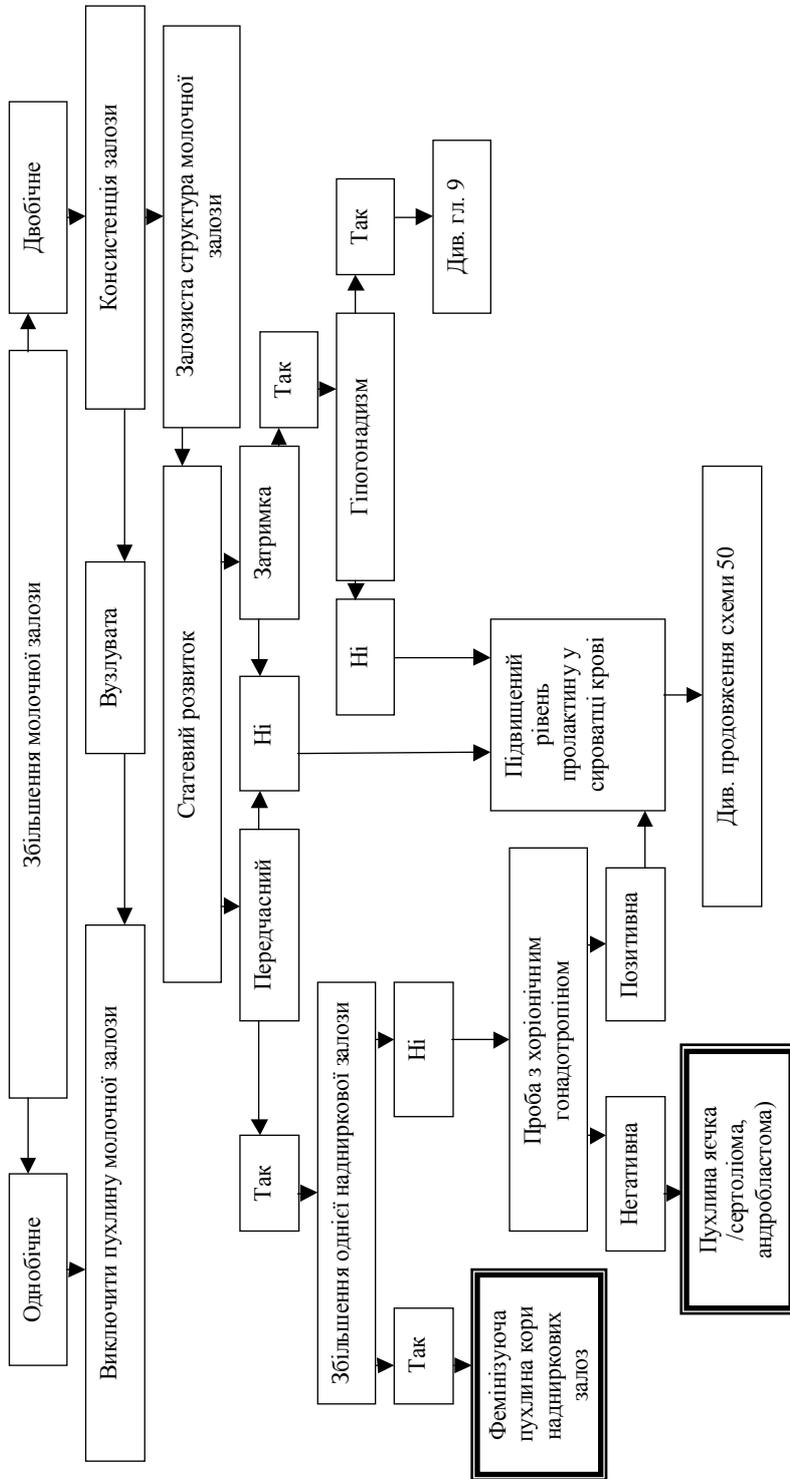
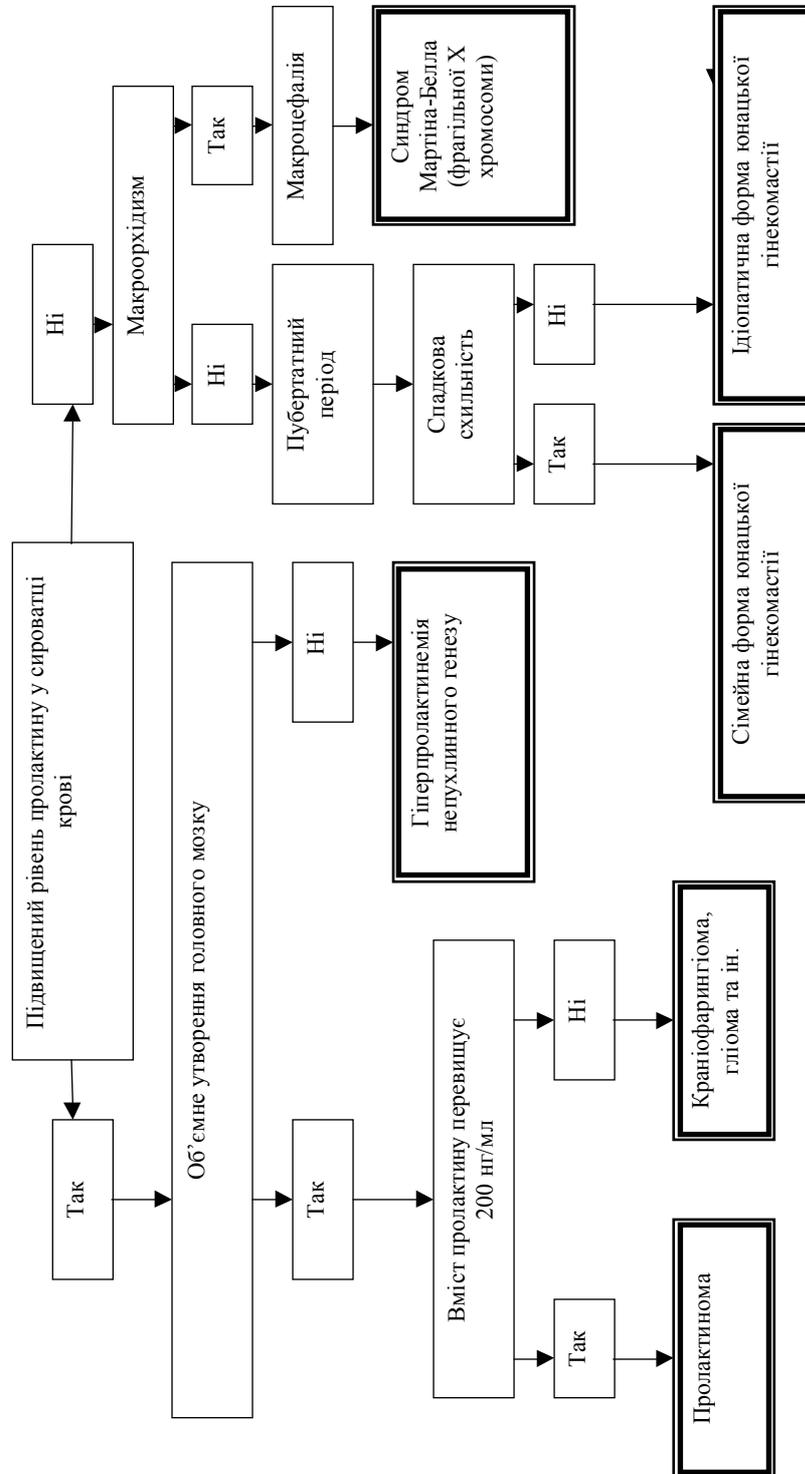


Схема 50. Алгоритм диференціальної діагностики станів, які супроводжуються гінекомастією.

Продовження схеми 50.



Гіперпролактинемія, що зумовлена продукцією гормону клітинами пухлинного утворення гіпофіза, резистентна до стимулюючої дії введених тироліберину і метоклопраміду на відміну від такої непухлинного генезу.

Досить надійними методами діагностики об'ємних процесів головного мозку є комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія.

Гіперсекреція пролактину може бути спричинена запальними, гранулематозними захворюваннями головного мозку, черепно-мозковими травмами, цирозом печінки, хронічною нирковою недостатністю, гіпотиреозом, тривалим застосуванням дофамінових, серотонінових антагоністів, адренергічних інгібіторів, психотропних препаратів, що впливають на метаболізм моноамінів, і деяких інших лікарських засобів (М.И. Балаболкин, 1989; Л.К. Дзеранова и соавт., 1992; G.A. Lcueille et al., 1984).

Гіперпролактинемія часто супроводжується порушеннями темпу статевого дозрівання.

Макроорхідизм у поєднанні з гінекомастією характерний для синдрому Мартіна-Белла (синдрому фрагільної хромосоми X).

У хворих із синдромом Мартіна-Белла спостерігаються мікроцефалія, прямокутне обличчя з випуклим чолом, тонкий ніс, гіперплазія нижньої щелепи, випнуті вухні раковини. Характерними проявами синдрому вважають електроенцефалографічні зміни, що свідчать про дисфункцію мезодіенцефальних структур мозку на тлі збереженого потиличного ритму. Остаточний діагноз встановлюється на підставі даних цитогенетичного дослідження (ламкість хромосоми Xq 28 ділянки). Тип спадкування синдрому – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (А.Г. Москвина, Н.К. Благосклонова, 1990; R. Nagerman et al., 1988).

Збільшення молочних залоз у пубертатний період у хлопчиків із пропорційною статурою, статевий і фізичний розвиток яких відповідає метричному вікові, найчастіше спостерігається при юнацькій гінекомастії конституціонального або ідіопатичного генезу. Збільшення молочних залоз при даній патології є гетерохронним, двостороннім проявом, що проходить. Зворотний розвиток збільшених молочних залоз спостерігається протягом 6–18 міс., у рідких випадках процес може затягуватися до 3 років (Н. Т. Старкова, 1973; М.А. Жуковский, Н.Б. Лебедев, 1982; М.А. Жуковский и соавт., 1989).

Розвиток гінекомастії можливий також внаслідок аномалій місцевих тканинних рецепторів до прогестерону (К.О. Lee et al., 1990).

Тривале застосування хоріонічного гонадотропіну, анаболічних гормонів, тестостерону, препаратів, які містять естроген, ретинолу, ергокальциферолу, ізонікотинової кислоти, дігосину, метил-ДОФА, ПАСКа, верошпірону, резерпіну, фенотіазинів, амітриптиліну, галоперідолу може сприяти збільшенню молочних залоз.

Розвиток гінекомастії іноді може спостерігатися при гіпо-, гіперфункції щитоподібної залози, хронічному гепатиті, туберкульозі, саркоїдозі, лімфогранулематозі, лейкозах.

*Глава 9***ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СТАНІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СИНДРОМОМ ЗАТРИМКИ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ**

Затримка статевого розвитку – синдром порушення статевого дозрівання, в основі якого лежить відносний або абсолютний дефіцит статевих гормонів, що клінічно характеризується пізньою, із затримкою більш ніж на 2 роки, появою або повною відсутністю вторинних статевих ознак.

Затримка статевого розвитку може бути зумовлена конституціональною формою і гіпогонадізмом. Практично в пре- і пубертатний періоди конституціональна затримка статевого розвитку і гіпогонадізм мають однакову клінічну симптоматику.

У хлопчиків відмічаються малі, що не відповідають вікові, розміри статевого члена, калитки, яєчок, відсутність або незначне оволосіння в ділянках пахвових западин і лобка, соматичні ознаки гіпоандрогенії. Остання проявляється євнухоподібною тілобудовою – високим розташуванням талії, відносно довгими кінцівками, підвищеним відкладанням жиру за фемінним типом (переважно в ділянці грудей, живота, сідниць, стегон, гомілок), високим тембром голосу.

У дівчаток відзначаються гіпопластичні молочні залози, гіпоплазія великих статевих губ, малі статеві губи видаються вперед, уявне збільшення клітора, аменорея або опсоменорея і як у хлопчиків, незначно виражене оволосіння, євнухоподібна тілобудова, помірне ожиріння (Л.М. Скороход, О.Н. Савченко, 1984; Е.И. Плехова, 1987; В.Л. Лисс, О.Н. Савченко, 1990; М.Н. Birkhauser, 1986).

Попередню клінічну диференціальну діагностику конституціональної затримки статевого розвитку і гіпогонадізму у хлопчиків можна провести, використовуючи діагностичні критерії, запропоновані М.О. Жуковським і М.Б. Лебедєвим (1983); (табл. 2). Клінічно розрізнити дані стани у дівчаток неможливо.

Однією з перших і найбільш доступних діагностичних процедур при проявах затримки статевого розвитку вважають визначення вмісту Х і Y статевого хроматину в ядрах клітин букального епітелію (схема 51).

Вміст тілець Барра, що відповідає жіночій статі, у ядрах клітин букального епітелію у пацієнтів із зовнішніми чоловічими статевими органами спостерігається при синдромах Клайнфельтера і 46,XX-чоловічому фенотипі.

Синдром Клайнфельтера відрізняється одночасною наявністю тілець Барра і F-хроматину в клітинах букального епітелію. Значне збільшення кількості тілець Барра у хворих із синдромом Клайнфельтера свідчить про полісомію Х (Е. А. Беникова и соавт., 1993).

Підвищений вміст кількості грудочок F-хроматину в ядрах клітин виявляється при синдромі полісомії Y (гл. 2.1.2)

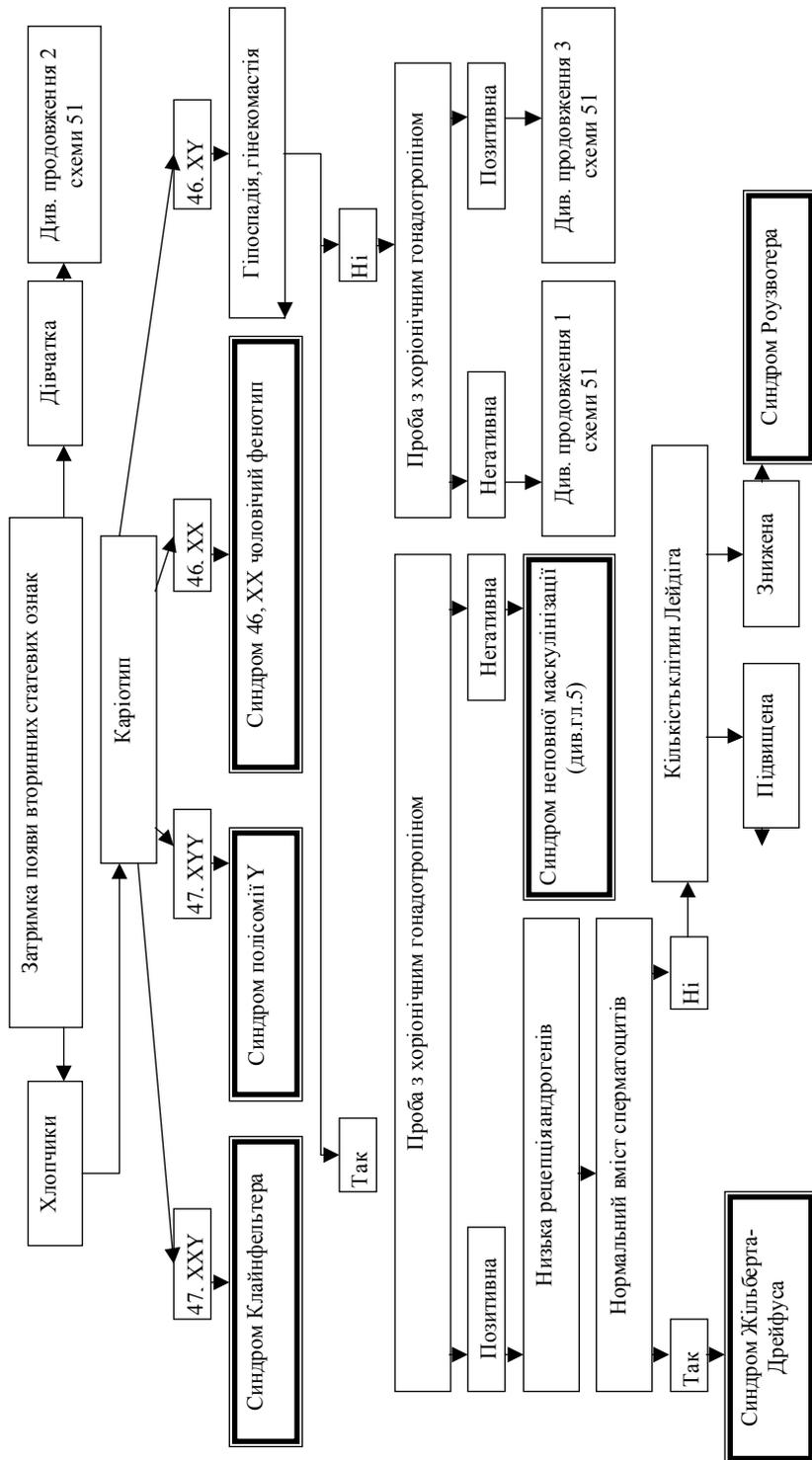
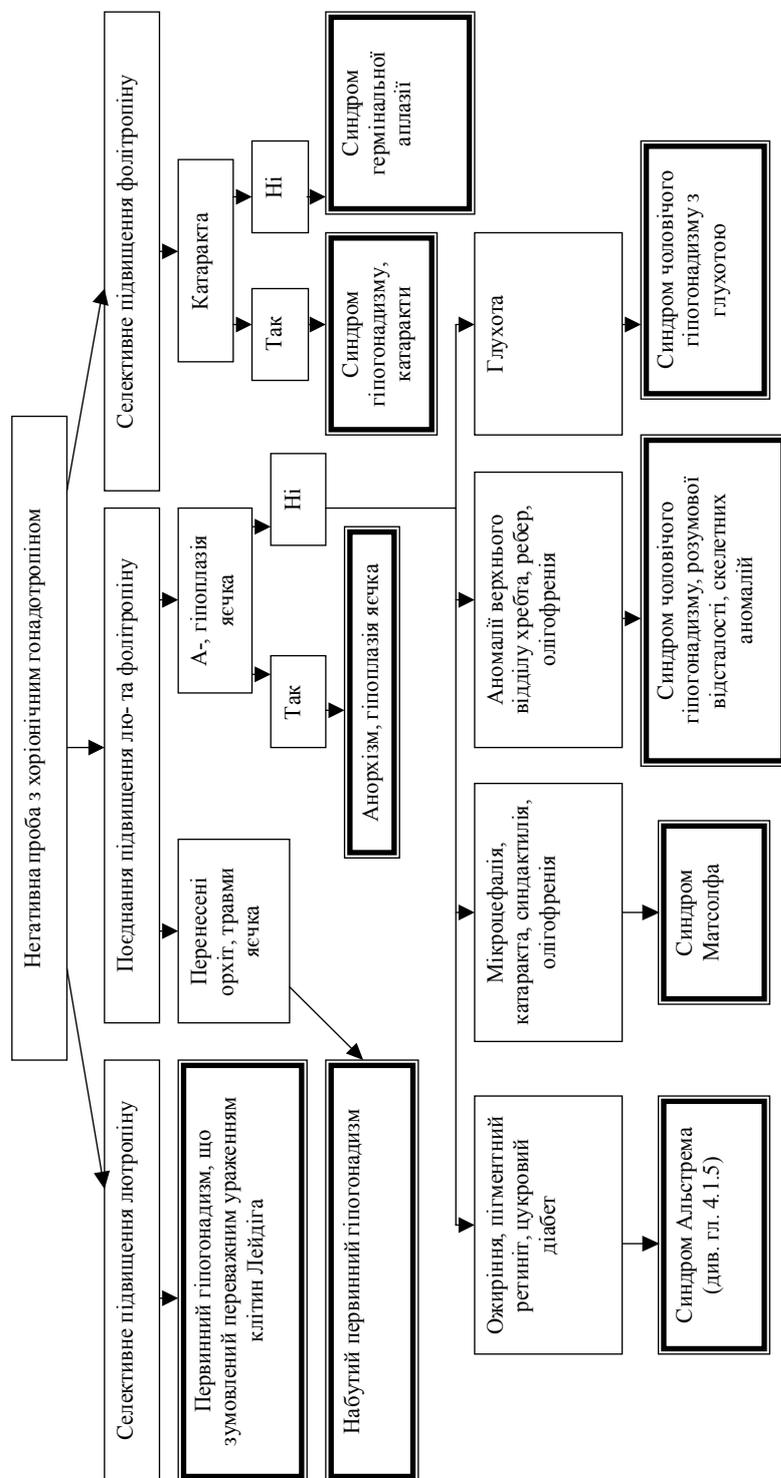
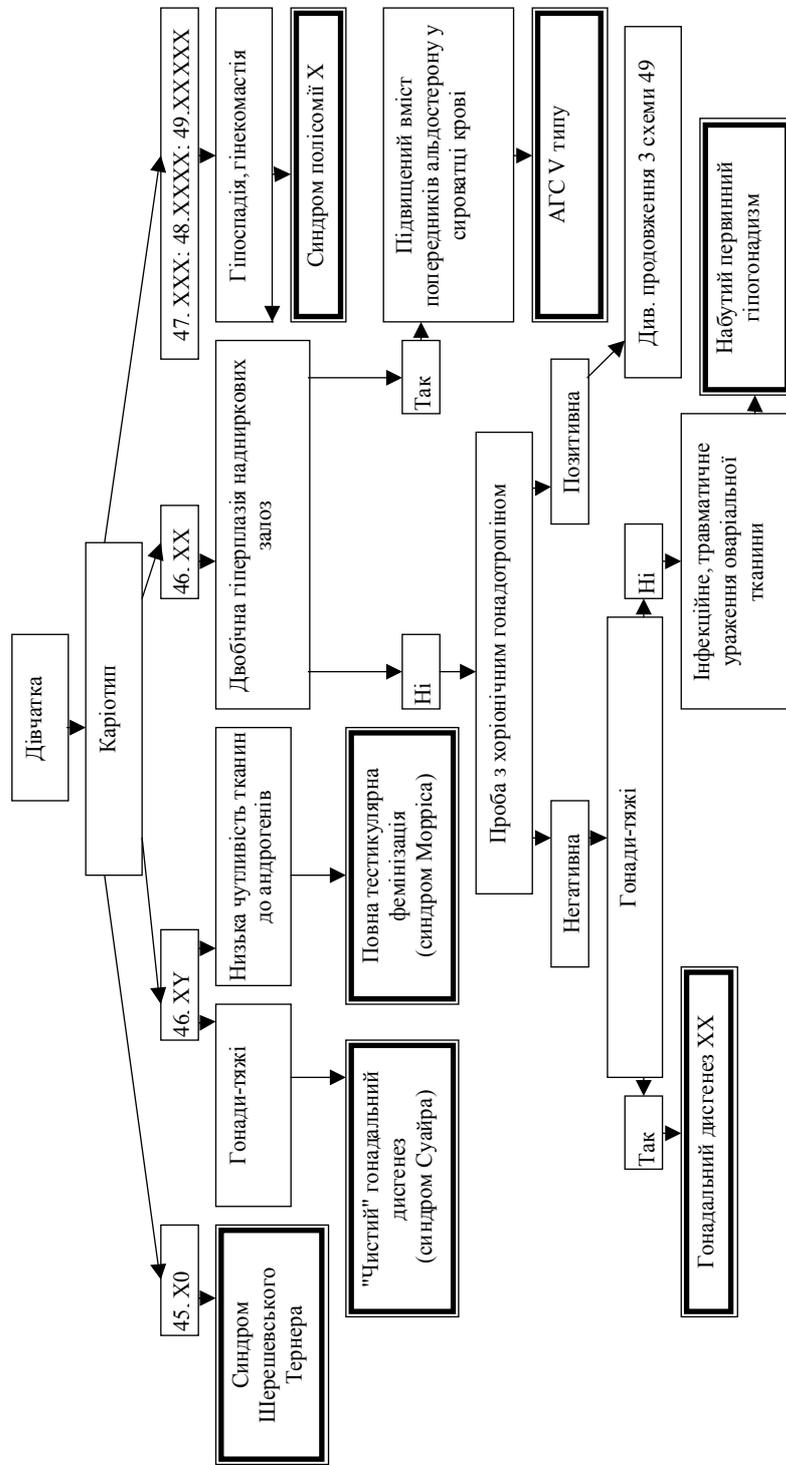


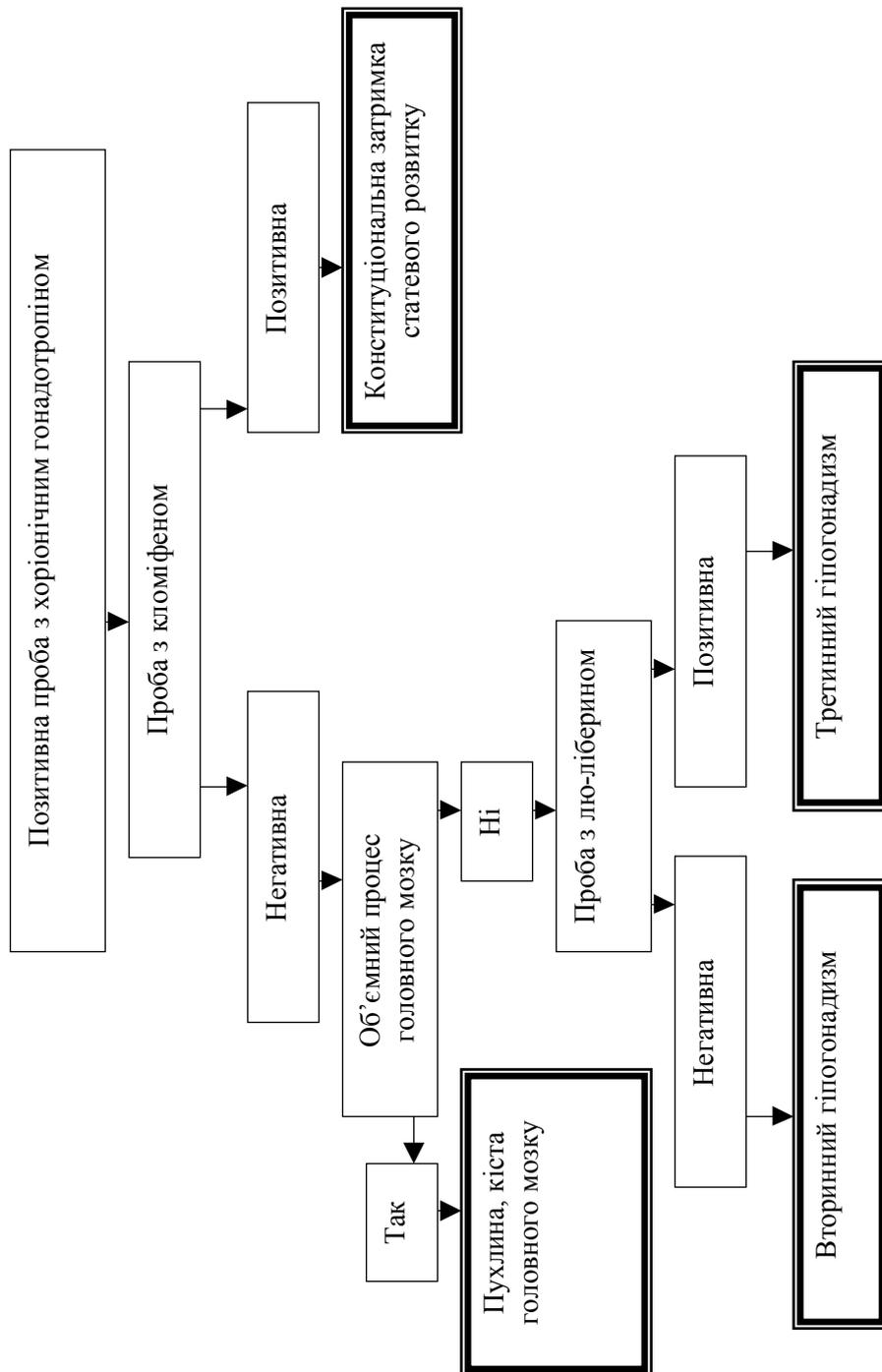
Схема 51. Алгоритм диференціальної діагностики станів, що супроводжуються затримкою статевого розвитку.

Продовження 1 схеми 51.





Продовження з схеми 51.



Характерною відмінністю синдрому Клайнфельтера є наявність у хворих маленьких, зі зміненою (більш щільною або більш м'якою, ніж у нормі) консистенцією яєчок, при гістологічному дослідженні котрих виявляються відсутність або значне зменшення кількості гермінативних клітин при нормальному вмісті клітин Сертолі, Лейдіга і гіаліновий склероз, звуження, облітерація сім'яних каналців.

Однією із ознак синдрому, що найчастіше зустрічається, є гінекомастія. Виділяють декілька фенотипових варіантів синдрому Клайнфельтера – енухоподібний, що відрізняється високим зростом, переважно за рахунок збільшення довжини кінцівок, широким тазом, плоскою грудною кліткою; диспластичний, при якому виявляється суттєва затримка зростання довжини тіла; і варіант, що нагадує соматичну норму. При діагностиці синдрому Клайнфельтера певне значення мають зміни папілярного малюнка долонь.

Синдром Клайнфельтера характеризується такими дерматогліфічними особливостями: зниженими загальним гребневим і a-b рахунком, високою частотою правобічних візерунків, дуг на кінчиках пальців, міжпальцевих петель, проксимальним зміщенням осевого трирадіуса t. (Е.Д. Давыденкова и соавт., 1973; Н. Shiono et al., 1977). Остаточний діагноз синдромів Клайнфельтера і 46,XX чоловічий фенотип ґрунтується на даних дослідження каріотипу хворого. Синдром Клайнфельтера зв'язаний з полісомією X. При класичному варіанті відзначається каріотип 47,XXY. Однак можливі варіанти 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY (синдром Фраккаро), 49,XXXYY і мозаїчні клони (Г.П. Азарян, И.В. Симонян, 1991; M. Fontoura et al., 1986; Sh. Massod, 1988).

Таблиця 2.
Клінічні критерії затримки статевого розвитку і гіпогонадізму у хлопчиків
(М.А. Жуковский, Н.Б. Лебедев, 1983)

Ознака	Вік (роки)	Затримка статевого розвитку (можливий гіпогонадізм)	Гіпогонадізм
Обсяг тестикулів (см)	12	1,0-1,5	Менше 0,8
	13,5	2,5-3,5	-/- 2,0
	15	8,0-10,0	-/- 8,0
	Старше 16,5	12,0-14,0	-/- 12,0
Довжина статевого члена (см)	11-12	2,5-3,0	-/- 2,5
	13,5	3,0-4,0	-/- 3,0
	15	4,5-5,5	-/- 4,5
	Старше 15	5,5-6,5	-/- 5,5
Оволосіння лобка (стадії за Таннером)	14-15	Відсутність P2	--
	Старше 15	-/-	Відсутність P2
	15-16	Немає P3 при наявності P2	-/- Відсутність P3
	Старше 16,5		
Полюції	15,5-16,5	Відсутні	Відсутні
	Старше 16,5	-/-	-/-

У пацієнтів із зовнішніми жіночими статевими органами відсутність або різке зниження вмісту тілець Барра в ядрах клітин є характерним для синдрому Шерешевського-Тернера (45,ХО) і деяких форм несправжнього чоловічого гермафродитизму.

Клінічна характеристика синдрому Шерешевського-Тернера представлена в гл. 1.1.1.3.3.4.

У пацієнтів із жіночими зовнішніми статевими органами при каріотипі 46,ХУ можлива повна форма тестикулярної фемінізації (синдром Морріса), недостатність 17-кетостероїдредуктази і “чистий” гонадальний дисгенез ХУ (синдром Суайра).

При повній формі тестикулярної фемінізації на відміну від “чистого” гонадального дисгенезу ХУ виявляються досить розвинені молочні залози, можливе визначення яєчок у паховому каналі або товщі великих статевих губ, відсутні похідні мезонефральних проток (маткові труби, матка, верхня третина піхви) і оволосіння в ділянці лобка, пахових западин і ніг у поєднанні з густим волоссям на волосистій частині голови. Характерна висока частота пахвинних гриж, у грижовому мішку яких знаходяться яєчка, що за розвитком відповідають віковій хворого.

Основною клінічною відмінністю недостатності 17-кетостероїдредуктази є виражена маскулінізація.

При “чистому” гонадальному дисгенезі ХУ не відбувається розвитку молочних залоз і відмічаються ознаки помірної вірилізації.

Підтверджує діагноз тестикулярної фемінізації наявність низької чутливості тканин до дії андрогенів, а діагноз “чистого” гонадального дисгенезу ХУ – виявлення гонад-тяжів. Недостатність 17-кетостероїдредуктази встановлюється на підставі наявності надлишкової секреції андростендіону в поєднанні з низькою продукцією тестостерону. Тип спадкування повної форми тестикулярної фемінізації – рецесивний, зчеплений з Х-хромосою. “Чистий” гонадальний дисгенез ХУ виявляється спорадично і успадковується за автосомно-рецесивним, рецесивним, зчепленим з Х-хромосою типами (А.М. Тебуев, 1988; Н.П. Веропотвелян и соавт., 1990; F. Renold et al., 1982).

Підвищений вміст тілець Барра в ядрах букального епітелію у осіб з жіночими статевими органами характерний для синдрому полісомії Х (Е.А. Беникова и соавт., 1993). Остаточний діагноз порушення статевих хромосом встановлюється на підставі даних дослідження каріотипу. При всіх розглянутих вище захворюваннях виявляється гіпергонадотропний гіпогонадізм.

Подальша диференціальна діагностика при затримці статевого розвитку залежить від стану продукції гонадотропінів і статевих гормонів. Стан продукції гонадотропінів оцінюють за рівнем концентрації фолітропіну і лютропіну в сироватці крові і результатами проби з люліберином; стан продукції

статевих гормонів – за рівнем концентрації останніх в периферичній крові і результатами проби з хоріонічним гонадотропіном.

Високий вміст фолітропіну, лютропіну і (або) негативна проба з хоріонічним гонадотропіном свідчать про гіпергонадотропний (первинний) гіпогонадизм. Однак при таких синдромах гіпергонадотропного гіпогонадизму, як синдроми повної тестикулярної фемінізації, Рейфенштейна, Жілберта-Дрейфуса, Роузвотера виявляється збереження чутливості механізмів продукції статевих гормонів до дії хоріонічного гонадотропіну. Відмітною особливістю даних синдромів є андрогенрезистентність, що лабораторно підтверджується порушенням зв'язування андрогенів фібробластами.

Низька продукція лютропіну і фолітропіну та позитивна проба з хоріонічним гонадотропіном є вірогідним діагностичним поєднанням гіпогонадотропного гіпогонадизму (О.Н. Савченко, 1980; Н.Б. Лебедев, 1985; Н.С. Салакова и соавт., 1985; М.А. Жуковский и соавт., 1989).

У дівчаток гіпергонадотропний гіпогонадизм може бути проявом гіпергонадотропного ізольованого гіпогонадизму, синдромів гонадального дисгенезу XX, гонадального дисгенезу XX із глухотою, адреногенітального синдрому V типу, а також наслідком ушкодження оваріальної тканини при хірургічних втручаннях, інфекційних захворюваннях (епідемічного паротиту, скарлатини, туберкульозу та ін.); (М.А. Жуковский и соавт., 1989; Е.А. Кириллова, Т.А. Назаренко, 1991).

Вірогідна верифікація синдромів гонадального дисгенезу XX ґрунтується на результатах гістологічного дослідження гонад. Гонади хворих при гонадальному дисгенезі XX являють собою малодиференційовані сполучнотканинні тяжі, що містять поодинокі незрілі фолікули. Тип спадкування гонадального дисгенезу XX – автосомно-рецесивний, обмежений жіночою статтю; гонадального дисгенезу XX із глухотою – автосомно-рецесивний (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

Клініко-лабораторними ознаками адреногенітального синдрому V типу (синдрому Біглієрі), в основі якого лежить дефіцит 17-β-гідроксилази надниркових залоз, є артеріальна гіпертензія, двостороннє збільшення надниркових залоз і підвищений вміст попередників альдостерону в сироватці крові (гл. 5).

У хлопчиків гіпергонадотропний гіпогонадизм зустрічається при синдромах гермінативної аплазії (синдромі дель-Кастільо), первинного гіпогонадизму з ізольованим ураженням клітин Лейдіга, гіпогонадизму-катаракти, гіпогонадизму з глухотою, чоловічого гіпогонадизму з розумовою відсталістю і скелетними аномаліями, Матсолфа, Альстрема, чоловічому несправжньому гермафродитизмі, а-, гіпоплазії яєчок і може бути наслідком постнатального ураження тестикулів у результаті перенесеного орхіту, травм, хірургічних втручань.

Ізольоване підвищення продукції лютропіну свідчить про первинний гіпогонадизм, в основі якого лежить переважне ураження клітин Лейдіга.

Ізольоване підвищення секреції фолітропіну характерне для синдромів гермінативної аплазії і гіпогонадізму-катаракти. У хворих із синдромом гермінативної аплазії при гістологічному дослідженні біоптату тканини яєчок виявляють незмінені клітини Лейдіга, відсутність гермінативних клітин сім'яних канальців при наявності клітин Сертолі. На відміну від синдрому Клайнфельтера при синдромі гермінативної аплазії не зустрічається гінекомастія і виявляється нормальний каріотип. Типи спадкування синдрому гермінативної аплазії – рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою, автосомно-рецесивний, автосомно-домінантний, обмежений чоловічою статтю. Синдром гіпогонадізму-катаракти успадковується за автосомно-рецесивним і, цілком імовірно, рецесивним, зчепленим з Х-хромосомою типами (Л.О. Бадалян і соавт., 1980; Р.Б. Базарбекова і соавт., 1987; Е.А. Беникова і соавт., 1993).

При інших формах гіпергонадотропного гіпогонадізму у хлопчиків відзначається поєднане підвищення продукції фолітропіну і лютропіну, клінічно розмежувати які можливо за станом яєчок, наявності поєднання гінекомастії і гіпоспадії, множинних аномалій розвитку, природженої глухоти. Відсутність яєчок у калитці є характерним для аплазії яєчок і двостороннього крипторхізму; різке зменшення розмірів (менше 0,5 см) – для гіпоплазії яєчок. Підтвердженням діагнозу служать дані лапароскопії і біопсії яєчка (Л.В. Бец і соавт., 1985; G. Giovannelli, 1989).

Поєднання гінекомастії і гіпоспадії характерне для деяких форм несправжнього чоловічого гермафродитизму – синдромів Рейфенштейна, Жільберта-Дрейфуса, Роузвотера – і зустрічається при синдромах неповної маскулінізації, зокрема, при недостатності 17,20-десмолази.

Синдроми Рейфенштейна, Жільберта-Дрейфуса, Роузвотера відрізняються наявністю відповідної реакції тестостерону на стимулюючу дію хоріонічного гонадотропіну. В основі даних синдромів лежить порушення рецепції андрогенів. При синдромі Рейфенштейна виявляються значно зменшені в розмірах яєчка, низька чутливість рецепторів до андрогенів, виникнення тубулярної атрофії з гіперплазією клітин Лейдіга в пубертатний період; при синдромі Жільберта-Дрейфуса – зміщений дорзально статевий член, розташований між вентральними частинами роздвоєної калитки, нормальна кількість незмінених сперматоцитів; при синдромі Роузвотера – маленька передміхурова залоза, високий вміст первинних і вторинних сперматоцитів у семініформних канальцях при майже повній відсутності зрілих сперміїв, знижена кількість клітин Лейдіга, андрогенрезистентність, але менш виражена, ніж при синдромі Рейфенштейна. Синдроми успадковуються за рецесивним, зчепленим з Х-хромосомою типом (Л.О. Бадалян і соавт., 1980; В. Блунк, 1981; S. Rosewater et al., 1965).

Диференціальна діагностика інших форм несправжнього чоловічого гермафродитизму і синдромів неповної маскулінізації представлена в гл. 5.

У дітей із проявами гіпогеніталізму, крипторхізму, гіпоспадії рекомендують досліджувати стан продукції статевих гормонів.

Множинні аномалії розвитку характерні для синдромів Альстрема, Матсолфа, чоловічого гіпогонадізму з розумовою відсталістю і скелетними аномаліями. Синдром Альстрема відрізняється наявністю у хворих ожиріння, інсуліннезалежного цукрового діабету, атипової пігментної дегенерації сітківки, нейросенсорної глухоти, (гл. 4.1.5); синдром Матсолфа – мікроцефалії, катаракти, синдактилії, клінодактилії, м'язової гіпотонії при підвищених сухожилкових рефlekсах і прогресуючій олігофренії; синдром чоловічого гіпогонадізму з розумовою відсталістю і скелетними аномаліями характеризується олігофренією, аномаліями шийного відділу хребта і верхніх ребер, зниженою толерантністю до глюкози. Тип спадкування синдрому Матсолфа – автосомно-рецесивний; синдрому чоловічого гіпогонадізму з розумовою відсталістю і скелетними аномаліями – рецесивний, зчеплений з X-хромосомою (P. Strisciuglio et al., 1988).

Природжена глухота в поєднанні з гіпергонадотропним гіпогонадізмом у хлопчиків є характерною ознакою синдрому гіпогонадізму з глухотою, що успадковується за рецесивним, зчепленим з X-хромосомою типом.

Поza залежністю від статі гіпергонадотропний гіпогонадізм може бути проявом полігландулярного аутоімунного захворювання I типу, синдромів Меккеля, Робінова, первинного гіпогонадізму з частковою алопецією, LEOPARD (Е.А. Беникова и соавт., 1993).

При позитивній пробі з хоріонічним гонадотропіном для розмежування конституціональної затримки статевого розвитку і гіпогонадотропного гіпогонадізму рекомендують проведення проби з кломіфеном або спіролактоном. Для вторинного і третинного (гіпогонадотропних) гіпогонадізмів характерна відсутність відповідного підвищення рівня вмісту гонадотропних гормонів у сироватці крові після фармакологічної стимуляції, а для конституціональної затримки статевого розвитку – специфічне збільшення їхньої концентрації (Л.М. Скородок, 1982; М.И. Балаболкин, 1989; М.А. Жуковский и соавт., 1989).

Топічна діагностика гіпогонадотропного гіпогонадізму може бути проведена на підставі результатів проби з люліберином: підвищення рівня концентрації гонадотропінів у сироватці крові після стимуляції люліберином спостерігається при ураженні гіпоталамуса, відсутність відповідної реакції – при ураженні гіпофіза (S. Kologlu et al., 1988; F. Braggion et al., 1989). У хворих з гіпогонадотропним гіпогонадізмом вважають за необхідне виключення об'ємного процесу головного мозку.

Гіпогонадотропний гіпогонадізм також може бути наслідком запальних захворювань головного мозку, черепно-мозкових травм, гранулематозних захворювань (туберкульозу, саркоїдозу) (A. W. Root, E. O. Reiter, 1976).

При вторинному гіпогонадізмі ізольоване зниження рівня лютропіну у хлопчиків характерне для синдрому Паскуаліні, при якому відмічається високий зріст і збереження фертильності. Синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом.

Поєднане зниження вмісту лютропіну, фолітропіну й інших гормонів аденогіпофіза свідчить про пангіпопітуїтаризм (гл. 1.1.2.1).

Третинний гіпогонадізм може бути зумовлений цукровим діабетом, гіпер-, гіпотиреозом, тяжким ожирінням, неврозами, системними захворюваннями сполучної тканини та ін. (Е.А. Соснова, 1988; Е.В. Большова, 1990; А. Guiochon, G. Schaison, 1983; S. Vamthorth et al., 1986). Третинний гіпогонадізм є однією з провідних діагностичних ознак ізольованого дефіциту рилізінг- фактора; синдромів Каллмена; аносії, алопеції, глухоти і гіпогонадізму, Лінча-Вірси. Синдром Каллмена характеризується поєднанням гіпогонадізму з аносією; синдром аносії, алопеції, глухоти і гіпогонадізму – проявами, що складають його назву і наявністю мікродії і (або) атрезії зовнішнього слухового проходу; синдром Лінча-Вірси – наявністю у хворих іхтіозу з переважним ураженням розгинальних ділянок кінцівок, можливо, аносії й епілепсії. Тип спадкування дефіциту люліберину – автосомно-рецесивний; синдрому Лінча-Вірси – рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою; синдрому Каллмена – автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний, домінантний і рецесивний, зчеплені з Х-хромосомою (Г.И. Козлов, 1987; J.H. Bramswig et al., 1983; K. Johnston et al., 1987; C. Van Dop et al., 1987).

Поєднання третинного гіпогонадізму й ожиріння характерне для синдромів Прадера-Лабхарта-Віллі, Лоуренса-Муна і Барде-Бідля (гл. 4.1.8).

При конституціональній затримці статевого розвитку виділяють конституціонально-соматогенну форму, синдром неправильного пубертату, несправжню адипозогенітальну дистрофію і тільки у хлопчиків синдром мікропеніса.

Синдром неправильного пубертату відрізняється випереджувачим розвитком процесів скостеніння і своєчасним проявом адренархе; несправжня адипозогенітальна дистрофія – ожирінням; синдром мікропеніса – відставанням розвитку довжини статевого члена без інших ознак затримки статевого дозрівання (М.А. Жуковский и соавт., 1989).

Диференціальна діагностика ізольованого відставання менархе у дівчаток найбільш детально представлена в роботах Н.В. Кобозевої і співавторів (1981), Ю.О. Крупко-Большовой і співавторів (1990), К. Дж. Пауерстейна і співавторів (1985).

Гіпогонадізм супроводжує значну кількість різних спадкових синдромів, що проявляються затримкою зростання довжини тіла (гл. 1).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Азарян Г.П., Симонян И.Р. Синдром 46,XX у мужчин //Пробл. эндокринологии. – 1991. – Т.37, №6. – С. 44 – 46.
2. Акопян В.Г. Хирургическая гепатология детского возраста. – М.: Медицина, 1982. – 384 с.
3. Акжигитов Г.Н., Шапиро Е.Е. Сочетание врожденного гипертрофического пилоростеноза с гипербилирубинемией //Педиатрия. – 1990. – №11. – С. 100 – 101.
4. Андрущук А.А., Смиян И.С., Слободян Л.М. Синдром мальабсорбции //Желудочно-кишечные заболевания у детей раннего возраста. – К.: Здоров'я, 1984. – С. 35 – 56.
5. Антонов А.В., Кузнецова Э.С. Инсуломы у детей (особенности клиники и хирургического лечения) //Педиатрия. – 1989. – №11. – С. 23 – 27.
6. Арбузова С.Б., Зукин В.Д. Диастрофическая дисплазия у сибсов //Педиатрия. – 1984. – №12. – С. 65 – 66.
7. Арясв М.Л., Маломуж И.П., Гуменюк А.Д. Випадок синдрому Кріста-Сіменса-Турена у дитини віком 3 роки //Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1990. – №4. – С. 31 – 32.
8. Бабаджанова М.С., Пурисова Л.С., Валиева Д.В. Хронические запоры у детей. //Мед. журн. Узбекистана. – 1987. – №1. – С. 54 – 56.
9. Бабаджанова С.Ю., Файзибаева Д.Р., Абдуллаева М.Н. Несахарный диабет у детей //Мед. журн. Узбекистана. – 1991. – №1. – С.51 – 53.
10. Бадалян Л.О., Петрухин А.С., Филина Н.П. Случай лепречаунизма у девочки /Педиатрия. – 1980. – №12. – С. 24 – 27.
11. Балаболкин М.И. Акромегалия. – М.: Медицина, 1974. – 128 с.
12. Балаболкин М.И. Секреция гормона роста в норме и патологии. – М.: Медицина, 1978. – 174 с.
13. Балаболкин М.И. Диагностика и лечение врожденного гипотиреоза //Педиатрия. – 1981. – №6. – С. 52 – 55.
14. Балаболкин М.И. Некоторые вопросы тиреоидологии //Терапевт. арх. – 1988. – Т.60, №9. – С. 136 – 141.
15. Балаболкин М.И., Калинин А.П., Селищева Р.Ф. Дисгенез щитовидной железы. – Ташкент: Медицина, 1982 – 144 с.
16. Барашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни обмена веществ у детей. – Л.: Медицина, 1978. – 320 с.
17. Барашнев Ю.И., Шилов А.В., Новиков Л.В. Диагностика витамин Д – зависимо рахита у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №12. – С. 3 – 7.
18. Барашнев Ю.И., Фурс В.А., Ананенко А.А. Клиника и диагностика наследственных гиперлипопротеидемий у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1982. – №10. – С. 8 – 13.
19. Барашнев Ю.И., Руссу Г.С., Казанцева Л.З. Дифференциальный диагноз врожденных и наследственных заболеваний у детей. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 214 с.
20. Барашнев Ю.И., Иванова Н.В. Казьмин А.М. Синдром Гольденара //Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №11. – С. 68 – 71.

21. Басис В.Ю. Врожденная недостаточность ингибитора протеиназы и поражение печени у детей //Педиатрия. – 1988. – №1. – С. 91 – 92.
22. Батюнина Н.Ф., Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А. Профилактика и лечение хронических расстройств питания у детей. – М.: Изд – во УДН, 1989. – 92 с.
23. Белоконь Н.А. Неревматические кардиты у детей. – М.: Медицина, 1984. – 216 с.
24. Белоусов А.С. Дифференциальная диагностика болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
25. Белоусов Ю.В., Гриднева Н.Н. Осложнения язвенной болезни у детей //Педиатрия. – 1984. – №7. – С. 43 – 45.
26. Белоусова Е.Д. Никанорова М.Ю., Николаева Е.А. Наследственные болезни обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности// Росс. Вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №6. – С. 12 – 19.
27. Беникова Е.А., Курбанов Т.Г. Нарушения роста у детей и подростков. – К.: Здоров'я, 1976. – 119 с.
28. Беникова Е.А., Сельванская Е.М. Медико-генетическое консультирование при мужском и женском псевдогермафродитизме //Генетика аномалий развития. – К.: Наук. думка, 1986. – С. 108 – 110.
29. Беникова Е.А., Рыбаков С.И., Деревянко Д.И. Особенности клиники, диагностики и лечения вирилизующих опухолей коры надпочечников у детей //Педиатрия. – 1987. – №2. – С.81 – 84.
30. Бережный А.П., Новиков П.В., Раззоков А.А. Ранняя диагностика мезомелических дисплазий у детей // Вопр. охраны материнства и детства. – 1991. – №9. – С. 70 – 74.
31. Бец Л.В., Жуковский М.А., Кураева Т.Л. Морфогормональная характеристика детей, больных крипторхизмом и анорхизмом //Педиатрия. – 1985. – №2. – С. 34 – 36.
32. Бюел Е.А., Радбиль О.С., Шаховская А.К. Синдром нарушенного всасывания (научный обзор) //Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. Серия: Терапия. – М.: ВНИИМИ, 1980. – 64 с.
33. Бюел Е.А., Оленева В.А., Шатерников В.А. Ожирение. – М.: Медицина, 1986. – 189 с.
34. Биохимическая диагностика наследственных мукополисахаридозов у детей / К.Д. Краснопольская, Т.В. Лебедева, О.Н. Одиноква и др. //Педиатрия. – 1985. – №5. – С. 28 – 32.
35. Бобырева С.Б., Ковалев М.Ф. Семейный случай мраморной болезни //Педиатрия. – 1980. – №2. – С. 58.
36. Богданович Н.Е., Лозовская Л.И. Дифференциальная диагностика неспецифического язвенного колита у детей //Педиатрия. – 1985. – №6. – С. 57 – 60.
37. Боднар П.Н., Дониш Р.М., Ромашкан С.В. Атипичные проявления гипотиреоза //Клин. медицина. – 1986. – №5. – С. 86 – 92.
38. Болезни органов пищеварения у детей: (Руководство для врачей)/ Под ред. А.В. Мазурина. – М.: Медицина, 1984. – 656 с.
39. Болезнь Гиршпрунга у новорожденных /Г.А. Баиров, А.Н. Котин, Т.К. Немилова, Г.В. Шастина //Вопр. охраны материнства и детства. – 1991. – №2. – С. 42 – 46.
40. Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони у ребенка / В.И. Касташева, В.Н. Галанкин, Э.М. Дегтярева, Ю.В. Климов //Педиатрия. – 1987. – №5. – С. 94 – 96.

41. Болезнь Маделунга /Б.А. Бакиев, В.К. Красницкий, Д.В. Шаяхметов, А.Т. Джумаев //Здравоохранение Киргизии. – 1988. – №1. – С. 58.
42. Бочкова Д.Н., Кузьмина Н.Н. Трихоринофалангеальный синдром у девочки с пролапсом митрального клапана //Педиатрия. – 1979. – №8. – С. 65 – 66.
43. Бочкова Д.Н., Тернова Т.М., Миримова Т.Д. Наследственные поражения сердца при синдроме “Леопард” //Терапевт. арх. – 1982. – №4. – С. 127 – 129.
44. Бочкова Д.Н., Плотникова Л.Р. Синдром рука – сердце //Клин. медицина. – 1980. – №6. – С. 67 – 69.
45. Бочкова Д.Н., Тернова Т.И., Мастракова В.Н. Синдром Коффина-Сириса // Педиатрия. – 1986. – №5. – С. 59 – 61.
46. Бронштейн М.Э. Патоморфологические аспекты эндогенного гиперкортицизма //Пробл. эндокринологии. – 1990. – №1. – С. 50 – 54.
47. Брызгунов И.П., Сербин В.И., Абдувахобов А. Синдром Франческетти у девочки 14 лет //Педиатрия. – 1991. – №2. – С. 84 – 86.
48. Бутомо И.В., Прозорова М.В., Воронцова Н.В. Множественные врожденные пороки развития у новорожденного, обусловленные частичной трисомией длинного плеча хромосомы 6 //Вопр. охраны материнства и детства. – 1987. – №6. – С. 66 – 69.
49. Бутрова С.А. Функциональные тесты, применяемые для диагностики гипоталамо – гипофизарных заболеваний //Пробл. эндокринологии. – 1990. – Т.36, №6. – С. 48 – 51.
50. Бухны А.Ф., Меликов А.М. Тератоидные опухоли у детей //Хирургия. – 1971. – №8. – С. 96 – 100.
51. Бухорович А.М., Квятковская Г.В., Книговской А.М. Ангидротическая эктодермальная дисплазия у трех братьев //Вестн. дерматологии и венерологии. – 1988. – №6. – С. 25 – 28.
52. Валенкевич Л.Н. Синдром дефицита лактазы //Клин. медицина. – 1989. – Т.67, №4. – С. 143 – 150.
53. Варламова Т.М. Синдром несахарного диабета у детей //Педиатрия. – 1984. – №1 – С. 61 – 64.
54. Варначева Л.Н. О проявлениях непереносимости молочного сахара у детей //Педиатрия. – 1984. – №12. – С. 33 – 36.
55. Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребнев А.Л. Ахалазия кардии. – М.: Медицина, 1976. – 260 с.
56. Василенко В.Х., Гребнев А.Л. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. – М.: Медицина, 1978. – 223 с.
57. Вахламова И.В. Наследственные формы карликовости с “птичьей головой” // Педиатрия. – 1985. – №5. – С. 66 – 68.
58. Верхоглядова Г.В., Шершевская А.Я. Состояние желудочно-кишечного тракта при витамин Д-резистентном рахите у детей // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №1. – С. 24 – 28.
59. Вирилизм В.В. Натаров, Н.Г. Цариковская, М.С. Бирюкова, Л.Ю. Сергиенко/ Под. ред. Н.Г. Цариковской. – К.: Здоров’я, 1987. – 184 с.
60. Витамин Д-резистентный рахит у монозиготных близнецов /Ю.В. Барашнев, П.В. Новиков, В.Г. Солониченко, С.М. Романенко //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №11. – С. 64 – 65.

61. Возможные источники гиперандрогении при гирсутизме у девочек /Т.В. Семичева, Г.С. Колесникова, А.А. Пищулин и др. //Пробл. эндокринологии. – 1990. – Т.36, №5. – С. 53 – 55.
62. Волков А.И., Закомерный А.Г., Ипатов Ю.Л. Об ошибках диагностики язвенной болезни у детей //Педиатрия. – 1983. – №2. – С. 53 – 55.
63. Волков М.В., Нефедьева Н.Н. Несовершенное костеобразование. – М.: Медицина, 1974. – 119 с.
64. Воробьев Л.П., Банифатов П.В. Запоры //Сов. медицина. – 1988. – №3. – С. 29 – 32.
65. Вопросы диагностики и лечения микропролактином /Л.К. Дзеранова, Е.Е. Макаровская, Л.Е. Кирпатовская и др. // Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №5. – С. 22 – 25.
66. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. – Л.: Медицина, 1986. – 272 с.
67. Врожденная непроходимость двенадцатиперстной и тонкой кишок у новорожденных /В.Г. Цуман, В.И. Щербина, Э.А. Семилон и др. //Хирургия. – 1987. – №8. – С. 50 – 54.
68. Врожденная хлоридная диарея /М.Б. Кубергер, В.И. Сахнин, О.Н. Ржевская, Ю.А. Изачик //Педиатрия. – 1986. – №8. – С. 66 – 68.
69. Врожденные гипоплазии поджелудочной железы у детей раннего возраста /Е.М. Витебский, Т.П. Виненцова, А.И. Мельник и др. //Педиатрия. – 1986. – №9. – С. 39 – 44.
70. Врожденные диафрагмальные грыжи у новорожденных /А.А. Гумеров, Ш.С. Ишимов, А.А. Попов и др. //Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – №12. – С. 24 – 30.
71. Вроно М.С. Нервный ребенок // Педиатрия. – 1987. – №1. – С. 78 – 83.
72. Генетика частичных трисомий. Сообщение I. Трисомия 2q /И.В. Лурье, Н.В. Румянцева, Л.В. Подлещук и др. //Генетика. – 1986. – №6. – С. 1033 – 1039.
73. Генетика эндокринных заболеваний /Е.А. Беникова, Т.И. Бужиевская, Е.М. Сильванская. – К.: Наук. думка, 1993. – 400 с.
74. Гинекологические заболевания в дифференциальной диагностике острых болей в животе у девочек /А.Ф. Дронов, А.Н. Смирнов, М.Д. Оника, О.И. Блинные //Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – №8. – С. 47 – 51.
75. Гинекомастия у детей /Н.Л. Куц, В.К. Литовка, Н.Н. Джансыз и др. //Клин. хирургия. – 1990. – №6. – С. 36 – 37.
76. Гинзбург Б.Г. Синдром трисомии по 22-й хромосоме //Вопр. охраны материнства и детства. – 1991. – №7 – С. 72 – 73.
77. Гипопаратиреоз у детей /Л.В. Сапелкина, В.М. Скрипкина, Л.А. Цывилевская и др. //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №7. – С. 16 – 20.
78. Гипопаратиреоз у детей /В.А. Агейкин, В.М. Скрипкина, Л.В. Сапелкина и др. //Педиатрия. – 1990. – №7. – С. 36 – 39.
79. Гипоталамические синдромы: Учебно-методическое пособие /Под ред. В.Г. Вогралика. – Горький: ГМИ, 1988. – 58 с.
80. Головачев В.Л. Толстокишечные стазы. – Алма-Ата: Наука, 1985. – 136 с.
81. Голубева И.В. Гермафродитизм. – М.: Медицина, 1980. – 189 с.
82. Голубева И.В., Кузнецова Э.С. О диагностике эмбриональной патологии полового развития //Пробл. эндокринологии. – 1985. – Т.31, №2. – С. 45.

83. Гордеев В.В., Ананьева А.П., Фролова М.А. Синдром JEUNE //Педиатрия. – 1980. – №7. – С. 63.
84. Гордеев В. В., Краснощекова Н. Н. Синдром Руда //Педиатрия. – 1981. – №5. – С. 72.
85. Григович И.Н. Редкие хирургические заболевания пищеварительного тракта у детей. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
86. Григович И.Н., Шорохова Н.Е., Иудин А.А. Критерии понятия “хронический запор” и их значение в детской хирургии и педиатрии //Педиатрия. – 1990. – №10. – С. 62 – 64.
87. Грищенко В.И., Яковцова А.Ф. Крупный плод. – К.: Здоров'я. – 1991. – 184 с.
88. Гудзенко Ж.П. Панкреатиты у детей. – М.: Медицина, 1980. – 240 с.
89. Гукасян А.Г. Болезни кишечника. – М.: Медицина, 1964. – 476 с.
90. Гусева Л.Л., Сидорова О.П. Миоклонус – эпилепсия с атоническими припадками //Педиатрия. – 1984. – №12. – С. 61 – 62.
91. Гусева А.Н., Холкина Г.Ф. Лактобезоар у новорожденного ребенка //Вопр. охраны материнства и детства. – 1987. – №3. – С. 62 – 63.
92. Давиденкова Е.Ф., Верлинская Д. К., Тысячнюк С. Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. – М.: Медицина. – 1973. – 198 с.
93. Данилов Л.Н. Случай болезни Деркума у ребенка 10 лет //Педиатрия. – 1978. – №1. – С. 76 – 77.
94. Данные катамнеза больных с синдромом несахарного диабета /Л.В. Сапелкина, М.И. Мартынова, В.М. Скрипкина и др. //Педиатрия. – 1988. – №1. – С. 59 – 62.
95. Два новых случая делеции короткого плеча хромосомы 9 /В.Г. Антоненко, В.С. Деминцева, Н.А. Демина, Л.Я. Левина //Педиатрия. – 1987. – №3. – С. 81 – 84.
96. Два случая синдрома Дубовица в одной семье /И.П.Кукушкина, Г.И. Якубовский, Т.В. Кудрявцева, А.В. Дмитриев //Педиатрия. – 1991. – №2. – С. 80 – 82.
97. Дворяшина И.В., Мамалыгина Е.В. Диагностика и лечение больных с синдромом пубертатно-юношеского диспитуитаризма //Пробл. эндокринологии. – 1993. – Т.39, №3. – С. 35 – 37.
98. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
99. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н. Алгоритм диагностики акромегалии //Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №2. – С. 44 – 46.
100. Деева Т.Ф., Опарина Т.Н. Наследственный дефицит α -антитрипсина у детей / Педиатрия. – 1990. – №1. – С. 102 – 105.
101. Деягин В.М., Нарычева И.А., Пильх А.Д. Синдром Элерса-Данлоса у детей // Педиатрия. – 1988. – №12. – С. 8 – 15.
102. Деягин В.М., Ковалева В.Н., Караштина О.В. Синдром Вебера-Смита у девочки //Педиатрия. – 1989. – №4. – С. 95 – 97.
103. Дементьева Г.М., Козлова А.Е., Нисан Л.Г. Оценка физического развития новорожденных /Методические рекомендации. – М., 1984. – 25 с.
104. Демикова Н.С., Блинникова О.Е., Козлова В.М. Описание случая синдрома Маршалла //Педиатрия. – 1987. – №10. – С. 98 – 100.
105. Денисова М.Ф. Дифференциальная диагностика хронических колитов у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1991. – №2. – С. 34 – 39.
106. Дещекина М.Ф., Демин В.Ф., Ключников С.О. Значение цинка в детской патологии //Педиатрия. – 1981. – №12. – С. 58 – 61.

107. Дзенис И.Г., Розовский И.С. Диагностика заболеваний, сопровождающихся задержкой полового развития // Акушерство и гинекология. – 1979. – №7. – С. 57 – 59.
108. Дзенис И.Г., Латыпова Н.Х., Кузнецова М.Н. Клинические варианты вирильной формы врожденной дисфункции коры надпочечников // Акушерство и гинекология. – 1990. – №4. – С. 25 – 28.
109. Диагностика артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки / Ю.А. Нестеренко, Э.В. Кривенко, Г.А. Буромская и др. // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1981. – №4. – С. 40 – 45.
110. Диагностика и выбор лечения инсулом / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, С.Е. Подпретов, О.А. Хвыля // Хирургия. – 1983. – №11. – С. 60 – 62.
111. Диагностика и клиника феминизирующих опухолей коры надпочечников / М.А. Жуковский, Н.К. Казеев, В.Н. Демидов и др. // Педиатрия. – 1983. – №4. – С. 54 – 56.
112. Диагностика и лечение ахалазии пищевода у детей / Д.Ю. Кривченя, Г.Г. Алмаший, Н.И. Юрченко и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1990. – №3. – С. 45 – 48.
113. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у детей раннего возраста / Д.Ю. Кривченя, Н.И. Юрченко, Г.Г. Алмаший и др. // Хирургия. – 1989. – №11. – С. 33 – 36.
114. Диагностика и лечение лактазной недостаточности у детей раннего возраста с длительной диареей / В.К. Таточенко, С.И. Сальникова, М.И. Иброхимов и др. // Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – №1. – С. 64 – 67.
115. Диагностика и хирургическое лечение долихосигмы у детей / Д.Ю. Кривченя, Н.И. Юрченко, Г.Г. Алмаший и др. // Клин. хирургия. – 1985. – №6. – С. 12 – 14.
116. Диагностика синдрома несахарного диабета у детей / М.Б. Кубергер, Ю.А. Изачик, Н.А. Изачик, А.И. Хавкин // Педиатрия. – 1990. – №2. – С. 73 – 77.
117. Диагностика синдрома Элерса-Данлоса у детей / Ю.А. Барашнев, Б.В. Шехонин, А.Н. Семячкина, Х.М. Маккаев // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №11. – С. 59 – 64.
118. Диагностика феохромоцитомы у детей / М.Б. Кубергер, Ю.А. Изачик, Т.М. Васильева, А.В. Капустин // Педиатрия. – 1987. – №2. – С. 85 – 89.
119. Диагностические критерии мозга – лицо – скелетного синдрома, или синдрома Пенья-Шокейра II / И.В. Бутомо, О.В. Рябых, О.В. Чепелева, И.Н. Красногорский // Педиатрия. – 1988. – №4. – С. 89 – 91.
120. Дистопии щитовидной железы у детей / Л.В. Сапелкина, М.В. Мартынова, В.М. Скрипкина и др. // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – №3. – С. 24 – 26.
121. Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся повышением подвижности суставов / Ю.А. Барашнев, Л.З. Казанцева, А.Н. Семячкина, В.М. Воинова // Педиатрия. – 1988. – №9. – С. 51 – 56.
122. Дифференциальная диагностика кожных болезней: (Руководство для врачей) / Под ред. проф. А.А. Студницина. – М.: Медицина, 1983. – 560 с.
123. Дифференциальная диагностика некоторых форм нарушений полового развития у мальчиков / Н.С. Салахова, Е.Н. Дмитриева, В.М. Шенкер и др. // Мед. журн. Узбекистана. – 1986. – №5. – С. 49 – 51.
124. Дифференциальный диагноз болезни Марфана и некоторых сходных с ней синдромов (синдромов Билса и Стиклера) у детей / Ю.И. Барашнев, Л.З. Ка-

- занцева, А.Н. Семячкина, Л.Ф. Бухны //Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №4. – С. 41 – 46.
125. Дружинин П. Н. Синдром Пейтца-Егерса-Турена //Вестн. дерматологии и венерологии. – 1991. – №3. – С. 71 – 72.
126. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. – М.: Медицина, 1984. – 256 с.
127. Дюранд П. Генетические заболевания у детей //Педиатрия. – 1986. – №9. – С. 44 – 46.
128. Желудочно-кишечные кровотечения у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /А.В. Мазурин, А.М. Запруднов, Л.Н. Цветкова и др. //Вопр. охраны материнства и детства. – 1984. – №4. – С. 12 – 15.
129. Жуков М.Д., Головки В.И., Федоровский А.Ф. Синдром Пейтца-Егерса у детей //Вестн. хирургии им.И.И.Грекова. – 1989. – Т.143, (тит.л.Т.144), №12. – С. 41 – 42.
130. Жуковский М.А. Детская эндокринология. 2-е изд. – М.: Медицина, 1982. – 448 с.
131. Жуковский М.А., Николаев О.В., Пинский С.Б. Заболевания щитовидной железы у детей. – М.: Медицина, 1972. – 264 с.
132. Жуковский М.А., Волкова Т.Н., Сударев П.В. Гиперкортицизм у детей. – Минск: Беларусь, 1977. – 207 с.
133. Жуковский М.А., Бухман А.И., Торицина Л.К. Изменения костной системы при гипотиреозе у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №7. – С. 11 – 16.
134. Жуковский М.А., Голубева И.В., Чхеидзе Л.В. К вопросу о диагностике и лечении нарушений половой дифференцировки у детей //Педиатрия. – 1982. – №11. – С. 43 – 49.
135. Жуковский М.А., Лебедев Н.Б. Современные взгляды на юношескую гинекомастию и возможные методы ее лечения / //Педиатрия. – 1982. – №6. – С. 56 – 59.
136. Жуковский М.А., Семичева Т.В. Современные проблемы диагностики и лечения нарушений эндокринной функции половых желез у детей //Педиатрия. – 1982. – №3. – С. 72 – 77.
137. Жуковский М.А., Лебедев Н.Б. Нормативы полового развития и критерии гипогонадизма у мальчиков //Педиатрия. – 1983. – №12. – С. 29 – 33.
138. Жуковский М.А., Бухман А.И., Левшина Р.Б. О дифференциальной диагностике болезни Иценко-Кушинга и ювенильного остеопороза //Педиатрия. – 1989. – №3. – С. 91 – 92.
139. Журавлева И.В., Еникеев Р.Г., Беляев С.Е. Два случая врожденной мраморной болезни //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №11. – С. 71 – 72.
140. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л., Старец Е.А. Муковисцидоз. К.: Здоров'я, 2001. – 176 с.
141. Запруднов А. М., Садовников В. И. Язвенные и неязвенные желудочно-кишечные кровотечения у детей //Педиатрия. – 1991. – №9. – С. 29 – 33.
142. Зарубина Н.А. Гипофизарный нанизм. – М.: Медицина, 1975. – 162 с.
143. Зелинский Б.А. Аддисонова болезнь. – К.: Здоров'я, 1988. – 152 с.
144. Зернов Н.Г., Шестакова Н.Г. Хронический колит неинфекционной этиологии у детей //Педиатрия. – 1983. – №9. – С. 36 – 39.

145. Зернов Н.Г., Тарасов О.Ф. Семиотика детских болезней: (Руководство для врачей). – Л.: Медицина, 1984. – 360 с.
146. Зернов Н.Г., Сашенкова Т.П., Остроухова И.П. Заболевания пищевода у детей. – М.: Медицина, 1988. – 176 с.
147. Злокачественный карциноид легких, эктопически секретирующий АКТГ, и вторичный синдром Кушинга у мальчика 9 лет /М.Б. Коган, Г.И. Чуваков, Л.Г. Хлопова и др. //Педиатрия. – 1989. – №2. – С. 89.
148. Значение определения IgE-содержащих иммунных комплексов в диагностике и прогнозировании пищевой аллергии у детей /Е.С. Нишева, М.А. Кириллов, И.М. Персова и др. //Материнство и детство. – 1992. – №2 – 3. – С. 8 – 11.
149. Зубов Н.А., Захарова С.Ю., Вибе А.Б. Болезнь Волмана у детей одной семьи / //Педиатрия. – 1989. – №5. – С. 90 – 91.
150. Иванова В.Н., Новикова В.И., Лялькова В.П. Измененная иммунная система и заболевания органов пищеварения (у детей) //Физиологические и биохимические аспекты патологических процессов. – Смоленск: Б.и., 1990. – С. 47 – 49.
151. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Наследственные и врожденные нефропатии у детей. – Л.: Медицина, 1978. – 256 с.
152. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: (Руководство для врачей). – 2 – е изд. перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1989. – 456 с.
153. Идиопатическое преждевременное половое созревание у детей раннего возраста /О.Н. Савченко, В.Л. Лисс, Л.В. Николаева и др. //Тез. докл. II Всесоюз. конф. Педиатров-эндокринологов. – М: Б.и., 1988. – С.130.
154. Изачик Ю.А., Изачик Н.А. Современные представления о патогенезе целиакии //Педиатрия. – 1987. – №12. – С. 67 – 72.
155. Интестинальная лимфангиэктазия у детей /В.Р. Кушель, М.Б. Кубергер, Ф.М. Рытиков и др. //Педиатрия. – 1989. – №5. – С. 51 – 53.
156. Ильина Е.Г., Лурье И.В., Василяускене И.П. Анализ фенотипической вариабельности синдрома Циммермана-Лабанда //Педиатрия. – 1988. – №4. – С. 86 – 88.
157. Илютович Т.Б. Случай хронической надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза в сочетании с полигландулярной недостаточностью у ребенка 10 лет //Педиатрия. – 1989. – №8. – С. 92 – 94.
158. Исаева А.Д., Олейник В.К. Макросомия плода у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением //Акушерство и гинекология. – 1987. – №10. – С. 61 – 62.
159. Исаков Ю.Ф. Мегаколон у детей – М.: Медицина, 1965. – 286 с.
160. Каган В.Е. Аутизм у детей – Л.: Медицина, 1981. – 208 с.
161. Казанцева Л.З., Семячкина А.Н., Барашнев Ю.И. Дифференциальный диагноз состояний, сопровождающихся симптомами преждевременного старения у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – №3. – С. 27 – 32.
162. Казанцева Л.З., Новиков П.В., Семячкина А.Н., Барашнев Ю.И. и др. Синдром Прадера-Вилли у детей: новое в этиологии, патогенезе и лечении //Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – №4. – С. 40 – 44.
163. Казарян Г.А., Арутюнян В.М. Диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы. – Ереван: Айастан, 1990. – 247 с.
164. Каладзе Н.Н., Чебанова Н.А., Дорошенко Л.К. Дерматоглифика при конституционально-экзогенном ожирении у детей //Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №3. – С. 23 – 24.

165. Каламкарров Х.А., Рабухина Н.А., Безруков В.М. Деформации лицевого черепа. – М.: Медицина, – 1981. – 239 с.
166. Калинин А.П., Измаилов Г.И. Клинические проявления гипотиреоза //Терапевт. арх. – 1985. – Т.57, №12. – С. 97 – 102.
167. Калинин А.П., Измаилов Г.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза гипотиреоза //Терапевт. арх. – 1987. – Т.59, №11. – С.122 – 129.
168. Калиничева В.И. Витаминдефицитные анемии //Анемии у детей /Под ред. В. И. Калиничевой. – Л.: Медицина, 1983. – С. 87 – 101.
169. Каншина О.А. Диагностика и лечение неспецифического язвенного колита у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №10. – С. 3 – 8.
170. Каншина О.А. Опыт лечения неспецифического язвенного колита у детей и подростков //Педиатрия. – 1992. – №1. – С. 78 – 82.
171. Каншина О.А., Каншин Н.Н. Неспецифический язвенный колит у детей. – М.: Медицина, 1974. – 144 с.
172. Капустин А.В., Хавкин А.И., Кобаладзе Л.А. Гастроэзофагеальный рефлюкс и поражение респираторного тракта у детей: (Обзор литературы) //МРЖ. – 1990. – Т.5, №7. – №1303.
173. Касаткина Э.П. Учебное пособие по дифференциальной диагностике и терапии гермафродитизма. – М., 1979. – 134 с.
174. Касаткина Э.П. Задержка роста у детей //Сов. медицина. – 1983. – №9. – С. 61 – 65.
175. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
176. Касаткина Э.П. Актуальные проблемы гермафродитизма //Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №5. – С. 17 – 22.
177. Катамнестический анализ особенностей течения диффузного токсического зоба у детей /Л.А. Лисенкова, А.И. Гуляев, Е.Г. Чувилина, Н.А. Курмачева // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №2. – С. 36 – 39.
178. Кашин М.Б., Киркиж В.С., Даминов Ф.Р. Редкий случай семейного пилоростеноза //Педиатрия. – 1988. – №10. – С. 91.
179. Кашковский А.Н. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
180. Каюшева И.В. Дифференциальная диагностика гипоталамического синдрома пубертатного периода //Педиатрия. – 1984. – №5. – С. 58 – 60.
181. Кириллова Е.А., Назаренко Т.А. Патогенез изолированной формы гонадотропной недостаточности //Вопр. охраны материнства и детства. – 1991. – №4. – С. 44 – 48.
182. Клиника и лечение халазии у грудных детей /В.А. Агейкин, Л.Н. Рыбина, Л.И. Луговой, В.И. Виноградов // Педиатрия. – 1982. – №7. – С. 43 – 45.
183. Клинико-биохимические и морфологические особенности печеночной формы гликогенозов у детей /Ю.Г. Попович, И.В. Чибисов, И.Н. Потапова-Виноградова, Л.В. Чистова //Педиатрия. – 1988. – №1. – С. 35 – 39.
184. Клинико-биохимическая диагностика наследственных форм органических ацидемий у детей /Л.З. Казанцева, А.Г. Антошечкин, Е.А. Николаева и др. //Материнство и детство. – 1992. – №2 – 3. – С. 21 – 25.
185. Клінічні форми неспецифічного виразкового коліту у дітей /М.Ф. Денісова, Н.Т. Ремінна, С.О. Бабко та ін. //Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1989. – №5. – С. 6 – 7.

186. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. – Л.: Медицина, 1978. – 176 с.
187. Князев Ю.А., Марченко Л.Ф. Заболевания паращитовидных желез у детей // Педиатрия. – 1984. – №8. – С. 41 – 46.
188. Князев Ю.А., Туркина Т.И., Лебедькова С.Е. Дислипемии у детей // Педиатрия. – 1985. – №6. – С. 60 – 67.
189. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. – Л.: Медицина, 1986. – 312 с.
190. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков: (Руководство для врачей). – Л.: Медицина, 1981. – 280 с.
191. Когер О.Х., Уйбо Р.М., Мяки М. Целиакия у детей // Педиатрия. – 1991. – №10. – С. 79 – 85.
192. Козлов Г.И. Гипогонадотропный гипогонадизм, сочетающийся с аносмией (синдром Каллмана) // Пробл. эндокринологии. – 1987. – Т.33, №3. – С. 17 – 20.
193. Козловский И.В. Болезни органов пищеварения: Диагностика, дифференциальный диагноз и лечение. – Минск: Беларусь, 1989. – 239 с.
194. Кононенко Н.Г. Диагностика неорганических новообразований малого таза у детей // Педиатрия. – 1988. – №8. – С. 51 – 55.
195. Коркина М.В., Цивильно М.А., Марилов В.В. Нервная анорексия. – М.: Медицина, 1986. – 176 с.
196. Корнилова П.М., Батенькова Ю.В., Ипатов Ю.П. Удвоение желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1986. – №1. – С. 82 – 84.
197. Корницкий М.А., Поздняк Г.П. Клинико-морфологические особенности врожденной болезни Уиппла // Педиатрия. – 1990. – №7. – С. 76 – 77.
198. Котова Г.А. Современные методы исследования щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 1990. – Т.36, №3. – С. 42 – 45.
199. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. – М.: Медицина, 1989. – 208 с.
200. Критерии дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся ожирением у детей / В.М. Воинова, А.А. Ананенко, Л.З. Казанцева // Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №11. – С. 30 – 36.
201. Крупко-Большова Ю.В. Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. – К.: Здоров'я, 1986 – 184 с.
202. Кузнецова Э.С. Современные аспекты диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей // Педиатрия. – 1989. – №11. – С. 32 – 38.
203. Кузнецова Э.С., Бронштейн М.Э. Вирильный синдром у девочки с тератомой яичника // Педиатрия. – 1984. – №9. – С. 75 – 77.
204. Куш Н.Л. Запоры у детей. – К.: Здоров'я, 1976. – 167 с.
205. Куш Н.Л. Кисты и кистозные образования у детей. – К.: Здоров'я, 1983. – 120 с.
206. Куш Н.Л., Слепцов В.П., Куш Т.И. Об истинном гермафродитизме у детей // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. – 1983. – Т.131, №12. – С. 73 – 78.
207. Лагунова И.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
208. Лебедев Н.Б. Функциональное состояние тестикул при различных формах задержки полового развития у мальчиков // Педиатрия. – 1985. – №2. – С. 37 – 40.
209. Лебедев Н.Б., Осокина И.В. Синдром преждевременного полового развития у мальчика с гормонпродуцирующей опухолью печени // Педиатрия. – 1989. – №11. – С. 96 – 97.

210. Леванюк В.Ф., Дячук В.В. Ангидротическая эктодермальная дисплазия Криста – Сименса //Педиатрия. – 1982. – №8. – С. 69 – 70.
211. Левин М.Д. Рентгенологическая диагностика болезни Гиршпрунга у новорожденных //Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №7. – С. 62 – 67.
212. Левин М.Д. Функциональный мегаколон у детей //Педиатрия. – 1989. – №8. – С. 22 – 27.
213. Левин М.Д. Хронический колит у детей //Педиатрия. – 1989. – №9. – С. 69 – 73.
214. Левин М.Д. Рентгенологическая диагностика врожденного гипертрофического пилоростеноза //Педиатрия. – 1990. – №1. – С. 44 – 49.
215. Левин М.Д., Мишарев О.С. Функциональный мегаколон у детей //Педиатрия. – 1983. – №8. – С. 20 – 24.
216. Ленюшкин А.И. Детская колопроктология: (Руководство для врачей). – М.: Медицина, 1990. – 352 с.
217. Лившиц Е.Г., Медне Т.А. Синдром мальабсорбции в педиатрической клинике. – Рига: Зинатне, 1979. – 191 с.
218. Лисенкова Л.А., Гуляев А.И. Проект рабочей классификации болезней щитовидной железы у детей //Педиатрия. – 1991. – №4. – С. 106 – 109.
219. Лисс В.Л., Савченко О.Н. Задержка полового развития у мальчиков //Пробл. эндокринологии. – 1990. – Т.36, №5. – С. 58 – 62.
220. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
221. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И. О современной классификации рахита у детей (ответ на дискуссию) // Педиатрия. – 1991. – №7. – С. 103 – 105.
222. Лукьянчиков В.С., Балаболкин М.И. Эндокринологические аспекты некоторых гипоталамических синдромов //Терапевт. арх. – 1985. – Т.57, №12. – С. 102 – 108.
223. Лурье И.В., Ильина Е.Г. Синдром Симпсона и синдром Голаби-Розен: одно заболевание или две близкие формы? //Педиатрия. – 1987. – №6. – С. 81 – 82.
224. Максудов Г.Б. К вопросу о кальцифицирующей точечной дисплазии //Педиатрия. – 1980. – №12. – С. 33 – 34.
225. Мальченко А.М., Дарьина Л.С., Самарин Б.А. Болезнь Швахмана у ребенка грудного возраста //Педиатрия. – 1990. – №4. – С. 90 – 91.
226. Мальцев С.В. Диагностика болезни де Тони-Дебре-Фанкони //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №2. – С. 32 – 35.
227. Мариничева Г.С., Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
228. Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Бельченко Л.В. Алгоритм диагностики и лечения болезни Иценко-Кушинга //Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №1. – С. 39 – 45.
229. Мартыш Н.С., Киселева И.А. Корреляция данных эхографического обследования внутренних половых органов с физическим и половым развитием здоровых девочек //Нарушения репродуктивной системы в периоде детства и полового созревания. – М.: ВНИЦ ОЗМР МЗ СССР, 1986. – С. 40 – 50.
230. Медико-генетическое консультирование при реверсии пола (XY – женщины и XX – мужчины) и подходы к пренатальной диагностике /Н.П. Веропотвелян, Н.М. Томашевская, Л.В. Клипова и др. //Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №4. – С. 64 – 69.

231. Мельник А.И. Особенности мальабсорбционного энтерооксалурического синдрома у грудных детей при первичном оксалозе // Педиатрия. – 1988. – №3. – С. 46 – 49.
232. Мельник Д.Д. Эзофагеальная грыжа у ребенка // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1988. – Т.141, №11. – С. 82 – 83.
233. Мембранозная непроходимость желудка у грудных детей / Г.А. Баиров, Н.С. Манкина., А.А. Попов и др. // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1982. – №11. – С. 116 – 120.
234. Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
235. Мирзаев А.П. Дуоденальный стаз. – Л.: Медицина, Энтеропатический акродерматит // Педиатрия. – 1990. – №6. – С. 85 – 86. 1976. – 176 с.
236. Михайлова Е.П., Боженов Ю.А., Ивкин Н.П. Синдром спорадического идиопатического гипопаратиреоза у ребенка 6 лет // Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – №2. – С.70 – 71.
237. Мишарев О.С., Троян В.В., Левин М.Д. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей // Педиатрия. – 1989. – №2. – С. 51 – 55.
238. Могоряну П.Д. Рахитоподобные заболевания // Педиатрия. – 1989. – №2. – С. 76 – 82.
239. Могоряну П.Д., Амошей Д.С. Гиперкальциурии у детей // Педиатрия. – 1991. – №6. – С.70 – 75.
240. Мороз М.Г. Принципы ведения девочек с преждевременным половым созреванием по изосексуальному типу: Автореф. дис. к. м. н. – М., 1987. – 25 с.
241. Московина А.Г., Благодклонова Н.К. О возможности ЭЭГ – диагностики гетерозиготного носительства синдрома Мартина-Белла // Генетика. – 1990. – Т.26, №10. – С. 1865 – 1869.
242. Муковисцидоз / В.А. Таболин, М.А. Фадеева, У. Клэр и др. // Врожденные и наследственные заболевания легких у детей / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, С.Ю. Каганова, В. Таля. – М.: Медицина, 1986. – С. 170 – 189.
243. Мухамедзянова Г.С. Гипопластические анемии у детей. – М.: Медицина, 1970. – 256 с.
244. Назарова Ф.И., Шехова М.Т., Романова О.Г. Случай синдрома Халлермана-Штрайффа-Франсуа у однойцевых близнецов // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №2. – С. 72 – 73.
245. Нарушения полового развития / М.А. Жуковский, Н.Б. Лебедев, Т.В. Семичева и др. / Под ред. М.А. Жуковского. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
246. Наследственные анемии и гемоглобинопатии / Под ред. Ю.Н. Токарева (СССР), С.Р. Холлан (ВНР), Х.Ф. Корроля-Альмонте (Куба). Совместное издание СССР – ВНР – Куба. – М.: Медицина, 1983. – 336 с.
247. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: (Справочник) / С.И. Козлова, Е. Семанова, Н.С. Демикова, О.Е. Блинникова. – Л.: Медицина, 1987. – 320 с.
248. Наследственные синдромы, сопровождающиеся резкой деформацией позвоночника / А.Н. Семячкина, Л.З. Казанцева, Е.А. Николаева, А.М. Меркер // Педиатрия. – 1989. – №1. – С. 104 – 105.
249. Наследственные системные заболевания скелета / М.В. Волков, Е.М. Меерсон, О.Л. Нечволодова и др. – М.: Медицина, 1982. – 320 с.

250. Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. – Л.: Медицина, 1991. – 288 с.
251. Нетипичные клинические варианты гипотиреоза / Ф.М. Эгарт, К.Г. Камалов, Е.В. Васильева и др. // Пробл. эндокринологии. – 1991. – Т.37, №5. – С. 4 – 7.
252. Нечволодова О.Л. Системные наследственные нарушения развития скелета / Клини. рентгенодиагностика. – 1984. – Т.3. – С. 41 – 79.
253. Новиков П.В. Клинико-биохимические варианты фосфат-диабета и витамин Д-зависимого рахита у детей: Автореф. дис ... канд. мед. наук. – М., 1982. – 21 с.
254. Николайчук Л.В., Ищук А.И., Тихонова Е.П. Несахарный диабет. – К.: Здоров'я, 1985. – 64 с.
255. Ногаллер А.М., Юлдашев К.Ю., Малыгин А.Г. Хронические колиты и дискинезии толстой кишки – Ташкент: Медицина, 1989. – 212 с.
256. О диагностике синдрома хронической диарреи у детей раннего и дошкольного возраста / Н.Е. Сазанова, Л.Н. Варначева, Л.В. Бейер, И.А. Пырикова // Педиатрия. – 1985. – №6. – С.40 – 42.
257. О дифференциальной диагностике пахидермопериостоза / Б.Ш. Цициашвили, А.И. Бухман, С.С. Панкова и др. // Проб. эндокринологии. – 1989. – Т.35, №6. – С. 50 – 53.
258. О ранней диагностике опухолей головного мозга у детей / Э.И. Ямпольская, Г.Т. Намсараева, Л.В. Шишкина и др. // Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №12. – С. 47 – 51.
259. О ранней диагностике первичного нефрогенного (вазопрессин – резистентного) несахарного диабета / В.П. Лебедев, В.И. Вербицкий, И.Г. Пригожина, В.Г. Пищулина // Педиатрия. – 1985. – №11. – С. 64 – 65.
260. О связи хронической микроаспирации и гастроэзофагеального рефлюкса у детей с респираторной патологией / А.Б. Филимонов, А.В. Можейко, Л.А. Дулькина, О.И. Корытная // Педиатрия. – 1990. – №3. – С. 20 – 23.
261. О семейном характере врожденного пилоростеноза / Г.Н. Акжигитов, В.С. Петренюк, Е.Л. Найман, Г.Г. Листопад // Педиатрия. – 1989. – №3. – С. 90.
262. Однотипность и полиморфизм DIDMOAD синдрома – описание 10 случаев / Т.Л. Кураева, М.И. Балаболкин, Н.В. Лебедев и др. // Пробл. эндокринологии. – 1993. – Т.39, №3. – С. 32 – 35.
263. Особенности клинических проявлений и диагностики болезни Гиршпрунга у новорожденных и детей раннего возраста / Т.В. Красовская, Т.И. Вавилова, Т.Н. Кобзева, И.Д. Муратов // Клини. хирургия. – 1990. – №6. – С. 4 – 6.
264. Особенности клинического лечения и диагностики синдрома Шерешевского-Тернера у детей / Л.Т. Джафарова, Н.А. Алиева, Л.З. Ахмедова, Г.Г. Алекперова // Педиатрия. – 1984. – №12. – С. 43 – 45.
265. Особенности поражения скелета и мочевой системы при несовершенном костеобразовании у детей / Ю.И. Барашнев, В.Ю. Босин, И.М. Новикова, А.Я. Шершевская // Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №11. – С. 35 – 39.
266. Особенности течения пилоростеноза, сопровождающегося желтухой у новорожденных / В.А. Крюков, А.И. Сумин, В.В. Паршиков и др. // Педиатрия. – 1985. – №5. – С. 42 – 44.
267. Оценка физического и нервно – психического развития детей / В.Г. Майданник, М.А. Дадакина, А.Б. Корниенко // Учебное пособие для студентов медицинских институтов. – К., 1992. – 64 с.

268. Ошибки и опасности хирургического лечения детей с синдромом тестикулярной феминизации /А.Б. Окулов, Е.А. Богданова, Б.Б. Негмаджанов и др. //Педиатрия. – 1992. – №4 – 6. – С. 62 – 64.
269. Парамонов А.А. Особенности клиники осложнений дуоденальных язв у детей и тактика их лечения //Педиатрия. – 1985. – №6. – С. 38 – 40.
270. Патология полового развития девочек и девушек / Под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой. – К.: Здоров'я, 1990. – 228 с.
271. Пахидермопериостоз /Б.Н. Кривошеев, А.В. Богатырева, Т.И. Тонышева, В.Н. Ершов //Вестн. дерматологии. – 1978. – №2. – С. 57 – 60.
272. Пахомова В. М. Клиника и критерии диагностики синдрома Лоуренса-Муна-Барде-Бидля: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1979. – 17 с.
273. Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков /В.С. Приходько, В.В. Басилашвили, Ю.В. Одинец, Е.С. Чугаенко /Под ред. В.С. Приходько. – К.: Здоров'я, 1980. – 144 с.
274. Первичный врожденный гипогонадизм у детей и подростков /Р.Б. Базарбекова, А.К. Курманова, Г.Я. Святова и др. //Здравоохранение Казахстана. – 1987. – №9. – С. 43 – 45.
275. Петеркова В.А., Вядро С.С. Первичный альдостеронизм у детей: (Обзор литературы) //Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №4. – С. 46 – 48.
276. Петкевич Г.В. Рентгенодиагностика хронической и рецидивирующей непроходимости двенадцатиперстной кишки у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1976. – №5. – С. 67 – 70.
277. Петров В.П., Ерохин И.А., Шемякин И.С. Кровотечения при заболеваниях пищеварительного тракта. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
278. Петрова Н.С., Волосников Д.К. О диагностике заболеваний верхних отделов желудочно – кишечного тракта, клинически проявляющихся синдромом упорных срыгиваний и рвот у детей раннего возраста //Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №7. – С. 8 – 9.
279. Пинский С.Б., Калинин А.П., Кругляков И.М. Редкие заболевания. – Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, – 1989. – 176 с.
280. Пироженко В.В., Демирташева Н.Г. О семейной форме болезни Деркума //Клин. хирургия. – 1978. – №5. – С. 81 – 82.
281. Пищевод новорожденного (клиническая и функциональная анатомия, пренатальный онтогенез, пороки развития) /Ф.Ф. Сакс, М.А. Медведев, В.Ф. Байтингер, А.И. Рыжов. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. – 104 с.
282. Плехова Е.И. Половое созревание девочек и механизмы его задержки (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис... докт. мед. наук. – М., 1987. – 47 с.
283. Пляскова Л.М., Папаян А.В., Зинченко Л.В. Врожденный витамин Д-зависимый рахит //Вопр. охраны материнства и детства. – 1980. – №2. – С. 62 – 68.
284. Подходы к дифференциальной диагностике клинически сходных форм хромосомной патологии с помощью ЭВМ. /В.Г. Антоненко, Л.Я. Левина, Л.М. Константинова, А.Н. Заярный //Педиатрия. – 1991. – №10. – С. 25 – 29.
285. Пономарев А.А. Клиника и диагностика болезни Крона у детей //Вопр. охраны материнства и детства. – 1982. – №3. – С. 38 – 44.
286. Пономарев А.А. Синдром Золлингера-Эллисона у детей: (Обзор иностранной литературы) //Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №7. – С. 42 – 47.

287. Пономарев А.А. Клиника и диагностика удвоений желудка и двенадцатиперстной кишки //Вопр. охраны материнства и детства. – 1984. – №12. – С. 16 – 20.
288. Пономарев А.А. Безоары пищеварительного тракта у детей: (Обзор литературы) //Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. – №2. – С. 53 – 57.
289. Пономарев А.А. Внутрипросветные дивертикулы двенадцатиперстной кишки / Хирургия. – 1990. – №3. – С. 124 – 128.
290. Пономарев А.А., Курыгин А.А. Редкие неопухолевые хирургические заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. – Л.: Медицина, 1987. – 232 с.
291. Пономарев А.А., Кудрявцева Т.В., Захаров И.Н. Болезнь Менетрие у детей // Педиатрия. – 1985. – №10. – С. 75 – 77.
292. Пренатальная диагностика диссегментарной карликовости /Н.П. Веропотвелян, Л.В. Клипова, Н.М. Томашевская и др. //Педиатрия. – 1990. – №2. – С. 85 – 88.
293. Пренатальная диагностика синдрома Салдино-Нунана /И.В. Лурье, Т.П. Фещенко, Г.А. Крапива, И.В. Новикова //Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №1. – С. 74 – 75.
294. Профилактика, раннее выявление и лечение нарушений полового развития у девочек и девушек /Т.М. Варламова, И.С. Долженко, И.А. Киселева и др. / Под. ред. Е.А. Богдановой //Обзор информация: Медицина и здравоохранение. Серия акушерство и гинекология. – М., 1989. – Вып.2. – 75 с.
295. Прусов П. К. Оценка темпов полового созревания мальчиков //Педиатрия. – 1990. – №5. – С. 89 – 90.
296. Радбиль О.С., Калинин А.П., Нурманбетов Д.Н. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы и множественные аденоматозы // Обзорная информация: Медицина и здравоохранение. Серия онкология. – 1986, Вып.3. – 76 с.
297. Радолицкий С.Е. Функциональное состояние прямой кишки у больных хроническими запорами //Врачеб. дело. – 1988. – №3. – С. 9 – 12.
298. Рациональная диагностика заболеваний щитовидной железы /С.Л. Внотченко, Т.А. Океанова, Г.И. Федосеева и др. //Пробл. эндокринологии. – 1989. – Т.35, №6. – С. 45 – 50.
299. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз у детей. – М.: Медицина, 1974. – 168 с.
300. Рачинский С.В., Капранов Н.И. Торчинский М.Ю. Новое в изучении муковисцидоза //Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – №11. – С. 3 – 9.
301. Ревнова М.О. Целиакия. Метод. рекомендации. С.-Петербург: Б.И., 1998. – 24 с
302. Редкие формы аномалий развития у детей: нанизм и умственная отсталость, кариотип 46, XY, r(15); синдром триады – отсутствие мышц живота, крипторхизм, порок развития почек, кариоп 46, XY / Л.О. Бадалян, Г.Р. Мутовин, А.С. Петрухин и др. //Педиатрия. – 1980. – №2. – С. 37 – 39.
303. Редькин Ю.В. Фенотипический полиморфизм синдрома Дауна //Вопр. охраны материнства и детства. – 1981. – №9. – С. 28 – 32.
304. Резник Б.Я., Бабий И.Л. Клинический полиморфизм муковисцидоза у детей // Педиатрия. – 1988. – №10. – С. 61 – 65.
305. Рентгенодиагностика болезни Эрлахера-Блаунта /А.П. Чернов, Б.Г. Перепелкина, К.А. Иванова, В.А. Михайлов //Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1973. – №3. – С. 42 – 47.

306. Родионова Т.И., Солун М.Н. Ранняя диагностика заболеваний щитовидной железы при помощи скрининг – программы //Пробл. эндокринологии. – 1991. – Т.37, №4. – С. 34 – 35.
307. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Врожденные нарушения обмена гликогена. – М.: Медицина, 1989. – 240 с.
308. Розовская Л.Е., Тер-Егизаров Г.М. Артрогрипоз. – М.: Медицина, 1973. – 144 с.
309. Романенко В.А., Савинкова С.Д., Крюкова Ф.О. Синдром Нунан //Педиатрия. – 1990. – №8. – С. 91 – 93.
310. Романов П.А. Клиническая анатомия вариантов и аномалий толстой кишки. – М.: Медицина, 1987. – 192 с.
311. Руфанова К.В., Люгайте В.С. Синдром Апера (acrocephalosyndactylia) у ребенка 6 месяцев //Педиатрия. – 1989. – №10. – С. 77 – 78.
312. Садых-заде Х.С., Джафарова Л.Т., Алиева Н.А. Частота и характер преждевременного полового развития //Педиатрия. – 1987. – №1. – С. 65 – 68.
313. Сашенкова Т.П., Шульман С.А., Беляева Т.Ю. Хронический запор у детей и его лечение //Педиатрия. – 1990. – №10. – С. 64 – 68.
314. Селезнев Ю.В., Николаева Е.А. Частичная трисомия хромосомы 11 у ребенка с врожденными пороками развития //Педиатрия. – 1980. – №2. – С. 42 – 44.
315. Селецкий А.И. Психопатология детского возраста. – К.: Вища шк., 1987. – 295 с.
316. Семичева Т.В. Случай преждевременного полового развития у мальчика с гормональноактивной опухолью яичка //Педиатрия. – 1982. – №4. – С. 69.
317. Семичева Т.В. Преждевременное половое развитие: вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения //Педиатрия. – 1983. – №9. – С. 12 – 17.
318. Семячкина А.Н., Цветкова И.В., Казанцева Л.З. Принципы диагностики и лечения мукополисахаридозов у детей //Педиатрия. – 1991. – №4. – С. 50 – 57.
319. Сеттарова Д.А., Токарев Ю.Н. Наследственный гемохроматоз в детском возрасте //Педиатрия. – 1988. – №8. – С. 47 – 51.
320. Сеттарова Д.А., Сеттаров И.А. Дифференциальная диагностика наследственного гемохроматоза у детей //Педиатрия. – 1991. – №1. – С. 76 – 80.
321. Синдром болей в животе и его значение в педиатрической практике /Г.М. Тебенчук, Н.К. Унич, Л.Г. Бильская и др. //Педиатрия. – 1988. – №7. – С. 72 – 77.
322. Синдром Вевера-Смита у мальчика /В.М. Делягин, А.П. Фисенко, О.В. Караштина, В.Г. Солониченко //Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №6. – С. 64 – 67.
323. Синдром Золлингера-Эллисона у ребенка в возрасте 6 лет /О.В. Решетников, О.А. Пыклик, А.А. Львов и др. //Педиатрия. – 1991. – №2. – С. 82 – 83.
324. Синдром Книста у детей /Ю.И. Барашнев, А.В. Семячкина, Е.А. Николаева и др. //Вопр. охраны материнства и детства. – 1988. – №7. – С. 70 – 74.
325. Синдром Лангера-Гидеона и делеция длинного плеча хромосомы 8 /Д.В. Залетаев, Н.П. Кулешов, И.В. Лурье, Г.С. Мариничева //Генетика. – 1987. – №5. – С. 907 – 912.
326. Синдром Ларсена /О.Г. Филянская, К.А. Кенжебаева, О.В. Филиппенко, Н.О. Мусин //Педиатрия. – 1991. – №3. – С. 91 – 93.
327. Синдром полной трисомии по 22-й хромосоме у двух детей с микроцефалией и умственной отсталостью /П.В. Новиков, Т.А. Залетаева, Н.Б. Хуберен, Г.П. Хлыбова //Педиатрия. – 1990. – №2. – С. 89 – 92.
328. Синдром Сениора /Ю.И. Барашнев, М.С. Игнатова, Э.М. Дегтярева и др. //Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №8. – С. 42 – 44.

329. Синдром трисомии 9-й хромосомы у ребенка 3 мес. /Г.Д. Дорофеева, С.Б. Арбузова, О.Н. Манойленко и др. //Педиатрия. – 1984. – №11. – С. 60 – 61.
330. Синдром Франческетти /Ю.И. Барашнев, Л.З. Казанцева, А.Н. Семячкина, Н.П. Букатина //Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №9. – С. 69 – 70.
331. Синдром церебрального гигантизма у детей (синдром Сотоса) /Ю.И. Барашнев, Л.З. Казанцева, А.Н. Семячкина, В.Г. Хварджян //Вопр. охраны материнства и детства. – 1981. – №9. – С. 64 – 67.
332. Сичко Ж.В., Платонова Т.Н. Случай синдрома Ханхарта //Педиатрия. – 1986. – №5. – С. 63.
333. Скородок Л.М. О гормональном лечении вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма у мальчиков //Педиатрия. – 1982. – №4. – С. 46 – 50.
334. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушение полового развития у мальчиков. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
335. Слободян Л.М. Классификация синдрома мальабсорбции //Педиатрия. – 1989. – №6. – С. 86 – 87.
336. Слободян Л.М. Некоторые аспекты патогенеза, классификации и диагностики синдрома мальабсорбции //Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №4. – С. 7 – 9.
337. Случай деформирующей дистонии у больного трихоринофалангеальной дисплазией I типа /Ю.И. Малышев, С.А. Мальмберг, В.Г. Солониченко, М.Ю. Чучин //Педиатрия. – 1992. – №1. – С. 102 – 106.
338. Случай синдрома Сейпа-Берардинелли /О.П. Романенко, С.П. Максимова, В.Б. Спиридонова и др. //Педиатрия. – 1979. – №1. – С. 66 – 68.
339. Смяян И.С. Синдром мальабсорбции и диспепсия //Педиатрия. – 1986. – №4. – С. 51 – 55.
340. Смяян И.С. Клинико-патогенетические расстройства пищеварения у детей раннего возраста //Педиатрия. – 1989. – №3. – С. 73 – 76.
341. Смяян И.С., Лобода В.Ф., Федорцов О.Е. Гипотрофия. – К.: Здоров'я, 1989. – 160 с.
342. Современные аспекты синдрома мальабсорбции у детей /В.А. Таболин, Ю.Г. Мухина, Т.И. Корнева, Е.К. Кургашева //Вопр. охраны материнства и детства. – 1982. – №12. – С. 48 – 54.
343. Сокол А.Ф. Оценка клинических симптомов аддисоновой болезни //Пробл. эндокринологии. – 1985. – Т.33, №4. – С. 20 – 22.
344. Соколова Т.С., Лусс Л.В., Рошаль Н.И. Пищевая аллергия у детей. – Л.: Медицина, 1977. – 120 с.
345. Соснова Е.А. Состояние репродуктивной системы у больных с нарушениями функции щитовидной железы //Акушерство и гинекология. – 1988. – №5. – С. 46 – 50.
346. Состояние современной диагностики врожденного гипотиреоза у детей /И.П. Ларищева, В.А. Агейкин, Л.В. Сапелкина и др. //Педиатрия. – 1990. – №5. – С. 64 – 68.
347. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.
348. Старкова Н.Т. Основы клинической андрологии. – М.: Медицина, 1973. – 391 с.
349. Сторожев В.Л. Клинический полиморфизм и принципы патогенетической терапии болезни де Тони-Дебре-Фанкони и почечного тубулярного ацидоза у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1982. – 22 с.

350. Студеникин М.Я., Евдокимова А.И. Гемолитические анемии у детей. – Ташкент: Медицина, 1979. – 285 с.
351. Студеникин М.Я., Ленюшкин А.И. Болезни детей, пограничные для интерниста и хирурга. – М.: Медицина, 1981. – 208 с.
352. Стыгар А.М., Демидов В.Н. Антенатальная ультразвуковая диагностика системных поражений опорно – двигательного аппарата плода // Вопр. охраны материнства и детства. – 1991. – №4. – С. 53 – 60.
353. Суворова К.Н., Антоньев А.А. Наследственные дерматозы. – М.: Медицина, 1977. – 231 с.
354. Суставная гипермобильность в словацкой популяции /М. Ондрашик, И. Рыбах, Ш. Ситяй, И. Буран // Ревматология. – 1986. – №2. – С. 24 – 26.
355. Таболин В.А. Врожденный гепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей у детей: (Руководство для врачей) /Под ред. Н.И. Нисевич. – Л.: Медицина, 1981. – С. 92 – 99.
356. Таболин В.А., Урывчиков Г.А. Алкогольный синдром плода // Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. – №5. – С.48 – 52.
357. Тактика врача при абдоминальном синдроме, не требующем хирургического вмешательства /Л.Г. Сафина, В.А. Шамарин, Е.Я. Энс, Г.П. Трофимов // Вопр. охраны материнства и детства. – 1989. – №8. – С. 22 – 24.
358. Тамулевичюте Д.И., Витенас А.М. Безоары и камни желудочно-кишечного тракта // Клин. медицина. – 1981. – №2. – С. 34 – 38.
359. Татонь Я. Ожирение. Патологическая физиология, диагностика, лечение :Пер. с польского. – Варшава: Медицинское изд-во, 1981. – 363 с.
360. Таточенко В.К. Длительные диареи у детей грудного и раннего возраста // Педиатрия. – 1992. – №3. – С. 50 – 56.
361. Тебуев А.М. Синдром тестикулярной феминизации (Обзор) // МРЖ – 1988. – Р. XX, №4. – С. 11 – 15.
362. Терещенко И.В. Пубертатно-юношеский диспитуитаризм (гипоталамический пубертатный синдром) // Педиатрия. – 1989. – №12. – С. 55 – 59.
363. Тимофеева Г.А. Цинзерлинг А.В. Острые кишечные инфекции у детей. – Л.: Медицина, 1984. – 304 с.
364. Терфильев И.Е. Эндоскопическая картина и лечение полипов желудочно-кишечного тракта у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1983. – 14 с.
365. Трофимов В.М., Калинин А.П., Краснов Л.М. Современные аспекты диагностики и лечения первичного гиперальдостеронизма // Клин. медицина. – 1992. – №1. – С. 9 – 13.
366. Трудности и ошибки диагностики врожденных диафрагмальных грыж у детей / Г. А. Баиров, А.А. Гумеров, Ш.С. Ишимов и др. // Педиатрия. – 1988. – №10. – С. 66 – 68.
367. Фатеева Е.М. Дистрофия пренатального происхождения в раннем детском возрасте. – М. Медицина, 1969. – 252 с.
368. Фейжельсон Ж. Муковисцидоз (опыт наблюдения за 222 больными за 38 лет педиатрической практики) // Педиатрия. – 1992. – №3. – С. 56 – 61.
369. Фигуренко Л.И., Дашкова Г.Н. Два случая синдрома Пьера – Робена в одной семье // Педиатрия. – 1983. – №3. – С. 70.
370. Фоменко Н.М., Магурык Г.І., Івашинин О.О. Випадок синдрому Меккеля без потиличного енцефалоцеле у новонародженого // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1990. – №1. – С. 29 – 30.

371. Фоменко Н.Н., Ильина Е.Г. Случай синдрома Секкеля в одной семье //Педиатрия. – 1991. – №1. – С. 90 – 92.
372. Фофанова О.В. Синдром Шерешевского-Тернера //МРЖ. – 1986. – P.V, №10. – С. 26 – 31.
373. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. – Л.: Наука, 1989. – 207 с.
374. Фролькис А.В. Первичные (наследственно обусловленные и врожденные) нарушения всасывательной функции тонкой кишки //Клин. медицина. – 1990. – Т.68, №2. – С. 120 – 124.
375. Фролькис А.В. Функциональные заболевания пищеварительного тракта. – Л.: Медицина, 1991. – 224 с.
376. Фролькис А.В., Горанская С.В. Интестинальные энзимопатии (синдром малдигестии). – Кишинев: Штиинца, 1982. – 160 с.
377. Хавин И.Б. Основные принципы классификации ожирения //Пробл. эндокринологии. – 1986 – №3. – С. 48 – 50.
378. Хирургическое лечение синдрома Мориака (у детей) /Н.В. Проценко, А.А. Фомин, А.В. Борисов, М.Е. Яновская //Хирургия. – 1990. – №8. – С. 131 – 132.
379. Холодова Е.А. Гипотиреоз (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) //Здравоохранение Белорусс. – 1987. – №10. – С. 60 – 63.
380. Хронические заболевания толстой кишки /Н.Е. Богданович, Л.И. Лозовская, Г. В. Римарчук, Ю.П. Ипатов //Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей /Под ред. А.А. Баранова, А.В. Аболенской. – М.: Медицина, 1986. – С. 107 – 172.
381. Хронические заболевания тонкой кишки /Ж.И. Ключева, Л.С. Титова, А.А. Патакина //Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей /Под ред. А.А. Баранова, А.В. Аболенской. – М.: Медицина, 1986. – С. 44 – 106.
382. Хроническая почечная недостаточность у детей /Под. ред. М.С. Игнатовой, П. Гроссмана. Совместное издание СССР – ГДР. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
383. Цукер М.Б. Клиническая невропатология детского возраста. – М.: Медицина, 1978. – 464 с.
384. Чаяло П. . Нарушения обмена липопротеидов. – К.: Здоров'я, 1990. – 184 с.
385. Черствой Е.Д., Кравцова Г.И., Недзьведь К.М. Клинико-морфологические проявления церебро – гепаторенального синдрома (синдром Зельвейгера) //Арх. патологии. – 1975. – №11. – С. 75 – 77.
386. Чистякова И.А., Шеклакова М.Н. Пеллагра в настоящее время //Вестн. дерматологии и венерологии. – 1985. – №12. – С. 47 – 50.
387. Шамов И.А. Наследственная форма болезни Деркума //Клин. медицина. – 1976. – №6. – С. 119 – 121.
388. Шейбак М.П., Евец Л.В. Клинические синдромы и лечебная тактика при непереносимости коровьего молока у детей раннего возраста //Педиатрия. – 1991. – №9. – С. 77 – 80.
389. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: вопросы клинической терминологии и семиотики //Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №2. – С. 39 – 44.
390. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: принципы построения рабочей классификации //Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №3. – С. 31 – 35.
391. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: дифференциально – диагностические подходы и критерии диагноза //Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т.38, №6. – С. 39 – 45.

392. Шилов А.В., Новиков П.В. Дифференциальная диагностика рахитоподобных заболеваний у детей // Педиатрия. – 1979. – №9. – С. 65 – 70.
393. Шестакова М.Д., Рябчук Ф.Н. Синдром Маллори-Вейса у детей // Педиатрия. – 1990. – №5. – С. 97 – 99.
394. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. – Л.: Медицина, 1980. – 264 с.
395. Щеглова О.С., Волынская М.А. Случай семейной формы хронической недостаточности коры надпочечников у мальчика 9 лет // Педиатрия. – 1987. – №2. – С. 97 – 99.
396. Эгарт Ф.М. Первичный гиперальдостеронизм и изолированный гипоальдостеронизм // Пробл. эндокринологии. – 1989. – Т.35, №2. – С. 54 – 58.
397. Энтеропатический акродерматит у ребенка 1 года 3 мес. / Р.А. Комиссарова, В.В. Зайцева, В.В. Латышева, А.М. Никонов // Педиатрия, – 1985. – №11. – С. 61 – 62.
398. Эхографическая и сцинтиграфическая диагностика кист общего желчного протока / С.П. Миронов, В.В. Митьков, А.В. Силаев и др. // Педиатрия. – 1985. – №5. – С. 38 – 39.
399. A case of de Novo trisomy 12p syndrome / Sh. Tayel, M. M. McCorquodale, T. Rutherford et al. // Clin. Genet. – 1989. – Vol. 35, №5. – P. 382 – 386.
400. A case of partial trisomy 4q resulting from familial (4; 9); (q23; p24) translocation / T. Kadotani, Y. Watanade, T. Kiyuna, S. Takeuchi // Proc. Japan. Acad. – 1981. – Vol. 57 – B. – P. 374 – 377.
401. A cerescimento e sviluppo puberale Nel maschio con sindrome adrenogenitale / L. Gargantini, P. Calri, V. Brunelli et al. // Pediatr. Med. Chir. – 1989. – Vol.11, №6. – P. 597 – 602
402. A craniosynostosis in a boy with a del (7); (p. 15.3 p 21.3): Assignment by deletion mapping of the critical segment for craniosynostosis to the midportion of 7p,21 / T. Motegi, M. Ohuchi, C. Ohtaki et al. // Hum. Genet. – 1985. – Vol. 71, №2. – P. 160 – 162.
403. A child with phenotypic Laron dwarfism and Normal somatomedin levels / C. Pintor, S. Loche, S. G. Cella et al. // №. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 320, №6. – P. 376 – 379.
404. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome / W.J. Duncan, R.S. Fowler, L.G. Farkas et al. // Amer. J. Med. Genet. – 1981. – Vol.10, №1. – P. 37 – 50.
405. A lethal, Larsen-like multiple joint dislocation syndrome / H. Chen, Chung-Ho Chang, E. Perrin, J. Perrin // Amer. J. Med. Genet. – 1982. – Vol. 13, №2. – P. 149 – 161.
406. A New family with the Townes – Brocks syndrome/ M. A. C. Simon de Vries – Van der Weerd, P.J. Willems, H.M. Mandema, L.P. Kate // Clin. Genet. – 1988. – Vol. 34, №3. – P. 195 – 200.
407. A Japanese patient with the Dubrowitz syndrome / J. Kondo, K. Takeda, K. Kuwajima, T. Hirano // Clin. Genet. – 1987. – Vol. 31, №6. – P. 389 – 392.
408. A possible clinical implication of homozygous in versions of 9qh regions with Cornelia de Lange syndrome (CLS) / K.A. Babu, R.S. Verma, J. Rodrigues et al. // Hum. Genet. – 1985. – Vol.35, №4. – P. 265 – 267.
409. A probable case of Rud's Syndrome / A. Vitaliti, F. Scibilia, G. Marincola, F. Marabito // Acta med. auxol. – 1980. – Vol. 12, №1. – P. 39 – 48.

410. A probably distinct autosomal recessive thoraco – limb dysplasia / H. Rivera, J. M. Perez – Salas, Z. Nakara, M. L. Ramirez // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol. 25, №9. – P. 619 – 622.
411. A sex – linked recessive disorder with retardation of growth. Peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration / J.H. Menkes, M. Allers, G.K. Steigleder et al. // *Pediatrics.* – 1962. – Vol.29. – P. 764 – 779.
412. A syndrome of short stature, joint laxity, and developmental delay / C.E. Anderson, M.E. Bocian, A.P. Walker et al. // *Clin. Genet.* – 1982. – Vol.22, №1. – P. 40 – 46.
413. A taxonomic approach to the del (4p) phenotype / M. Preus, S. Ayme, P. Kaplan, M. Vekemans // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.21. – P. 337 – 345.
414. A unique association of short stature, dysmorphic features, and speech impairment (Floating – Harbor syndrome) / P.L. Robinson, M. Shohat, R.M. Winter et al. // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol.113, №4. – P. 703 – 706.
415. Aarskog Syndrome: Full male and female expression associated with an X-autosome translocation / E. Bawle, M. Tyrkus, S. Lipman, D. Bozimowski // *Amer. J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.17, №3. – P. 595 – 602.
416. Abdel Y. K., Auger L. T., El – Gharbawy T. Kenny – Caffey syndrome. Case report and literature review // *Clin. Pediatr.* – 1989. – Vol.28, №4. – P. 175 – 179.
417. Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism / P.J. Pringle, R. Stanhope, P. Hindmarsh, C.G. D. Brook // *Clin. Endocrinol.* – 1988. – Vol.28, №5. – P. 479 – 486.
418. Accuracy of anorectal manometry in the diagnosis of Hirschprung's disease / P. S. Low, S. H. Quak, K. Prabhakaran et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1989. – Vol.9, №3. – P. 342 – 342.
419. ACTH deficiency Hypothalamic or pituitary in origin ? / D. Gordon, G. H. Beastall, C. Thomson, J. A. Thomson // *Scott. Med. J.* – 1987. – Vol.32, №2. – P. 49 – 50.
420. Acrocallosal syndrome: Additional manifestations / A. C. Casanassima, D. Beneck, M. H. Gewitz et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №3. – P. 311 – 317.
421. Acrofacial dysplasia resembling geleophysic dysplasia / J. Spranger, E. F. Gilbert, S. Flarz et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.19, №3. – P. 501 – 506.
422. Adams J. S. Vitamin D metabolic-mediated hypercalcemia // *Endocrinol. Metabol. Clin. N. Amer.* – 1989. – Vol.18, №3. – P. 765 – 778.
423. Alain №., Zipf W. B. Short stature and thyroxinebinding globulin excess: Improvement with triiodothyronine treatment // *Pediatrics.* – 1988. – Vol.81, №5. – P.674 – 679.
424. Alagille D., Odievre M. (Алажиль Д., Одьевр М.) Заболевания печени и желчных путей у детей : Пер. с франц. – М.: Медицина, 1982. – 488 с.
425. Allanson J. E., Hall J. G., Van Allen M. J. Noonan phenotype associated with Neurofibromatosis // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.21, №3. – P. 457 – 462.
426. Allolio B. Diagnostik beim Cushing-Syndrom // *Therapiewoche* – 1987. – Bd.37, №33. – S. 3068 – 3074.
427. Alopecia-anosmia-deafness-hypogonadism syndrome revisited: Report of a New case / K. Johnston, M. Golabi, B. Hall et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.26, №4. – P. 925 – 927.
428. An ectopic, ACTH producing, oncocytic carcinoid tumor of the thymus. Report of a case / J. Yamaji, O. Iimura, T. Mito et al. // *Jap. J. Med.* – 1984. – Vol.23, №1. – P. 62 – 66.
429. An interstitial deletion of the long arm of chromosome 13 / B. Roland, R. B. Lowry, A. S. Robertson, D. M. Cox // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №4. – P. 276 – 281.

430. Andersen P. E., Hauge M. Congenital generalised bone dysplasias: A clinical, radiological, and epidemiological survey // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №1. – P. 37 – 44.
431. Annular pancreas. Maya clinic experience from 1957 to 1976 with review of the literature. / P. D. Kiernan, S. G. Re Mine, P. C. Kiernan et al. // *Arch. Surg.* – 1980. – Vol.115, №1. – P. 46 – 50.
432. Antenatally diagnosed thanatophoric dysplasia / Z. Toth, J. Vachter, G. Szeifert et al. // *Acta paediatr. hung.* – 1982. – Vol.23, №4. – P. 423 – 430.
433. Antley – Bixler syndrome in sisters, A term Newborn and a prenatally diagnosed fetus / A. Schinzel, G. Savoldelli, J. Briner et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14. – P. 139 – 147.
434. Aprigliano F. Esophageal stenosis in children // *Ann. Otol.* – 1980. – Part 1. – P. 391 – 396.
435. Aspects d'anthropologie endocrinienne dans la puberte precoce / M. Ciovirnache, T. Florea, M. Popa et al. // *Endocrinologie.* – 1989. – Vol.27, №3. – P. 119 – 131.
436. Arroyo M. A. R., Weaver D. D., Beals R. K. Congenital contractural arachnodactyly. Report of four additional families and review of literature // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.27, №6. – P. 570 – 581.
437. Artega B., Klein R., Biglieri E. G. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism // *Amer. J. Med.* – 1985. – Vol.79, №6. – P. 722 – 728.
438. Auchterlonie I. A., White M. P. Recurrence of the VATER association within a sibship // *Clin. Genet.* – 1982. – Vol.21, №2. – P. 122 – 124.
439. Autio S., Pihko H., Tengstrom C. Clinical features in a de Novo interstitial deletion 15q13 to 15q // *Clin. Genet.* – 1988. – Vol.34, №5. – P. 293 – 298.
440. Autosomal dominant inheritance of the Aarskog syndrome / R. E. Grier, F. H. Farrington, R. Kendig, P. Manunes // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.15, №1. – P. 39 – 46.
441. Autosomal dominant partial lipodystrophy associated with Rieger anomaly, short stature, and insulinopenic diabetes / D. Aarskog, L. Osel, H. Pande, №. Eide // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.15, №1. – P. 29 – 38.
442. Autosomal recessive form of whistling face syndrome in sibs / B. Dallapiccola, A. Giannotti, A. Lembo, L. Sagui // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.33, №4. – P. 542 – 544.
443. Ayme S., Preus M. The Marshall and Stickler syndromes: objective rejection of lumping // *J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.21, №1. – P. 34 – 38.
444. 11 β -Hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia: Update of prenatal diagnosis / A. Roster, №. Weshler, E. Leiberman et al. // *J. Clin. Endocrinol.* – 1988. – Vol.66, №4. – P. 830 – 838.
445. Lipotropin and cortisol responses to an intravenous infusion dexamethasone suppression test in Cushing's syndrome and obesity / A. B. A. Samra, H. Dechaud, B. Estour et al. // *J. clin. Endocrinol.* – 1985. – Vol.61, №1. – P. 116 – 119.
446. Bahna S. L., Heiner D. C. (Бахна С. Л., Хейнер Д. К.) Аллергия к молоку: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
447. Bai №. S. S., Joseph T. P., Nair P. M. Ellis – Van Creveld syndrome // *Int. J. Pediatr.* – 1983. – Vol.50, №403. – P. 227 – 229.
448. Bain M. D., Winter R. M., Burn J. Robinow syndrome without mesomelic "brachymelia" : A report of five cases // *J. Med. Genet.* – 1986. – Vol.23, №4. – P. 350 – 354.

449. Bamforth J. S., Hughes J., Lazarus Y. Congenital anomalies associated with hypothyroidism // *Arch. Dis. Child.* – 1986. – Vol.61. – P. 608 – 613.
450. Baraitser M., Insley J., Winter R. M. A recognisable short stature syndrome with premature aging and pigmented Naevi // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №1. – P. 53 – 56.
451. Barzilay Z., Somekh E. Diabetes insipidus in severely brain damaged children // *J. Med.* – 1988. – Vol.19, №1. – P. 47 – 64.
452. Beals R. K. Hypochondroplasia. A report of fave childrens // *J. Bone Jt. Surg.* – 1969. – Vol.51 – A, №4. – P. 728 – 736.
453. Beckwith – Wiedemannov sindrom / D. Jurkovic, M. Domic, A. Radica, M. Novak // *Arch. Zast. Majke Djet.* – 1983. – Bd.27, №1. – S. 53 – 59.
454. Beg M. H., Reyazuddin, Hasan A. Esophageal foreign bodies // *Ind. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.55, №2. – P. 323 – 326.
455. Behmel A., Plochl E., Rosenkranz W. A New X – linked dysplasia gigantism syndrome: identical with the Simpson dysplasia syndrome? // *Hum. Genet.* – 1984. – Vol.67. – P. 409 – 413.
456. Beighton P. Sclerosteosis // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №3. – P. 200 – 203.
457. Beighton P., Horan F. T. Spondylocostal dysostosis in South African sisters // *Clin. Genetics.* – 1981. – Vol.19, №1. – P. 23 – 25.
458. Berio A. Il quadro elettroforetico monodimensionale degli aminoacidi urinari Nella sindrome di de Toni-Debre-Fanconi da cistinosi // *Minerva pediatr.* – 1986. – Bd.38, №23 – 24. – S. 1123 – 1128.
459. Bernheimer H., Molzer B. Lipidspeicherkrankheiten (Lipidosen): Genetische, biochemische und klinisch-chemische Aspekte // *Klin. Padiatr.* – 1986. – Bd.198, №2. – S. 67 – 88.
460. Beyreiss K. Das Malabsorptionssyndrom. – Eine Übersicht zur Definition, Pathogenese und Diagnose – Teil 1 // *Kinderarztl. Prax.* – 1985. – Bd.53, №4. – S. 155 – 166.
461. Beyreiss K. Das Malabsorptionssyndrom. – Eine Übersicht zur Definition, Pathogenese und Diagnose. Teil 2 // *Kinderarztl. Prax.* – 1985. – Bd.53, №5. – S. 219 – 228.
462. Bigozzi U., Montali E., De Chiara A. Achondroplasia-genetic aspects // *Acta. med. auxol.* – 1980. – Vol.12, №2. – P. 115 – 125.
463. Birkhauser M. H. Hypogonadismus beim Mann und bei der Frau // *Schweiz med. Wschr.* – 1986. – Bd.116, №13. – S. 403 – 407.
464. Bittner P. Bei Minderwuchs immer an Zoliakie denken // *Padiatr. Prax.* – 1983. – Bd.29, №1. – S. 85 – 87.
465. Bixler D., Christian J. C., Gorlin R. J. Hypertelorism, microtia and facial clefting. A Newly described inherited syndrome // *Amer. J. Dis. Child.* – 1969. – Vol.118. – P. 495 – 498.
466. Blunck W. (Блунк В.) Детская эндокринология : Пер. с нем. – М.: Медицина, 1981. – 304 с.
467. Borbolla L., Vazquez B. Enanismo diastorofico. Presentacion de dos casos con estudio dermatoglifico // *Rev. Cubana Pediatr.* – 1982. – Vol.54, №2. – P. 239 – 250.
468. Bost M., Andrini P., Jean D. Pseudopuberte precoce dans le syndrome de Mac Cune – Albright // *Pediatric.* – 1985. – Bd.40, №1. – S. 55 – 60.

469. Bouchard C. Genetique et obesite cher l'homme // Diabete Metabol – 1988. – Bd. 14, №4. – S. 407 – 413.
470. Boue A., Mornet E., Couillin P. Genetique moleculaire du deficit en 21 hydroxylase // Ann. Endocrinol. – Bd. 48, №1. – S. 24 – 30.
471. Bowen P., Conradi G. Syndrome of skeletal and genitourinary anomalies with unusual facies and failure to thrive in Hutterite sibs // Birth Defects. – 1976. – Vol. XII(6). – P. 101 – 108.
472. Bowie M. D., Hill J. D. a – Chain disease in children // J. Pediatr. – 1988. – Vol. 112, №1. – P. 46 – 49.
473. Brachymesomelia – renal syndrome / L. O. Langer, R. Neishino, A. Yamaguchi et al. // Amer. J. Med. – 1983. – Vol. 15, №1. – P. 57 – 65.
474. Brain tumors in children / R. P. Kadota, J. B. Allen, G. A. Hartman, W. E. Spruce // J. Pediatr. – 1989. – Vol. 114, №4. – P. 511 – 519.
475. Brief clinical report: An autosomal recessive ectodermal dysplasia syndrome of hypotrichosis, ophthalmodysplasia, hyperkeratosis, kyphoscoliosis, cataract, and other manifestations / A. F. P. Alves, P. A. B. dos Santos, E. Castle – Branco, №. Freire – Maia // Amer. J. Med. Genet. – 1981. – Vol. 10, №3. – P. 213 – 218.
476. Brief clinical report: Herrmann – Opitz syndrome: Report of an affected fetus / K. Anyane – Yeboa, J. Kasznica, J. Malin, J. Maidman // Amer. J. Med. Genet. – 1987. – Vol. 27, №2. – P. 467 – 470.
477. Brief clinical report: Report of a case and further delineation of the SHORT syndrome / H. V. Toriello, S. Wakefield, K. Komar et al. // Amer. J. Med. Genet. – 1985. – Vol. 22, №2. – P. 311 – 314.
478. Brief clinical report: The GAPO syndrome / S. Manouvries – Hanu, C. Largilliere, M. Benalioua et al. // Amer. J. Med. Genet. – 1987. – Vol. 26, №3. – P. 683 – 688.
479. Brinch M. Anorexia Nervosa: Pregnancies occurring before during and after anorexia Nervosa // Ugeskr. Laeger (Dan.) – 1985. – Vol. 147, №4. – P. 292 – 296.
480. Burke A. P., Sobin L. H. The pathology of Cronkhite – Canada polypos. A comparison to juvenile polyposis // Amer. J. surg. Pathol. – 1989. – Vol. 13, №11. – P. 940 – 946.
481. Burn J., Marwood R. P. Fraser syndrome presenting as bilateral renal agenesis in three sibs // J. Med. Genet. – 1982. – Vol. 19, №5. – P. 360 – 361.
482. Butler M. G. Hypopigmentation: A common feature of Prader – Labhart – Willi syndrome // Amer. Genet. – 1989. – Vol. 45, №1. – P. 140 – 146.
483. 3C syndrome: Third occurrence of craniocerebello – cardiac dysplasia (Ritscher – Schinzel syndrome) / A. Verloes, M. F. Dresse, M. Jovanovic et al. // Clin. Genet. – 1989. – Vol. 35, №3. – P. 205 – 208.
484. Cagliero E., Lorenz M. The corticotropin – releasing factor test in the diagnosis of ectopic ACTH secretio // West., J. Med. – 1987. – Vol. 146, №5. – P. 614 – 615.
485. Campistol J., Ribes A. Acidurias organicas. Formas de presentacion y tratamiento // An. esp. Pediatr. – 1986. – Vol. 24, №4. – P. 232 – 240.
486. Campobasso P., Belloli G. La stipsi cronica Nel bambino // Pediatr. Med. Chir. – 1988. – Vol. 10, №3. – P. 241 – 250.
487. Cantani A. Diagnostik angeborener Aminoazidopathien durch phantypische Merkmale (Urin – oder Korpergeruche, Haut – , Haare – , Augensymptome oder Skelettveranderungen) // Klin. Padiatr. – 1989. – Bd. 201, №6. – S. 443 – 451.

488. Case of lethal multiple pterygium syndrome with special reference to the origin of pterygia / №. G. Hartwig, Chr. Vermeij – Keers, J. A. Bruijn et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.33, №4. – P. 537 – 541.
489. Central diabetes insipidus / №. G. Greger, R. T. Kirkland, G. W. Clayton, J. L. Kirkland // *Amer. J. Dis. Child.* – 1986. – Vol.140, №6. – P. 551 – 554.
490. Cerebro – costo – mandibular syndrome: a case report and review of the literature / K. Tachibana, Y. Yamamoto, E. Osaki, Y. Kuroki // *Hum. Genet.* – 1980. – Vol.54. – P. 283 – 286.
491. CFC syndrome: Report of three additional cases / G. Sorge, F. Di Forti, G. Scarano et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.33, №4. – P. 476 – 478.
492. Chan F. L., Wang Chr. Imaging for adrenal tumors // *Baillere's clin. Endocrin. Metabol.* – 1989. – Vol.3, №1. – P. 153 – 189.
493. Chen H., Liu C. T., Yang S. S. Achondrogenesis: A review with special consideration of achondrogenesis type II // (Langer – Saldino) // *Amer. J. Med. Genet.* – 1981. – Vol.10, №4. – P. 379 – 394.
494. Childhood hypoglycemia: Differentiating hyperinsulinemic from Nonhyperinsulinemic causes / J. D. Antunes, M. E. Geffner, B. M. Lippe, E. M. Landaw // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol.116, №1. – P. 105 – 108.
495. Christ – Siemens – Touraine syndrome. Investigations of two large brazilian kindreds with a New estimate of the manifestation rate among carriers / M. Pinheiro, M. T. Ideriha, E. A. Chautard – Freire – Maia et al. // *Hum. Genet.* – 1981. – Vol.57, №4. – P. 428 – 431.
496. Chromosomal abnormalities associated with congenital contractures (arthrogryposis) / S. D. Reed, J. G. Hall, V. M. Riccardi et al. // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.24, №4. – P. 353 – 372.
497. Chromosome abnormalities in infants with prune belly anomaly: Association with trisomy 18 / M. Frydman, R. E. Magenis, T. K. Mohandas, M. M. Kabock // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.15, №1. – P. 145 – 148.
498. Chromosome 15 in Prader – Willi syndrome / C. №. Fear, D. E. Mutton, A. C. Berry et al. // *Develop. Med.* – 1985. – Vol.27, №3. – P. 305 – 311.
499. Chronischer durchfall als hauptsymptom einer Histiocytose X / K. Pittschieler, G. Radetti, E. Egarter, G. Mengarda // *Helv paediatr. Acta.* – 1989. – Bd.43, №5 – 6. – S. 467 – 471.
500. Chrzonowska K., Fryns P. La tetrasomie 12p (syndrome Pallister – Killian): un diagnostic possible avant l'age d'unan // *J. Genet. hum.* – 1989. – Vol.37, №3. – P. 259 – 261.
501. Chudley A. E., Houston C. S. The Greig cephalopolysyndactyly syndrome in a canadian family // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.13, №3. – P. 269 – 276.
502. Clark R. D., Fenner – Gonzales M. Apparent Fryns syndrome in a boy with a tandem duplication of 1q24 – 31.2 // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.34, №3. – P. 422 – 426.
503. Clinical and biochemical studies in three patients with severe early infantile Cockayne syndrome / J. Jaeken, H. Klocker, H. Schwaiger et al. // *Hum. Genet.* – 1989. – Vol.83, №4. – P. 339 – 346.
504. Clinical chromosomal and enzymatic studies in for cases of rearrangements of chromosome 7 / M. A. Baeteman, №. Philip, M. G. Mattei, J. F. Mattei // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.27, №6. – P. 564 – 569.

505. Clinical clues to the cause of Addison's disease / J. . Vita, S. J. Silverberg, R. S. Goland et al. // *Amer. J. Med.* – 1985. – Vol.78, №3. – P. 461 – 466.
506. Clinicopathological study of pancreatic a ganglion Neuroblastoma tumors, secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas) / R. Long, M. Bryant, S. Mitchell et al. / *Brit. Med. J.* – 1981. – Vol.281, №6278. – P. 1767 – 1771.
507. Coffin G. S., Siris E. Mental retardation with absent fingernail and terminal phalangs // *Am. J. Dis. Child.* – 1970. – V.119. – P. 433 – 439.
508. Coffin – Lewry syndrome: A multicenter study / S. Gilgenkrantz, P. Mujica, P. Gruet et al. // *Clin. Genet.* – 1988. – Vol.34, №4. – P. 230 – 245.
509. Cohen M. M. Bannayan – Riley – Rubalcaba: Renaming three formely recognized syndromes as one etiologic entity // *Amer. J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.35, №2. – P. 291 – 291.
510. Cohn D. H. at. all. Mental retardation and abnormal skeletal development (Dyggve – Melchior – Clausen dysplasia) due to mutation in a Novel, evolutionarily conserved gene// *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72. – P. 419 – 428.
511. Cohn R. M., Roth K. S. (Кон Р. М., Рот К. С.) Ранняя диагностика болезней обмена веществ: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – 640 с.
512. Compensatory maturational deceleration of growth or “catch – down growth” in patients with congenital adrenal hyperplasia after delayed initiation of therapy/ U. Hunziker, R. Largo, M. Zachmann, A. Prader // *Europ. J. Pediatr.* – 1986. – Vol.144, №6. – P. 550 – 553.
513. Complete iodide trapping defect in two cases with congenital hypothyroidism: Adaptation of thyroid to huge iodade supplementation / F. A. Leger, R. Doumith, C. Courpotin et al. // *Europ. J. Invest.* – 1987. – Vol.17, №3. – P. 249 – 255.
514. Congenital diaphragmatic hernia, coarse facies, and acral hypoplasia: Fryns syndrome / J. S. Bamforth, C. O. Leonard, B. №. Chodirker et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №1. – P. 93 – 99.
515. Congenital heart defects in Sotos sequence / H. Kaneko, M. Tsukahara, H. Tachibana et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.26, №3. – P. 569 – 576.
516. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate / J. S. Bamforth, I. A. Hughes, J. H. Lazarus et al. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №1. – P. 49 – 51.
517. Contributo clinico allo studio della sindrome di Marfan: Discussione di un caso / E. Caruso, S. Capobianco, G. De Leo et al. // *Osp. ital. Pediatr.* – 1984. – Vol.19, №4. – P. 731 – 740.
518. Conway G. S., Honour J. W., Jacobs H. S. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients // *Clin. Endocrinol.* – 1989. – Vol.30, №4. – P. 459 – 470.
519. Corticotropin – releasing factor (CRF) stimulation test in Normal subjects and patients with Cushing's syndrome / S. Zacharieva, P. Matrosov, J. Stoeva, J. G. Kirilov // *Exp. clin. Endocrinol.* – 1989. – Vol.93, №2. – P. 19 – 28.
520. Craniofrontonasal dysostosis with deafness and axillary pterygia / V. V. Michels, D. P. Derleth, A. D. Hoffman, A. S. Goldston // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.34, №3. – P. 445 – 450.
521. Crosato F. Osservazione a lungo termine di un caso di puberta pcesose da amartoma dell'ipotalamo trattato con ciproterone acetato // *Minerva pediatr.* – 1985. – Bd.37, №3. – S. 141 – 146.
522. Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin releasing factor / J.

- L. Belsky, B. Cuello, L. W. Swanson et al. // *J. clin. Endocrinol.* – 1985. – Vol.60, №3. – P. 496 – 500.
523. Daniel P., Popp W., Sell Chr. Duplikaturen des Digestionstrakts // *Padiatr. Grenzgebiete.* – 1988. – Bd.27, №1 – 2. – S.13 – 18.
524. Das 11q – syndrom / K. P. Grosse, M. Meisel – Stosiek, J. Schlenk et al. // *Klin. Padiatr.* – 1981. – Bd.193. – S. 439 – 443.
525. Davenport S. L. H., Hefner M. A., Mitchell J. A. The spectrum of clinical features in CHARZE syndrome // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.29, №4. – P. 298 – 310.
526. Davison E. V., Beesley J. R. Partial trisomy 16 as a result of familial 16; 20 translocation // *J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.21, №5. – P. 384 – 386.
527. Dawitaja G. S., Simonischwili A. S., Kuchianidse S. D. Eine Neue Methode der Differentialdiagnostik und Therapie des Pylorospasmus // *Padiatr. Grenzgebiete.* – 1989. – Bd.28, №4. – S. 241 – 243.
528. Dawson A. M., Kumar P. Coeliae disease // *Disorders of the small intestine* / Eds. C. C. Booth, G. Neal. – Oxford, 1985. – P. 153 – 178.
529. De Bary – syndrme – An autosomal recessive, progeroid syndrome / J. Kunze, F. Majewski, P. Montgomery et al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1985. – Vol.144, №4. – P. 348 – 354.
530. De Grouchy J., Turleau C. *Clinical of human chromosomes* – New York, 1977. – 319 p.
531. De Saxe M., Kromberg J. G., Jenkins T. The Aarskog (facio – digital – genital) syndrome in South Africa. A report of three families // *S. Afr. Med. J.* – 1984. – Vol.65, №8. – P. 299 – 302.
532. Deletion 14q(q24.3 to q32.1) syndrome: Significance of peculiar facial apparence in its diagnosis, and deletion mapping of Pi(a – antitrypsin) / Y. Yamamoto, R. Sawa, №. Okamoto et al. // *Hum. Genet.* – 1986. – Vol.74, №2. – P. 190 – 192.
533. Dermatoglyphic abnormalities in the fetal alcohol syndrome / G. H. Qazi, A. Masakawa, B. Mc Gann, J. Woods // *Teratology.* – 1980. – Vol.21, №2. – P. 157 – 160.
534. Dermatoglyphs of Klinefelter's syndrome / H. Shiono, Y. J. Kadowaki, H. Tanda, M. Hikita // *J. Med. Genet.* – 1977. – Vol.14, №3. – P. 187 – 189.
535. Descrizione di un caso di monosomia parziale del cromosoma 18 (18p –) in una bambina di 5 anni. / E. Caruso, M. Ferrara, F. Lonardo et al. // *Osp. ital. Pediatr.* – 1985. – Bd.20, №3. – S. 532 – 536.
536. Dessart Y., Chaussain J. L., Job J. C. Le Nanisme hypothyroidien isole / *Arch. franc. Pediatr.* – 1983. – Vol.40, №5. – P. 375 – 378.
537. Diagnosi ecografia prenatale e Neonatale di due casi si sindrome di Beckwith – Wiedemann / M. Cortese, D. Gazzolo, M. Massone, M. Lituania // *Minerva pediatr.* – 1987. – Vol.39, №13 – 14. – P. 595 – 599.
538. Diagnostic approach to coarse facies / F. Y. Kagalwala, B. A. Bharucha, R. D. Khare, №. B. Kumta // *Ind. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.55, №6. – P. 861 – 870.
539. Diagnostik und Therapie der Nesidioblastose / E. Dein, G. Scheerschmidt, K. Menzel et al. // *Kinderarzt. Prax.* – 1990. – Bd.58, №1. – S. 29 – 35.
540. Deitz W. H., Gross W. L., Kirkpatrick J. A. Blount disease (tibia vara): Another skeletal disorder associated with childhood obesity // *J. Pediatr.* – 1982. – Vol.101, №5. – P. 737 – 737.
541. Differential diagnosis of Nager acrofacial dysostosis syndrome; Report of four patients with Nager syndrome and discussion of other related syndromes / F. Halal,

- J. Herrmann, P. D. Pallister et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №2. – P. 209 – 224.
542. Distal 11q monosomy. The typical 11q monosomy syndrome is due to deletion of subband 11q24.1 / J. P. Fryns, A. Kleczkowska, M. Buttiens et al. // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.30, №4. – P. 255 – 260.
543. Distal 15q trisomy. Phenotypic comparison of nine cases in an extended family / P. Schnatterly, K. L. Bono, M. Robinow et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.36, №2. – P. 444 – 451.
544. Distal 18q deletion without clinical findings of 18q – syndrome / O. H. Qazi, C. Madahar, S. Alvi, B. Mc Gann // *Ann. Genet.* – 1980. – Vol.23. – P. 60 – 62.
545. Domenici R., Fiorini V., Giorgi F. Syndrome di Smith – Lemli – Opitz. Descrizione di un caso e diagnosi differenziale // *Minerva pediatr.* – 1982. – Vol.34, №17. – P. 709 – 714.
546. Donnai D., Thompson E., Allanson J. Severe Silver – Russell syndrome // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №7. – P. 447 – 451.
547. Doyard P., Mattei J. F. Syndrome de Cohen chez deux soeurs // *Ann. Pediatr.* – 1983. – Bd.30, №10. – S. 777 – 781.
548. Dundar V. S., Gursel G., Reka S. Leopard syndrome associated with iron deficiency anemia due to clay pica // *Asian. Med. J.* – 1981. – Vol.24, №9. – P. 657 – 664.
549. Dup(4p)del(9p) in a familial mental retardation syndrome / J. H. Hersh, K. S. Dale, P. S. Gerald et al. // *Amer. J. Dis. Child.* – 1985. – Vol.139, №1. – P. 81 – 84.
550. Duplication 6q24 – 6qter in an infant from a balanced paternal translocation / T. R. Chase, S. M. Jalal, J. T. Martsolf, W. A. Wasdahl // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №2. – P. 347 – 351.
551. Duplication of distal 17q from a maternal translocation: An additional case with some unique features / A. Caine, D. M. Knapton, R. F. Mueller et al. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №9. – P. 577 – 580.
552. Duplication of part of chromosome 1q: Clinical report and review of literature / V. V. Michels, C. L. Berseht, J. F. O'Brien, G. Dewald // *Amer. J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.16, №1. – P. 125 – 134.
553. Duplication of part of 9q due to maternal 12;9 inverted insertion with pyloric stenosis / Y. Yamamoto, N. Oguro, T. Nara et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.31, №2. – P. 379 – 384.
554. Duplication 9p due to unequal sister chromatid exchange / T. Mattina, G. Sorge, G. Milone et al. // *J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.24, №5. – P. 303 – 305.
555. Early onset Cockayne's syndrome: Case report with Neuropathological and fibroblast studies / M. A. Patton, F. Giannelli, A. J. Francis et al. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №5. – P. 154 – 159.
556. Echenne B., Ferran J. – L. Spasticite des membres inferieurs et syndrome de Weaver – Smith // *Pediatric.* – 1985. – Bd.40, №4. – S. 313 – 317.
557. Emery A. E. H. Emery – Dreifuss syndrome // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №10. – P. 637 – 641.
558. Emery – Dreifuss syndrome and X – linked muscular dystrophy with contractures: Evidence for homogeneity / J. Goldblatt, L. J. Schram, G. Wallis et al. // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №1. – P. 1 – 4.
559. Endometriosis and streak gonad syndrome / P. Bosre, M. Gaal, A. Toth, J. Laszlo / *Arch. Gynec.* – 1987. – Vol.24, №4. – P. 253 – 254.

560. Engstrom W., Lindham S., Schofield P. Wiedemann – Beckwith syndrome // *Europ. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.147, №5. – P. 450 – 457.
561. Epiphyseal displasia, microcephaly, Neystagmus, and retinitis pigmentosa / R. B. Lowry, B. J. Wood, T. A. Cox, M. R. Hauden // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.33, №3. – P. 341 – 345.
562. Erfahrungen mir einem gezielten Screening zur Fruherkennung des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (AGS) mit 21 – a Hydroxylase – Defekt / H. G. Dorr, W. G. Sippell, F. Bidlingmaier et al. // *Msch. Kinderheik.* – 1990. – Bd.138, №1. – S. 17 – 22.
563. Erfassung des primaren Aldosteronismus mittels Captopril – Test / K. Pirich, H. Vierhapper, W. Graninger et al. // *Wien. Klin. Wschr.* – 1987. – Bd.99, №17. – S. 608 – 611.
564. Erythrocyte sodium transport in Bartter's syndrome / M. Uchiyama, V. Shah, C. Daman Willems, M. J. Dillon // *Acta paediatr. scand.* – 1988. – Vol.77, №6. – P. 873 – 878.
565. Etiologic evaluation of male pseudohermaphroditism in infancy and childhood / G. D. Berkovitz, P. A. Lee, T. R. Brown, C. J. Migeon // *Amer. J. Dis. Child.* – 1984. – Vol.138, №8. – P. 755 – 759.
566. Etude biochimique et ultrastructurale de deux cas familiaux de syndrome de Winchester / J. C. Lambert, J. Y. Jaffray, J. C. Michalski et al. // *J. Genet. hum.* – 1989. – Vol.37, №3. – P. 231 – 236.
567. Etude longitudinale de la croissance dans le syndrome de Marfan pendant la premiere enfance / C. Roy, F. Renault, M. Gourmelen et al. // *Ann. Pediatr.* – 1983. – Bd.30, №9. – S. 665 – 670.
568. Ewerbeck H. (Эвербек Г.) Дифференциальная диагностика болезней в детском возрасте: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1980. – 368 с.
569. Expanded phenotype and ethnicity in Setleis syndrome / R. D. Clark, M. Golabi, Y. Lacassie et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.34, №3. – P. 354 – 357.
570. Expanding the phenotype of the proteus syndrome: A severely affected patient with New findings / E. Mayatepek, Th. W. Kurczynski, E. S. Ruppert et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №3. – P. 402 – 406.
571. Facial dysmorphia, parathyroid and thymic dysfunction in the father of a Newborn with the Di George complex / P. D. Maaswinkel – Mooij, S. E. Papapoulos, E. J. A. Gerritsen et al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1989. – Vol.149, №3. – P. 179 – 183.
572. Falk C., Falk S., Strobel E. Übergewichtige Neugeborene – Häufigkeit, Ursachen und Klinische Bedeutung // *Geburtsh. Frauenheilk.* – 1989. – Bd.41, №6. – S. 536 – 541.
573. Familial cortisol resistance: Differential diagnostic and therapeutic aspects / S. W. J. Lamberts, D. Poldermans, M. Zweens, F. H. de Jong // *J. Clin. Endocrinol.* – 1986. – Vol.63, №6. – P. 1328 – 1333.
574. Familial growth with isolated thyroid – stimulating hormone deficiency / A. Labbe, C. Dubray, G. Gaillard, G. Besse, P. Assali, G. Malpuech // *Clin. Pediatr.* – 1984. – Vol.23, №12. – P. 675 – 678.
575. Familial Hirschsprung's disease – A report of 22 affected siblings in four families / M. Schiller, P. Levy, R. Shawa et al. // *J. Pediatr. Surg.* – 1990. – Vol.25, №3. – P. 322 – 325.
576. Familial transmission of Wolf syndrome resulting from specific deletion 4p 16 from t(4;8); (p16; p21) mat / J. T. Martsof, T. R. Chase, S. M. Jalal et al. // *Clin. Genet.* – 1987. – Vol.31, №6. – P. 366 – 369.

577. Familial trisomy 3q25qter. Report of two cases / L. Garsia – Esquivel, F. Rivas, H. Rivera et al. // *J. Genet. hum.* – 1987. – Vol.35, №4. – P. 299 – 303.
578. Familiärer Hypogonadismus mit Anosmie Kallman – Syndrom / J. H. Bramswig, G. Schellong, A. König, P. Stubbe // *M Schr. Kinderheilk.* – 1983. – Bd.131, №4. – S. 232 – 234.
579. Family analysis of Werner's syndrome: A survey of 42 Japanese families with a review of the literature / M. Goto, K. Tanimoto, Y. Horiuchi, T. Sasazuki // *Clin. Genet.* – 1981. – Vol.19, №1. – P. 8 – 15.
580. Farrell S. A., Hughes H. E. Brief clinical report: Weaver syndrome with pes cavus // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.21, №4. – P.737 – 739.
581. Fasanelli S., Iannaccone G., Bellussi A. A possibly New form of familial bone dysplasia resembling dyschondrosteosis // *Pediatr. Radiol.* – 1983. – Vol.13, №1. – P. 25 – 31.
582. Fenotipicka variabilita obrazu asfyxiatizujucej thorakalnejs dysplazie / F. Cisarik, M. Kostra, I. Plenta et al. // *Csl. Radiol.* – 1982. – R.36. – L. 32 – 39.
583. Ferre P., Fournet J. P., Courpotin C. Le syndrome de Cohen, une affection autosomique recessive // *Arch. franc. Pediatr.* – 1982. – Vol.39, №3. – P. 159 – 160.
584. Filippi G. The de Lange syndrome. Report of 15 cases // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №5. – P. 343 – 363.
585. Fitch №. The syndromes of Marshall and Weaver // *J. Med. Genet.* – 1980. – Vol.17, №3. – P. 174 – 178.
586. Fitch №. Fryns syndrome // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №2. – P. 135 – 135.
587. Fitzpatrick L. A. Hypercalcemia in the multiple endocrine Neoplasia syndromes // *Endocrinol. Metabol. Clin. №. Amer.* – 1989. – Vol.18, №3. – P. 741 – 752.
588. Florent C., Florent M., Flourie B. Les gastritis hypertrophiques // *Rev. Med.* – 1982. – Vol.23, №44. – P. 2403 – 2406.
589. Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome) in a male / J. P. Fryns, F. Dhondt, L. Lindemans, H. van der Berghe // *Acta paediat. belg.* – 1978. – Vol.31. – P. 37 – 39.
590. Focal dermal hypoplasia syndrome. A review of the literature and report of two cases / R. W. Goltz, R. R. Henderson, J. M. Hitch, L. E. Ott // *Arch. Dermatol.* – 1970. – Vol. 101. – P. 1 – 11.
591. Fontera Izquierdo P., Cabezuelo Huerta G., Malo Concepcion P. Condrodisplasia punctata epifisaria congenita. Estudio de Nueve casos // *An. esp. Pediatr.* – 1985. – Vol.23, №3. – P. 175 – 182.
592. Forme patogenetice ale starilor de intersexualitate la copil / P. G. Sido, St. Imreli, E. Opincaru et al. // *Pediatrie (Buc.)*. – 1989. – Vol.38, №1. – P. 33 – 44.
593. Francobandiera C., Lupoli A. F. G., Latte C. Problemi diagnosticie terapeutici Nella sindrome di Marfan // *Osp. ital. Pediatr.* – 1989. – Vol.24, №2. – P. 143 – 149.
594. Fraser syndrome (cryptophthalmos with syndactyly) in the fetus and Newborn / M. Ramsing, H. Rehder, W. Holgreve et al. // *Clin. Genet.* – 1990. – Vol.37, №2. – P. 84 – 96.
595. Frontometaphyseal dysplasia, Further delineation of the clinical syndrome / J. S. Fitzsimmons, E. M. Fitzsimmons, M. Barrow, G. B. Gilbert // *Clin. Genet.* – 1982. – Vol.22, №4. – P. 195 – 205.
596. Froster – Iskenius U. G. Popliteal pterygium syndrome // *J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.27, №5. – P. 320 – 326.

597. Fryns J. P. Fryns syndrome: A variable MCA syndrome with diaphragmatic defects, coarse face, and distal limb hypoplasia // *J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.24, №5. – P. 271 – 274.
598. Fryns J. P. Fountain syndrome: Mental retardation, sensorineural deafness, skeletal abnormalities, and coarse face with full lips // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №11. – P. 722 – 724.
599. Fryns J. P., Van den Berghe H. 8q24.12 Intrastitital deletion in trichorhinophalangeal syndrome type I // *Hum. Genet.* – 1986. – Vol.74, №2. – P. 188 – 189.
600. Fryns J. P., Van den Berghe H. On the occurrence of macroorchidism and mental handicap in the Aarskog syndrom // *J. Genet. hum.* – 1989. – Vol.37, №3. – P.221 – 223.
601. Fryns syndrome: Report on 8 New cases / S. Ayme, C. Julian, D. Gambarelli et al. // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №3. – P. 191 – 201.
602. Fucosidose de type II. Deux observations / B. Echene, P. Baldet, I. Maire et al. // *Pediatrics.* – 1982. – Vol.37, №7. – P. 501 – 510.
603. Functional a morphologic characterization of human insulinomas / M. Berger, C. Bordi, H. Cuppers et al. // *Diabetes.* – 1983. – Vol.32, №10. – P. 921 – 931.
604. Further delineation of Weaver syndrome / H. H. Ardinger, M. J. F. Hanson, J. P. Harrod et al. // *J. Pediatr.* – 1986. – Vol.108, №2. – P. 228 – 235.
605. Gaitan E. Goitrogens // *Bailliere's Clin. Endocrin. Metabol.* – 1988. – Vol.2, №3. – P. 683 – 702.
606. Garcia – Castro J. M., Isales – Forsythe C. M., Diaz de Garau P. A New variant of spondylometaphyseal dysplasia with autosomal dominant mode of inheritance // *J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.19, №2. – P. 104 – 109.
607. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine Neoplasia type I and the Zollinger – Ellison syndrome / M. Pipeleers – Marishal, G. Somers, G. Willems et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol.322, №11. – P. 723 – 727.
608. Geleophysic dysplasia / J. Spranger, E. F. Gilbert, S. Arya et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.19, №3. – P. 487 – 499.
609. Genetic heterogeneity in the cerebrohepatorenal (Zellweger) syndrome and other inherited disorders with a generalized impairment of peroxisomal function / S. Brul, A. Westerveld, A. Stryland et al. // *J. clin. Invest.* – 1988. – Vol.81, №6. – P. 1710 – 1715.
610. Genetics in Obstetris and Gynecology (Генетика в акушерстве и гинекологии) / Дж.Л. Симпсон, М.С. Голбус, Э.О.Мартин, Г.Е. Сарто: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – 352 с.
611. German J., Takebe H. Bloom's syndrome. XIV. The disorder in Japan // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №2. – P. 93 – 110.
612. Germinoma in a boy with precocious puberty: Evidence of hCG secretion by the tumoral cells / R. Ponearede, J. Finidori, P. Czernichow et al. // *Child's Brain.* – 1984. – Vol.11, №3. – P. 298 – 303.
613. Gigantismo cerebrale o sindrome di Sotos / L. de Santis, M. Lattere, A. Galletti et al. // *Minerva pediatr.* – 1989. – Vol.41, №4. – P. 215 – 219.
614. Gillerot Y., Koulischer L. Orofacial – digital syndrome II // *Clin. Genet.* – 1988. – Vol.33, №2. – P. 141 – 142.
615. Giovannelli G. Ipotiroidismo congenito // *Riv. Pediatr. prevent. soc. №piol.* – 1989. – Vol.39, №4. – P. 161 – 165.

616. Glanz A., Fraser F. C. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia // *J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.19, №6. – P. 412 – 416.
617. Gli ipostaturalismi Non endocrini / F. de Luca, C. Mami, T. Arrigo et al. // *Minerva pediatrica*. – 1983. – Bd.35, №18. – S. 843 – 852.
618. Glucocorticoid – suppressible aldosteronism: A disorder of the adrenal transitional zone / G. E. Gomes – Sanchez, J. R. Gill, A. Ganduly et al. // *J. Clin. Endocrinol.* – 1988. – Vol.67, №3. – P. 444 – 448.
619. Gnamey D. K., Eynard J. P. La dysplasie campomelique. A propos d'une observation // *Pediatrie*. – 1984. – Vol.39, №6. – P. 455 – 459.
620. Golabi M., Rosen L. A New X – linked mental retardation – overgrowth syndrome / *Amer. J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.17. – P. 345 – 358.
621. Goldson E., Smith A. C., Steward J. M. The CHARGE association // *Amer. J. Dis. Child.* – 1986. – Vol.140, №9. – P. 918 – 924.
622. Gossage D., Perrin J. M., Butler M. G. Brief clinical report and review: A 26 – month – old child with Marden – Walker syndrome and pyloric stenosis // *Amer. J. Genet.* – 1987. – Vol.26, №4. – P. 915 – 919.
623. Gough M. The surgical treatment of hyperinsulinism in infancy a childhood // *Brit. J. Surg.* – 1984. – Vol.71, №1. – P. 75 – 78.
624. Green A. A., Macfarlane J. A. Method for the earlier recognition of abnormal stature // *Arch. Dis. Childh.* – 1983. – Vol.58, №7. – P. 535 – 537.
625. Greenberg F., Robinson L. K. Mild Brachmann – de Lange syndrome: Changes of phenotype with age // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №1. – P. 90 – 92.
626. Greenberg F., Wasilewski W., McCabe E. R. B. Weaver syndrome: The changing phenotype in a adult // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.33, №1. – P. 127 – 129.
627. Greenswag L. R. Adults with Prader – Willi syndrome: A survey of 232 cases // *Develop. Med.* – 1987. – №2. – P. 145 – 152.
628. Grossman A., Tsagarakis S. The hunt for the CIA: Factors which demonstrate corticotropin inhibitory activity // *J. Endocrinol.* – 1989. – Vol.123, №2. – P. 169 – 172.
629. Growth and development in thanatophoric dysplasia / J. M. MacDonald, A. G. W. Hunter, P. M. MacLeod, S. B. MacMurray // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.33, №4. – P. 508 – 512.
630. Growth and development in simple obesity / M. Vignolo, A. Naselli, E. Di Battista et al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.147, №3. – P. 242 – 244.
631. Growth and endocrine changes in the hepatic glucogenoses / D. B. Dunger, A. T. Holder, J. V. Leonard et al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1982. – Vol.138, №3. – P. 226 – 230.
632. Growth failure and inflammatory bowel disease: Approach to treatment of a complicated adolescent problem / S. R. Rosenthal, J. D. Snyder, K. M. Hendricks, W. A. Walker // *Pediatrics*. – 1983. – Vol.72, №4. – P. 481 – 490.
633. Growth hormone Dependent growth failure / T. Frazer, J. R. Gavin, W. H. Daughaday et al. // *J. Pediatr.* – 1982. – Vol.101, №1. – P. 12 – 15.
634. Growth in a case of Russel – Silver syndrome treated for hypopituitarism / G. Theintz, L. Alfonso – Lopes, D. Schor – deret, P. C. Sizonenko // *Helv. paediatr. Acta.* – 1988. – Vol.43, №4. – P. 325 – 331.
635. Grubner R., Rothmund M. Die multiple endokrine Neoplasie Typ. II // *Dtsch. Med. Wschr.* – 1987. – Bd.112, №23. – S.934 – 937.

636. Guadalajara camptodactyly syndrome type II / J. M. Cantu, D. Garcia – Cruz, J. Gil Viera et al. // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.28, №1. – P. 54 – 60.
637. Guiochon A., Schaison G. La puberte: controle Neuroendocrinien // *Contr. Fertil. Sexual.* – 1983. – Vol.11, №3. – P. 275 – 279.
638. Guide to early diagnosis of biliary obstruction in infancy. Review of 143 cases / G. D. Ferry, M. L. Selby, J. Udall et al. // *Clin. Pediatr.* – 1985. – Vol.24, №6. – P. 305 – 311.
639. Gynecologic Disorders Differential Diagnosis and Therapy (Гинекологические нарушения. Дифференциальная диагностика и терапия): Пер. с англ./ Под ред. К. Дж. Пауэрстейна. – М.: Медицина, 1985. – 592 с.
640. Halata M. S., Miller J., Stone R. K. Gardner syndrome. Early presentation with a desmoid tumor // *Clin. Pediatr.* – 1989. – Vol.28, №11. – P. 539 – 540.
641. Hall J. G. The lethal multiple pterygium syndromes // *Amer. J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.17. – P.803 – 807.
642. Hall J. G., Pagon R. A., Wilson K. M. Rothmund – Thomson syndrome with severe dwarfism // *Am. J. Dis. Child.* – 1980. – Vol.134. – P. 165 – 169.
643. Haller H., Hanafeld M., Jaross W. (Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В.) Нарушения липидного обмена: Диагностика, клиника, терапия: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1979. – 327 с.
644. Hanna C. E., Mandel S. H., La Franch S. H. Puberty in the syndrome of septo – optic displasia // *Amer. J. Dis. Child.* – 1989. – Vol.143, №2. – P. 186 – 189.
645. Happle R. Cataracts as a marker of genetic heterogeneity in chondrodysplasia punctata // *Clin. Genet.* – 1981. – Vol.19. – P. 64 – 66.
646. Happle R. The McCune – Albright syndrome: A lethal gene surviving by mosaicism // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.29, №4. – P. 321 – 324.
647. Hartemann P., Thomas J. L. Strategie diagnostique dans l'hypoparathyroidie // *Rev. franc. Endocrinol. clin.* – 1984. – Vol.25, №4. – P. 455 – 461.
648. Heath D. A. Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management // *Endocrinol. Metabol. Clin. №. Amer.* – 1989. – Vol.18, №3. – P. 631 – 646.
649. Height, Weight and skeletal maturing in Noonan's syndrome / G. Togliatto, F. Morabito, C. De Sanctis et al. // *Acta. Med. auxol.* – 1981. – Vol.13, №3. – P. 229 – 240.
650. Hewitt M., Chambers T. L. Early presentation of pseudohypoparathyroidism // *J. Roy. Soc. Med.* – 1988. – Vol.81, №11. – P. 666 – 667.
651. Henderson R. D. Diffuse esophageal spasm // *Surg. Clin. North. Am.* – 1983. – Vol.63, №4. – P.951 – 962.
652. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria / M. Tieder, D. Modai, R. Samuel et al. // *№. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol.312, №10. – P.6 11 – 617.
653. Herrmann J. Symphalangism and brachydactyly syndrome: Report of WL symphalangism – brachydactyly syndrome: review of literature and classification / *Birth Defects.* – 1974. – Vol.X(5). – P. 23 – 53.
654. Hertl M. (Хертл М.) Дифференциальная диагностика в педиатрии: В 2 т., Т.1: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1990. – 552 с.
655. Hertl M. (Хертл М.) Дифференциальная диагностика в педиатрии: В 2 т., Т.2: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1990. – 512 с.
656. Heterogeneity of metatropic dysplasia / M. Beck, M. Roubicek, J. G. Rogers et al. / *Europ. J. Pediatr.* – 1983. – Vol.140, №3. – P. 231 – 237.

657. Heterogeneity of Morquio disease / M. Beck, J. Glossl, A. Grubisic, J. Spranger // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.29, №4. – P. 325 – 331.
658. Higginbottom M. C., Schultz P. The Bannayan syndrome: An autosomal dominant disorder consisting of macrocephaly, lipomas, hemangiomas, and risk for intracranial tumors // *Pediatrics.* – 1982. – Vol.69, №5. – P. 632 – 638.
659. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn disease / C. Lenaerts, C. C. Roy, M. Vaillancourt et al. // *Pediatrics.* – 1989. – Vol.83, №5. – P. 777 – 781.
660. Hipogonadismo maschile Nel Bambino e Nell'adolescente / F. Braggion, L. Gargantini, P. Calzi, G. Chiumello // *Pediatr. Med. Chir.* – 1989. – Vol.11, №6. – P. 577 – 582.
661. Ho №. K., Seong P. S. Meckel – Gruber syndrome // *J. Singapore pediatr. Soc.* – 1987. – Vol.29, №3 – 4. – P.154 – 158.
662. Hodge B. O., Froesch T. A. Familial Cushing's syndrome. Micronodular adrenocortical dysplasia // *Arch. Intern. Med.* – 1988. – Vol.148, №5. – P. 1133 – 1136.
663. Hosking D. J., Kerr D. Mechanisms of parathyroid hormone resistance in pseudohypoparathyroidism // *Clin. Sci.* – 1988. – Vol.74, №6. – P. 561 – 566.
664. Hotz J. Chronische Diarrhoe // *Therapiewoche.* – 1989. – Bd.39, №12. – S. 741 – 742.
665. Houston C. S., Zaleski W. A., Rozdilsky B. Identical male twins and brother with Cockayne syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.13, №2. – P. 211 – 223.
666. Hovels O., Makosch G., Bergmann K. E. Adipositas im Kindesalter / *Acta paediatr. hung.* – 1984. – Vol.25, №1/2. – S. 81 – 110.
667. Hugh – Jones K. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis // *Lancet.* – 1983. – Vol.2, №8362. – P. 1300 – 1300.
668. Hurst J., Baraitser M. Johanson – Blizzard syndrome // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №1. – P. 45 – 48.
669. Hyams J. S., Carey D. E. Corticosteroids and growth / *J. Pediatr.* – 1988. – Vol.113, №2. – P. 532 – 539.
670. Hypercalciuria with Barter syndrome: Evidence for an abnormality of vitamin D metabolism / C. R. de Rovetto, Th. R. Welch, G. Hug et al. // *J. Pediatr.* – 1989. – Vol.115, №3. – P. 397 – 404.
671. Hypertrichosis cubiti (hairy – elbows) and short stature: A recognizable association / K. D. Macdermot, M. A. Patton, M. J. H. Williams, R. M. Winter // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №6. – P. 382 – 385.
672. Hypersecretion of growth hormone and prolactin in McCune – Albright syndrome / L. Cuttbe, J. A. Jackson, M. Saeeduz – Zafar et al. // *J. clin. Endocrinol.* – 1989. – Vol.68, №6. – P. 1148 – 1154.
673. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. Clinical study of a family 30 over three generations / S. Gilgenkrantz, C. Blanchet – Bardou, V. Nazzaro et al. // *Hum. Genet.* – 1989. – Vol.81, №2. – P. 120 – 122.
674. Hypothalamic – pituitary dwarfism: Comparison between MR imaging and CT findings / M. Maghnie, F. Triulzi, D. Larizza et al. // *Pediatr. Radiol.* – 1990. – Vol.20, №4. – P. 229 – 235.
675. Hytchinson – Gilford progeria syndrome in a 45 – year – old man / T. Ogihara, T. Hata, K. Tanaka et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – Vol.81, №1. – P. 135 – 138.

676. I – cell disease: Clinical studies of 21 Japanese cases / S. Okada, M. Owada, T. Sakijama et al. // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.28, №3. – P. 207 – 215.
677. Individualization of syndrome with mental deficiency, macrocranium, peculiar facies, and skeletal anomalies / J. M. Cantu, J. Sanchez – Corona, A. Harnandes et al. // *Clin. Genet.* – 1982. – Vol.22, №4. – P. 172 – 179.
678. Interstitial deletion of chromosome 1(q23 – q25). Report of a case / M. C. Silengo, G. F. Davi, R. Bianco et al. // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.25, №6. – P. 549 – 552.
679. Institutional screening for the fragile X syndrome / R. Hagerman, R. Berry, A. W. Jackson et al. // *Amer J. Dis. Child.* – 1988. – Vol.142, №11. – P. 1216 – 1221.
680. Ismail – Beigi F., Rahimifar M. A variant of iodotyrosine – deiodinase deficiency // *J. Clin. Endocrinol.* – 1977. – Vol.44. – P. 499 – 506.
681. Isochromosome 12p mosaicism (Pallister mosaic aneuploidy or Pallister – Killian syndrome): Report of 11 cases / T. F. Reynolds, A. Danial, Th. E. Kelly et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.27, №2. – P. 257 – 274.
682. Isolated gonadotropin deficiency in boys: Clinical Characteristics and growth / C. van Dop, S. Burstein, F. A. Conte, M. M. Grumbach // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol.11, №5. – P. 684 – 692.
683. Jaschke W. Osophaguszysten // *Zbl. Chir.* – 1982. – Bd.107, №20. – S. 1459 – 1462.
684. Jones J., Nevin №. C. Deletion of 15q in two patients with Non – Prader – Willi syndrome phenotypes // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №9. – P. 640 – 640.
685. Kaitila J. J., Leisti J. T., Rimoin D. L. Mesomelic skeletal dysplasias // *Clin. Orthop. Rel. Res.* – 1975. – Vol.11, №114. – P. 94 – 106.
686. Kay E. D., Kay C. №. Dysmorphogenesis of the mandible, zygoma, and middle ear ossicles in hemifacial microsomia and mandibular dysostosis // *Amer J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.36, №1. – P. 27 – 31.
687. Kch M., Wolf H. Zellweger Syndrom (Zerebro – hepato – renales syndrom) – Klinik, Morphologie und biochemische Diagnostik // *Klin. Padiatr.* – 1985. – Bd.197, №6. – S. 492 – 497.
688. Kelly R. L., Charney B. Congenital hydronephrosis, skeletal dysplasia, and severe development retardation Schinzel – Giedion syndrome // *J. Pediatr.* – 1982. – Vol.100, №6. – P. 943 – 946.
689. Kelley R. J. Review: The cerebrohepatorenal syndrome of Zellweger, morphologic and metabolic aspects // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.16, №4. – P. 503 – 517.
690. Kenny syndrome; Description of additional abnormalities and molecular studies / T. Bergada, A. Schiffrin, H. A. Srair et al. // *Hum. Genet.* – 1988. – Vol.80, №1. – P. 39 – 42.
691. Kenny syndrome: Evidence for idiopathic hypoparathyroidism in two patients and for abnormal parathyroid hormone in one / S. Fanconi, A. Fischer, P. Wieland et al. // *J. Pediatr.* – 1986. – Vol.109, №3. – P. 469 – 475.
692. Khalifa M. M. Hutchinson – Gilford progeria syndrome: Report of a Libyan family and evidence of autosomal recessive inheritance // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №2. – P. 125 – 132.
693. Kiel E. A., Frias J. L., Victorica B. E. Cardiovascular manifestations in the Larsen syndrome // *Pediatrics.* – 1983. – Vol.71, №6. – P. 942 – 946.
694. Kiss P., Osztovcics M. Deletion of the short arm of chromosome 20 // *Clin. Genet.* – 1988. – Vol.33, №2. – P. 140 – 141.

695. Kley H. K. Cynakomastie // *Therapiewoche*. – 1984. – Bd.34, №28. – S. 4251 – 4254.
696. Klinghammer A., Bauch U. – U.Hereditare hypophosphatamische Rachitis – seltene Ursache eines Minderwuchses // *Kinderarztl. Prax.* – 1983. – Bd.51, №8. – S. 371 – 376.
697. Klinik und Diagnostik bei Männern mit leichtem 3b – Hydroxysteroiddehydrogenase – Mangel / K. Frank – Paue, F. Paue, S. Korth – Schutz et al. // *Dtsch. Med. Wschr.* – 1989. – Bd.114, №9. – S. 331 – 334.
698. Kniest disease with Pierre Robin syndrome and hydrocephalus / M. C. Silengo, G. F. Davi, R. Bianco et al. // *Rediatr. Radiol.* – 1983. – Vol.13, №2. – P. 106 – 109.
699. Knoop U., Weltersback W. Ursachen des Minderwuchses bei ambulanten Kindern // *Mschr. Kinderheilk.* – 1989. – Bd.137, №1. – S. 37 – 41.
700. Ковачева Ю., Митева П. Случай на гликогеноза тип 1в у детей // *Педиатрия*. – 1986. – Т.25, №1. – С. 60 – 64.
701. Kohout J., Bachmann H. Klinische Varianten der “idiopathischen Hypercalciurie” bei Kindern // *Mschr. Kinderheilk.* – 1987. – Bd.135, №12. – S. 847 – 850.
702. Kologlu S., Uysal A. R., Kologlu L. B. The differentiation between constitutional delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism // *Endocrinologie*. – 1988. – Vol.26, №1. – P. 3 – 15.
703. Konigsmark B. W., Gorlin R. J. (Конигсмарк Б.Ф., Горлин Р.Д.) Генетические и метаболические нарушения слуха: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1980. – 424 с.
704. Kozlovski K., Maroteaux P., Spranger J. La dysostose spondylometaphysaire // *Presse Med.* – 1967. – Vol.75, №54. – P. 2769 – 2774.
705. Kreze A., Mikulecky M., Simko J. Steroid diagnosis of Cushing’s syndrome evaluated by pattern recognition // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1985. – Vol.86, №1. – P. 74 – 78.
706. Krille M. Der thanatophore Zwergwuchs // *Padiatr. Grenzgeb.* – 1983. – Bd.22, №2/3. – S. 195 – 202.
707. Kruse E. Rationelle Diagnostik von Storungen des Kalzium Phosphat – Stoffwechsels // *Klin. Padiatr.* – 1983. – Bd.195, №2. – S. 80 – 85.
708. Kulin H. E. Precocious Puberty // *Clin. Obstet. Gynec.* – 1987. – Vol.30, №3. – P. 714 – 734.
709. Kullberg B. J., Nieuwenhuijzen – Kruseman A. C. Multiple endocrine Neoplasia type 2b with a good prognosis // *Arch. Intern. Med.* – 1987. – Vol.147, №6. – P. 1125 – 1127.
710. Kumar D., Curtis D., Blank C. E. Grebe chondrodysplasia and brachydactyly in a family // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.25, №1. – P. 68 – 72.
711. Kunze J., Klemm T. Mesomelic dysplasia type Langer a homozygous state fo dyschondrosteosis // *Europ. J. Pediatr.* – 1980. – Vol.134. – P. 269 – 272.
712. Kushnick T., Rao K. W., Lamb A. №. Familial 5p – syndrome // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.26, №5. – P. 472 – 476.
713. Kuster W., Majewski F. The Dubowitz syndrome // *Europ. J. Pediatr.* – 1986. – Vol.144, №6. – P. 574 – 578.
714. Kyphomelic dysplasia / J. K. Temple, E. M. Thompson, C. M. Hall et al. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №7. – P. 457 – 461.
715. Kystes folliculaires ovariens et puberte precoce / Ch. Taulier – Raybaud, J. Morel, H. La Selve et al. // *Pediatrie*. – 1986. – Bd.41, №8. – S. 607 – 616.
716. L’acidosi tubulare renal distale: Descrizione di un caso clinico / R. Tazzari, F. Longhi, M. Toschi et al. // *Clin. pediatr.* – 1984. – Vol.66, №4. – P. 181 – 187.

717. L – acrocephalosyndactylie de type V (syndrome de Pfeiffer). A propos de 3 cas dans une meme famille / S. Manouvrier – Hanu, B. Herbaux, Ph. Pellerin et al. // Arch. franc. Pediatr. – 1989. – Vol.46, №6. – P. 433 – 437.
718. La dysplasie acromisomelique. A propos d'une Nouvelle observation / P. Stichelbout, R. Pratz, G. Lemaitre et al. // Arch. franc. Pediatr. – 1984. – Vol.41, №7. – P. 487 – 489.
719. La displasia distrofica. Descrizioni di un caso Nella prima infanzia / A. Naselli, E. Di Battista, M. Vignolo et al. // Minerva pediatr. – 1983. – Vol.35, №18. – P. 891 – 897.
720. La maladie d' Anderson. Etude clinique et morphologique de 7 cas / F. Lacaille, M. Bratos, M. E. Bouma et al. // Arch. franc. Pediatr. – 1989. – Vol.46, №7. – P. 491 – 498.
721. La maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent / B. Le Luyer, C. L. Morin, C. C. Roy et al. // Arch. franc. Pediatr. – 1985. – Vol.42, №8. – P. 677 – 682.
722. La sella vouto in eta pediatrica / C. De Rocco, A. Iannelli, G. Maira et al. // Minerva pediatr. – 1984. – Vol.36, №15/16. – P. 745 – 753.
723. La sindrome dell'intestino irritabile Nell'infanzia / №. Ansaldi, L. Villata., B. Santini et al. // Pediatr. Med. Chir. – 1987. – Vol.9, №4. – P. 453 – 460.
724. La sindrome di Cohen. Presentazione del primo caso italiano / T. de Toni, A. Naselli, V. Cafiero et al. // Minerva pediatr. – 1982. – Vol.34, №6. – P. 261 – 261.
725. La sindrome di Sticler / C. Balagi, S. Neieri, C. Prestandrea et al. // Minerva pediatr. – 1987. – Vol.39, №23 – 24. – P. 1181 – 1186.
726. La sindrome di Rubinstein – Taube: Presentazione di due Nœouve casi / T. de Toni, G. Cavaliere, M. Corteze et al. // Minerva pediatr. – 1982. – Vol. 34, №18. – P. 765 – 770.
727. La sindrome di Silver Russell. Studio endocrinologico di 5 easi / R. Tassoni, A. Tomesani, A. Balsamo et al. // Minerva pediatr. – 1982. – Vol.34, №21. – P. 905 – 920.
728. Lachman R. S., Rimoin D. L., Spranger J. Metaphyseal chondrodysplasia, Schmid type. Clinical and radiographic deliniation with a review of the literature // Pediatr. Radiol. – 1988. – Vol.18, №2. – P. 93 – 102.
729. Lacl of thiroid peroxidase activity as the cause of congenital goitrous hypothyroidism / L. J. Valenta, H. Bode, A. L. Vickery, J. B. Caulfied // J. Clin. Endocr. – 1973. – V.36, №5. – P. 830 – 844.
730. Lamas R. P. ,Paz J. A. ,Flores P. Distrofia adiposo – genital (sindrome de Froechlich). Presentacion de un caso / Rev. cub. Pediatr. – 1985. – Vol.57, №2. – P. 237 – 242.
731. Lampert L. P. Dominant inheritance of femoral hypoplasia – unusual facies syndrome // Clin. Genet. – 1980. – Vol.17, №4. – P. 255 – 258.
732. Langer L. O., Cervenka J., Camargo M. A swere autosomal recessive acromesomelic dysplasia, the Hunter – Thompson type, and comparison with the Grebe type // Hum. Genet. – 1989. – Vol.81, №4. – P. 323 – 328.
733. Langer – Giedion syndrome with and without del 8 q . Assignment of critical segment to 8q23 / C. Turleau, F. Chavin – Colin, J. de Grouchy et al. // Hum. Genet. – 1982. – Vol.62, №3. – P. 183 – 187
734. Langer – Giedion syndrome with del 8(q24.13 – q24.22) / T. Okuno, A. Inoue, T. Asakura, S. Nakao // Clin. Genet. – 1987. – Vol.32, №1. – P.40 – 45.
735. Laron dwarfism and mutations of the growth hormone – – receptor gene /S. Amselem, Ph. Duquesnoy, O. Attree et al. // №. Engl. Med. – 1989. – Vol.321, №15. – P. 989 – 995.

736. Las enfermedades de la cadena respiratoria en la infancia. Presentacion clinica y diagnostico / M. T. G. Silva, J. P. Bonnefont, A. Rotig et al. // *An. esp. Pediatr.* – 1989. – Vol.31, №5. – P. 421 – 430.
737. Lceuille G. A., Lceuille – Fayolle F., Fontaine G. La gynecomastie pubertaire. Revue generale a propos de 7 observations // *Pediatre.* – 1984. – Vol.20, №89. – P. 361 – 374.
738. Le depistage de l'hypothyroide congenitale. Aspects diagnostiques et therapeutiques / F. Delange, J. P. Bourguignon, P. Bourdoux, A. M. Ermans // «*Rev. mid. Liege.*» – 1984. – Vol.39, №10. – P. 437 – 445.
739. Le syndrome de Larsen. Aspects cliniques et genetiques / F. Renault, M. Arthuis, M. O. Rethore, J. Lafourcade // *Arch. Franc. Pediatr.* – 1982. – Vol.39, №1. – P. 35 – 38.
740. Lebenthal E. Chronic diarrhea in children. – New York, 1984. – 568 p.
741. Lebenthal E., Rossi Th. M. (Лебенталь Э., Росси Т.М.) Корреляция между дефицитом лактазы и степенью мальабсорбции лактозы при ее непереносимости // Непереносимость углеводов у детей грудного возраста. Пер. с англ. / Под ред. Ф. Лифшиц. – М.: Медицина, 1984. – С. 56 – 76.
742. Lee K. O., Chua D. Y. F., Chean J. S. Oestrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia // *Clin. Endocrinol.* – 1990. – Vol.32, №1. – P. 101 – 105.
743. Lee P. A., Van Dop C., Migeon C. J. McCune – Albright syndrome. Long – term follow – up // *J. Amer. Med. Ass.* – 1986. – Vol.256, №21. – P. 2980 – 2984.
744. Lee W. K. Pubertal development: Normal, precocious and delayed // *J. Singapore pediatr. Soc.* – 1986. – Vol.28, №1 – 2. – P. 63 – 73.
745. Lentre M. J. Intestinal adaptation in short – bowel syndrome // *Europ. J. Pediatr.* – 1989. – Vol.148, №4. – P. 294 – 299.
746. Lenz W. Knochererkrankungen: Uberblick und Klassifikation angeborenen Entwicklungsstorungen // *M Schr. Kinderheilk.* – 1989. – Bd.137, №8. – S. 428 – 437.
747. Les malformations dentaires et faciales associees a l'insuffisance hypophysaire en hormone de croissance / Ch. Liapi, D. Zinisty, J. L. Chaussain, J. C. Job // *Arch. franc. Pediatr.* – 1985. – Vol.42, №10. – P. 829 – 833.
748. Les precocits pubertaires des garcons. Etud d'une serie de 34 Cas / M. Blanco – Garcia, J. C. Job, J. L. Chaussain, P. Canlorbe // *Arch. franc. Pediatr.* – 1983. – Vol.40, №8. – P. 37 – 642.
749. Lethal acrodysgenital dwarfism: A swere lethal condition resembling Smith – Lemli – Opitz syndrome / M. L. Merrer, M. L. Briard, S. Girard et al. // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №2. – P. 88 – 95.
750. Lethal faciocardiomelic dysplasia: a New autosomal recessive disorder / J. M. Cantu, A. Hernandez, J. Ramires, et al. // *Birth. Defects: Orig. Art. Ser.* – 1975. – Vol.11, №5. – P. 91 – 97.
751. Leung A. K. C. Evaluation of the child with short stature // *J. Singapore paediatr. Soc.* – 1987. – Vol.29, №3 – 4. – P. 120 – 127.
752. Leung A. K. C. Premature pubarche // *J. Singapore paediatr. Soc.* – 1989. – Vol.31, №1 – 2. – P. 60 – 63.
753. Leung A. K. C. Premature thelarche // *J. Singapore paediatr. Soc.* – 1989. – Vol.31, №1 – 2. – P. 64 – 68.
754. Limb pterygium syndromes: A review and report of eleven patients / J. G. Hall, S. D. Reed, K. No. Rosenbaum et. al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.12, №4. – P. 377 – 409.

755. Lindinger A., Gehler J., Grosse J. – P. Mukolipidose III // *Pediatr. Prax.* – 1982. – Bd.27, №1. – S. 73 – 79.
756. Lins. P. E., Adamson U. Plasma aldosterone – plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism // *Acta. endocrinol.(Kbh.)* – 1986. – Vol.113, №4. – P. 564 – 569.
757. Livolsi P. L'intolleranza ereditaria al fruttosio del lattante. Presentazione di un caso clinico // *Pediatr. Med. Chir.* – 1988. – Vol.10, №6. – P. 649 – 652.
758. Long – term follow up of a case of severe congenital chloride diarrhoea / D. Vermeylen, S. Godart, M. Moretto et. al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.147, №6. – P. 649 – 652.
759. Lorenz P., Rupperecht E. Spondylocostal dysostosis: Dominant type // *Amer. J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.35, №2. – P. 219 – 221.
760. Lowe oculocerebrorenal syndrome: DNA – based linkage of the gene to Xq24 – q26, using tightly linked flanking markers and the correlation to lens examination in carrier diagnosis / C. Wadehies, P. Fagerholm, V. Pettersson, G. Anneren // *Amer. J. hum. Genet.* – 1989. – Vol.44, №2. – P. 241 – 247.
761. Lowry R. B. Editorial comment: Variability in the Smith – Lemli – Opitz syndrome: Overlap with the Meckel syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №3. – P. 429 – 433.
762. Lowry R. B., Hill R. H., Tischler B. Survival and spectrum of anomalies in the Meckel syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №3. – P. 417 – 421.
763. Lyon A. J., de Bruyn R., Grant D. B. Isosexual precocious puberty in girls // *Acta paediatr. Scand.* – 1985. – Vol.74, №6. – P. 950 – 955.
764. 3M dwarfism: A study of two further sibs / M. Feldmann, S. Gilgenkrantz, S. Parisot et al. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №9. – P. 583 – 585.
765. Macrosomia and mental retardation: Evidence of autosomal dominant inheritance in four generation / L. Mangano, S. Palmeri, M. T. Dotti et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №1. – P. 67 – 71.
766. Macrosomia, microphthalmia, +/- cleft palate and early infant death: A New autosomal recessive syndrome / A. S. Teebi, Q. A. Al – Saleh, M. M. Hasson et al. // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.36, №3. – P. 174 – 177.
767. Mahoudeu J. A., Balliere A. M. Strategie diagnostique dans l'hyperparathyroidie // *Rev. franc. Endocrinol. clin.* – 1984. – Vol.25, №4. – P. 468 – 474.
768. Majewski F., Goecke T. Studies of microcephalic primordial dwarfism. I: Approach to a deliation of the Seckel syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.12, №1. – P. 7 – 21.
769. Majewski F., Stoeckenius M., Kemperdick H. Studies of microcephalic primordial dwarfism III: An intrauterine dwarf with platyspondyly and anomalies of pelvis and clavicles – osteodysplastic primordial dwarfism type III // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.12, №1. – P. 37 – 42.
770. Majewski F., Ranke M., Schinzel A. Studies of microcephalic primordial dwarfism. II: The osteodysplastic type II of primordial dwarfism // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.12, №1. – P. 23 – 35.
771. Malformations de l'etage moyen de la fase et deficit hypothalamo – hypophysaire / J. C. Ajacques, M. David, F. Disant et al. // *Pediatrie.* – 1982. – Vol.37, №6. – P. 417 – 432.
772. Management of congenital microgastria / A. L. Velasco, G. W. Holsomb, J. M. Templeton, M. M. Ziegler // *J. pediatr. Surg.* – 1990. – Vol.25, №2. – P. 122 – 127.

773. Mannosidose: Etude cytoologique cytochique et ultrastructurale des cellules sanguines et medullaires / F. Lejeune, H. Komarover, M. Dandine et al. // *Ann. Pediatr.* – 1986. – Vol.33, №7. – P. 557 – 561.
774. Mannosidosis: two brothers with different degrees of disease severity / M. L. Mitchell, R. P. Erickson, D. Schmid et al. // *Clin. Genet.* – 1981. – Vol.2. – P. 191 – 202.
775. Marcus R. Laboratory diagnosis of primary hyperparathyroidism // *Endocrinol. Metabol. Clin. №. Amer.* – 1989. – Vol.18, №3. – P. 647 – 658.
776. Maroteaux P. Bone diseases of children. – Philadelphia: Lippincott, 1979. – 435 p.
777. Maroteaux P., Spranger J. W., Wiedemann R. H. Der metatropische zwergwuchs / *Arch. Kinderheilk.* – 1966. – Bd.173. – S. 211 – 226.
778. Maroteaux P., Falzon P. Hypochondroplasie. Revue de 80 cas // *Arch. franc. Pediatr.* – 1988. – Vol.45, №2. – P. 105 – 109.
779. Marshall – Smith syndrome: New aspects / A. M. Roodhooft, K. Y. van Acker, M. №. van Thienen et al. // *Neuropediatrics.* – 1988. – Vol.19, №4. – P. 175 – 178.
780. Martsolf's syndrome in a Non – Jewish boy / P. Strisciuglio, M. Costabile, M. Esposito, S. Di Maio // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №4. – P. 267 – 269.
781. Masood Sh. XX male: Case report with overview // *J. Florida med. Ass.* – 1988. – Vol.75, №2. – P. 95 – 97.
782. Mathews A. R., Verma J. C. Genetics of ambiguous genitalia // *Indian J. Pediatr.* – 1982. – Vol.49, №9. – P. 277 – 280.
783. McCune – Albright syndrome: Evidence for autonomous multiendocrine hyperfunction / M. D'Armiento, G. Reda, A. Camagna, L. Tardella // *J. Pediatr.* – 1983. – Vol.102, №4. – P. 584 – 586.
784. McDonough P. G., Galle C. S. The Laurence – Moon – Bardet – Biedl syndrom. Case report and endocrinologic evaluation // *J. Reprod. Med.* – 1986. – Vol.31, №5. – P. 353 – 356.
785. McKusik V. A. (Маккьюсик В.А) Наследственные признаки человека: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1976. – 684 с.
786. McKusik V. A., Pyeritz R. E. Genetic heterogeneity and allelic variation in the mucopolysaccharidoses // *Johns Hopk. Med. J.* – 1980. – Vol.146, №2. – P. 71 – 72.
787. Meinecke P. Das Aarskog – syndrom. Ein X – chromosomal rezessives fazio – digito – genitales syndrom // *Padiatr. Prax.* – 1983. – Bd.28, №4. – S. 675 – 684.
788. Meinecke P., Schaefer E., Engelbrecht R. The Weaver syndrome in a girl // *Europ. J. Pediatr.* – 1983. – Vol.141, №1. – P. 58 – 59.
789. Meinecke P., Schaefer E., Passarge E. Congenitale kontraktuelle Arachnodaktylie (CCA – Syndrom) – eine autosomal dominant erbliche Bindegewebserkrankung // *Klin. Padiatr.* – 1983. – Bd.195, №1. – S. 64 – 70.
790. Melby J. C. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism and isolated hypoaldosteronism // *Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1985. – Vol.14, №4. – P. 977 – 995.
791. MEN type 2 syndromes in Japan / S. J. Takai, A. Migauchi, H. Matsumoto et al. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* – 1984. – Vol.32, №4. – P. 246 – 250.
792. MEN with skeletal manifestation / J. Carney, A. Bianco, G. Sizemore et al. // *J. Bone Jt. Surg.* – 1981. – Vol.63, №4. – P. 405 – 412.
793. Menger H., Kruse K., Spranger J. Spondyloenchondrodysplasia // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №2. – P. 93 – 99.

794. Mendez H. M. M. The Neurofibromatosis – Noonan syndrome // Amer. J. Med. Genet. – 1985. – Vol.21, №3. – P. 471 – 476.
795. Melmed Sh. Acromegaly // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol.322, №14. – P. 966 – 977.
796. Melnick – Needles syndrome (osteodysplasty). Clinical and radiological heterogeneity / A. M. Dereymackes, J. Christens, R. Eeckels et al. // Helv. Pediatr. Acta. – 1986. – Vol.41, №4. – P. 339 – 351.
797. Mendez H. M. M., Opitz J. M. Noonan Syndrome: A review // Amer. J. Med. Genet. – 1985. – Vol.21, №3. – P. 493 – 506.
798. Metlay L. A., Smythe P. S., Miller M. E. Familial CHARGE syndrome: Clinical report with autopsy findings // Amer. J. Med. Genet. – 1987. – Vol.26, №3. – P. 577 – 581.
799. Migrana en la infancia: el metabolismo lipidico y sus implicaciones / M. Castro – Gado, A. Rodrigues – Neunez, J. Novo et al. // An. esp. Pediatr. – 1989. – Vol.30, №6. – P. 443 – 446.
800. Mild form of Jeune syndrome in two sisters / P. L. Giordi, O. Gabrielli, V. Bonifazi et al. // Amer. J. Med. Genet. – 1990. – Vol.35, №2. – P. 280 – 282.
801. Miller P. J. W. (Миллер Ф.Дж.) Туберкулез у детей: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1984. – 296 с.
802. Milov D. E., Cynamon H. A., Andres J. M. Chest pain and dysphagia in adolescents caused by diffuse esophageal spasm // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1989. – Vol.9, №4. – P. 450 – 453.
803. Moeschler J. B., Lubinsky M. S. Brief clinical report: Johanson – Blizzard syndrome with Normal intelligence // Amer. J. Med. Genet. – 1985. – Vol.22, №1. – P. 69 – 73.
804. Modigliani R. Physiopathologie des diarrhees // Rev. Prat.(Paris). – 1989. – Vol.39, №29. – P. 257 – 2581.
805. Monosomy 16q. A distinct syndrome. Apropos of a de Novo del(16)(q2100 – q2300) / H. Rivera, E. Vargas – Moyeda, M. Moller et al. // Clin. Genet. – 1985. – Vol.28, №1. – P. 84 – 86.
806. Montgomery R. K., Jonac M. M., Grand R. J. (Монтгомери Р.К., Джонас М.М., Гранд Р.Дж.) Кишечные дисахаридазы: структура, функция и недостаточность // Непереносимость углеводов у детей грудного возраста: Пер. с англ./ Под ред. Ф.Лифшиц. – М.: Медицина, 1984. – С. 90 – 109.
807. Morbus Whipple: abdominale Lymphome, Fieberschube und rezidivierende Arthralgien / I. Kraus, M. Lehnert, H. Pristautz et al. // Dtsch. Med. Wschr. – 1989. – Bd.114, №31 – 32. – S. 1207 – 1209.
808. Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis IVB) associated with b – galactosidase deficiency. Report of two cases / H. Groebe, M. Krins, H. Schmidberger et al. // Amer. J. hum. Genet. – 1980. – Vol.32, №2. – P. 258 – 272.
809. Moses A. M., Miller J. L., Levine M. A. Two distinct pathophysiological mechanisms in congenital Nephrogenic diabetes insipidus // J. Clin. Endocrinol. – 1988. – Vol.66, №6. – P. 1259 – 1264.
810. Motor activity of distal oesophagus and gastroesophageal reflux / E. Corraziari, I. A. Bontempo, F. Anzini, A. Torsoli // Gut. – 1984. – Vol.25, №1. – P. 7 – 13.
811. Mucopolipidosis 1 (Acid Neuraminidase deficiency) / T. E. Kelly, L. Bartoshesky, D. J. Harris et al. // Amer. J. Dis. Child. – 1981. – Vol.135, №8. – P. 703 – 708.
812. Mucopolipidosis III. A proposito de un caso / A. Lacasa, A. Chabas, F. Vera et al. // An. esp. Pediatr. – 1983. – Vol.19, №2. – P. 118 – 122.

813. Muller O. A. Diagnose des Cushing – Syndroms // *Dtsch. Med. Wschr.* – 1985. – Bd.110, №49. – S. 1897 – 1900.
814. Multiple pterygium syndrome: Evolution of the phenotype / E. M. Thomson, D. Donnai, M. Baraitser et al. // *J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.24, №12. – P. 733 – 749.
815. Murata M. Childhood obesity // *Asian med. J. Japan.* – 1989. – Vol.32, №9. – P. 507 – 513.
816. N – acetylneuraminic acid storage disease / J. Baumkotter, M. Cantz, K. Mendla et al. // *Hum. Genet.* – 1985. – Vol.71, №2. – P. 155 – 159.
817. Nachuntersuchungen bei 60 Kinder mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn / M. Teufel, H. Meyer – Hohnloser, E. Morcke et al. // *Mschr. Kinderheilk.* – 1988. – Bd.136, №7. – S. 378 – 383.
818. Nadal D., Baerlocher K. Menkes' disease: Long – term treatment with copper and D – penicillamine // *Europ. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.147, №6. – P. 621 – 625.
819. Nanisme dyssegmentaire. Une Nouvelle observation / J. Maisonneuve, J. – P. Armand, J. – J. Louis, P. Guibaud // *Pediatrie.* – 1985. – Vol.39, №4. – P. 273 – 277.
820. Nanismo con valores elevados de GH y No generacion de somatomedina tras h GH (sindrome de Laron) / A. Ferrandez, J. Menguel, J. C. Bastaros et al. // *An esp. Pediatr.* – 1985. – Vol.22, №2. – P. 113 – 122.
821. Nanismus hypophysaires de types familiaux / F. B. Omar, M. Goossens, №. Catbeh et al. // *Helv. paediatr. Acta.* – 1986. – Vol.41, №112. – P. 31 – 40.
822. Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics / C. A. Morris, S. A. Demsey, C. O. Leonard et al. // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol.113, №2. – P. 318 – 326.
823. Nektere Novejsi posnatky o pricinach a mechanismechn vzniku Neradoycich ucinku Nesteroidich antirevmatik a jejich vyskyt v kontrolavanych klinickych pokusech / K. Pavelka, C. Vojtisek, D. Kankova et al. // *Eys. Rev. Vest.* – 1982. – №11. – L. 14 – 15.
824. Nelson J., Carson D. Pituitary function studies in a case of mild Hunter's syndrome (MPS IIB) // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №11. – P. 731 – 732.
825. Nelson M. M., Thomson A. J. The acrocallosal syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.12, №2. – P. 195 – 199.
826. Neu – Laxova syndrome: Pathological, radiological, and prenatal findings in a stillborn female / R. Russo, M. D'Armiento, P. Martinelli, V. Ventruto // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №1. – P. 36 – 39.
827. Neutropenia y glucogenosis tipo IB / J. M. Causelo Sanchez, M. Lopez Rivas, E. Perez Becerra et al. // *An. esp. Pediatr.* – 1985. – Vol.18, №6. – P. 605 – 609.
828. Nevin №. C., Thomas P. S. Orofaciodigital syndrome type IV: Report of a patient // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №2. – P. 151 – 154.
829. New autosomal recessive facioidigitogenital syndrome / A. S. Teebi, K. K. Naguib, S. A. Al – Awadi, O. A. Al – Saleh // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №6. – P. 400 – 406.
830. Non – random chromosomal aberrations in a complex leukaemic clone of a Bloom's syndrome patient / F. Shabtai, U. H. Lewinski, A. Meroz et al. // *Hum. Genet.* – 1988. – Vol.80, №3. – P. 311 – 314.
831. Noonan syndrome: The changing phenotype / J. E. Allason, J. G. Hall, H. E. Hughes et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.21, №3. – P. 507 – 504.
832. Norio R., Raitta C., Lindahl E. Further delineation of the Cohen syndrome: Report on chorioretinul dystrophy, leukopenia and consanguinity // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.25, №1. – P. 1 – 14.

833. O'Callaghan M., Young I. D. The Townes – Brocks syndrome // *J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.27, №7. – P. 457 – 461.
834. Oberklaid F., Danks D. M. Opitz trigonocephaly syndrome // *Am. J. Dis. Child.* – 1975. – Vol.129. – P. 1347 – 1349.
835. Oculo – auricule – vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome) / A. Baruchin, L. Rosenberg, J. Golan, №. Ben – Hur // *Acta med. auxol.* – 1981. – Vol.13, №3. – P. 199 – 206.
836. Oley C. A., Baraitser M., Grant D. B. A reappraisal of the CHARGE association // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №3. – P. 147 – 156.
837. Opitz J. M. Editorial comment: The Brachmann – de Lange syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.22, №1. – P.89 – 102.
838. Orther A., Geatz J., Karpellis E. Clinical and endocrinologic study of precocious puberty // *Arch. Gynec.* – 1987. – Vol.240, №2. – P. 81 – 93.
839. Osteogenesis imperfecta / U. Vetter, R. Brenner, W. M. Teller, O. Worsdorfer // *Klin. Padiatr.* – 1989. – Bd.201, №5. – S. 359 – 368.
840. Oto – spondylo – megaepiphyseal dysplasia (OSMED). / A. Giedion, M. Brandner, J. Leccannellier et al. // *Helv. paediatr. Acta.* – 1982. – Vol.37, №4. – P. 361 – 380.
841. Ovarian function in girls with McCune – Albright syndrome / C. M. Foster, P. Feuillan, V. Padmanabhan et al. // *Padiatr. Res.* – 1986. – Vol.20, №9. – P. 859 – 863.
842. Palister – Killian syndrome: Cytogenetic and molecular studies / P. Peltomaki, S. Knuutila, A. Ritvanen et al. // *Clin. Genet.* – 1987. – Vol.31, №6. – P. 399 – 405.
843. Pankau R., Johansson W., Meinecke P. Das Brachmann de Lange – Syndrom bei 16 eigenen Patienten // *M Schr. Kinderheilk.* – 1990. – Bd.138, №2. – S. 72 – 76.
844. Partial deletion of the short arm of chromosome 3: Further delineation of the 3p25 – 3pter syndrome / R. M. Reifen, R. Galle, E. Kerem et al. // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.30, №2. – P. 127 – 130.
845. Partial deletion of the short arm of chromosome 20: 46,XX, del(20) (p11)/46,XX mosaicism / M. C. Silengo, G. L. Bell, M. Biagioli, P. Franceschini // *Clin. Genet.* – 1988. – Vol.33, №2. – P. 108 – 110.
846. Partial deletion 8q without Langer – Giedion syndrome: A recognisable syndrome / S. J. Fennell, J. W. T. Benson, A. D. Kindley et al. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №3. – P. 167 – 171.
847. Partial trisomy 11q due to paternal t (11q; 18p); further delineation of the clinical picture / H. F. De France, F. A. Beemer, R. Ch. Senders et al. // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.25, №3. – P. 295 – 299.
848. Partial trisomy 20p syndrome and maternal mosaicism / H. Chen, W. H. Hoffman, M. Tyrkus et al. // *Ann. Genet.* – 1983. – Vol.26. – P. 21 – 25.
849. Partington M. W. X – linked short stature with skin pigmentation: Evidence for heterogeneity of the Russell – Silver syndrome // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.29, №2. – P. 151 – 156.
850. Patterson K., Toomey K. E., Chandra R. S. Hirschprung disease in a 46,XY phenotypic infant girl with Smith – Lembi – Opitz syndrome // *J. Pediatr.* – 1983. – Vol.103, №3. – P. 425 – 427.
851. Patton M. A. Russell – Silver syndrome // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №8. – P. 557 – 560.
852. Pazzaglia L. E., Beluffi G. Oto – palato – digital syndrome in for generations of a large family // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.30, №4. – P. 338 – 344.

853. Pearn J., Viljoen D., Beighton P. Limb overgrowth – Clinical observations and Nosological considerations // *S. Afr. Med. J.* – 1983. – Vol.64, №23. – P. 905 – 908.
854. Pelias M. Z., Superneau D. W., Thurmon T. F. Brief clinical report: A sixth report (eighth case) of craniosynostosis radial aplasia (Baller – Gerold) syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1981. – Vol.10, №2. – P. 133 – 139.
855. Penchaszaden V. B., Salszberg B. Multiple pterygium syndrome // *J. Med. Genet.* – 1981. – Vol.18, №6. – P. 451 – 455.
856. Pereira R. R., van Wersch J. Inheritance of Bartter syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.15, №1. – P. 79 – 84.
857. Perinatal and first year follow up of patients with Prader – Willi syndrome: Normal size of hands and feet / D. Chitayat, E. B. Davis, B. C. McGillivray et al. // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №3. – P. 161 – 166.
858. Pestell R. G., Alford F. P., Best J. D. Familial acromegaly // *Acta. Endocrinol. (Kbh.)* – 1989. – Vol.121, №2. – P. 286 – 289.
859. Phenotype variability in the Miller acrofacial dysostosis syndrome. Report of two further patients / K. H. Chzanowska, J. P. Fryns, M. Krajewska – Walasek et al. // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №2. – P. 157 – 160.
860. Phenotypic expression in Danohue syndrome (leprechaunism): A role for epidermal growth factor / K. P. Frindik, S. F. Kemp, R. H. Fiser et al. // *J. Pediatr.* – 1985. – Vol.107, №3. – P. 428 – 430.
861. Plasma aldosterone level in a female case of pseudohyperaldosteronism (Liddle's syndrome) / K. Takeuchi, K. Abe, M. Sato et al. // *Endocrinol. Jap.* – 1989. – Vol.39, №1. – P. 167 – 173.
862. Polypes recto – coliques de l'enfant. Analyse de 183 cas / J. F. Mougnot, M. E. Baldassarre, L. M. Mashako et al. // *Arch. franc. Pediatr.* – 1989. – Vol.46, №4. – P. 245 – 248.
863. Pont A. Unusual causes of hypercalcemia // *Endocrinol. Metabol. Clin. Amer.* – 1989. – Vol.18, №3. – P. 753 – 764.
864. Posibilitati diagnostice si rezaltate terapeutice in rahitismele Necarentiale / P. G. Sido, Z. Neicoara, A. Bicleseanu, A. Chisu // *Pediatrica (Buc.)*. – 1986. – Vol.35, №2. – P. 119 – 132.
865. Possible genetic heterogeneity in X-linked hypohidrotic ectodermal displasia / J. Goodship, S. Malcolm, A. Clarke, M. E. Pembrey // *J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.27, №7. – P. 422 – 425.
866. Porencephalie system pycnodysostosis / J. Figueiredo, A. Reis, R. Vaz et al. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №12. – P. 782 – 784.
867. Poznansky A. K., Macpherson R. J., Dijkman D. J. Otopalatodigital syndrome: radiologic findings in the hand and foot // *Birth. Defects.* – 1974. – Vol.X(5). – P.125 – 139.
868. Prader A. Physiologisches pathologisches und manipuliertes Korperwachstum // *M Schr. Kinderheilk.* – 1986. – Bd.134, №6. – S. 292 – 301.
869. Pratt R. R., Bulugahapitiya D. T. D. Partial trisomy 12q: a clinically recognisable syndrome Genetic risks associated with translocations of chromosome 12q // *J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.20, №2. – P. 86 – 89.
870. Precocious pseudopuberty associated with multiple ovarian follicular cysts and low plasmaoestradiol concentrations / G. Sinnecker, R. P. Willi, Ne. Stahnke, W. Braendle // *Europ. J. Pediatr.* – 1989. – Vol.148, №7. – P. 600 – 602.

871. Precocious puberty after traumatic brain injury / J. J. Sockalosky, R. L. Kriel, L. E. Krach, M. Sheehan // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol.110, №3. – P. 373 – 377.
872. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma. Report of a New case with ultrastructural data / S. Vagnero, R. Carrillo, S. Oya et al. // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 1985. – Vol.74, №3/4. – P. 129 – 133.
873. Preece M.A., Abu – Amero S.N., Ali Z et al. An analysis of the distribution of hetero – and isodisomic region of chromosome 7 in five mUPD7 Silver – Russell syndrome proband // *J. Med. Genet.* – 1999. – Vol.36. – P. 457 – 460.
874. Prematurity (Недоношенность): Пер. с англ./ Под ред. Виктора В.Х.Ю., Э.К. Вуда. – М.: Медицина, 1991. – 368 с.
875. Prenatal diagnosis of Maroteaux – Lamy syndrome / D. L. Van Dyke, A. L. Fluharty, I. A. Schafer et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1981. – Vol.8, №2. – P. 235 – 242.
876. Prenatal diagnosis of campomelic dwarfism / J. P. Fryns, K. van den Berghe, A. van Assche, H. van den Berghe // *Clin. Genetics.* – 1981. – Vol.19, №3. – P. 199 – 201.
877. Pre – pubertal gynaecomastia as the presenting feature of late – onset 21 – hydroxylase deficiency / I. A. Auchterlonie, J. Cameron, A. M. Wallace et al. // *Hormone Res.* – 1985. – Vol.22, №1 – 2. – P. 94 – 99.
878. Preus M. Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.25, №5. – P. 429 – 434.
879. Preus M. T. The Williams syndrome: Objective definition and diagnosis // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.25, №5. – P. 422 – 428.
880. Primary hemochromatosis in childhood / G. J. Escobar, M. B. Heyman, W. B. Smith, M. M. Thaler // *Pediatrics.* – 1987. – Vol.80, №4. – P. 549 – 554.
881. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet tumors. Twenty – five – year appraisal / R. M. Zollinger, E. H. Ellison, F. J. Fabri et al. // *Ann. Surg.* – 1980. – Vol.192, №3. – P. 422 – 430.
882. Prispěvek k dedickým polypozám gastrointestinálního traktu / S. Srsen, K. Srsnova, S. Haninec, A. Lanyi // *Ces. Pediatr.* – 1986. – Vyz.41, №4. – P. 185 – 188.
883. Proximal duplication of the long arm of chromosome 10(10q11.2 – 10q22): A distinct clinical entity / J. P. Fryns, A. Kleczkowska, L. Igodt – Ameye, H. Van den Berhe / *Clin. Genet.* – 1987. – Vol.32., №1. – P. 61 – 65.
884. Psychosocial Dwarfism / A. Roithmaier, W. Kiess, M. Kopecky et al. // *M Schr. Kinderheik.* – 1985. – Bd.133, №10. – S. 760 – 763.
885. Pubertes precoces varies an cours de l'hydrocephalie Non tumorale. Analyse de 16 observations / R. Brauner, R. Rappaport, C. Neicoet et al. // *Arch. franc. Pediatr.* – 1987. – Bd.44, №6. – S. 433 – 433.
886. Puberty without gonadotropins / M. E. Wierman, D. E. Beardsworth, M. J. Mansfield et al. // *New. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol.312, №2. – P. 65 – 72.
887. Pyzuk M., Matera M., Romer T. G. Body proportion in children with precocious puberty // *Endokr. Pol.* – 1987. – Vol.38, №1. – P. 29 – 38.
888. Qazi O. H., Kassner E. G. Triphalangeal thumb // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №8. – P. 505 – 520.
889. Quarrell O. W. Y., Hamill M. A., Hughes H. E. Pallister – Killian syndrome: Emphasis of the phenotype in an adult // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №9. – P. 639 – 639.
890. Radhakrishnan S., Srivastava A. H., Modi U. J. Maternal determinants of intrauterine growth retardation // *J. Ind. Med. Ass.* – 1989. – Vol.87, №6. – P. 130 – 132.

891. Radiological findings in the hand in Seckel syndrome (birdheaded, dwarfism) / A. K. Poznanski, G. Iannaccone, A. M. Pasquino, B. Boscherini // *Pediatr. Radiol.* – 1983. – Vol.13, №1. – P. 19 – 24.
892. Ramaswami U., Hindmarsh P.C., Brook C.G. Growth hormone therapy in hypochondroplasia // *Acta. Paediatr. Suppl.* – 1999. – Vol.88. – P. 116 – 117.
893. Ramaswami Ramer J. C., Ladda R. L., Frankel C. Two infants with del(3)(p25pter) and a review of previously reported cases // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.33, №1. – P. 108 – 112.
894. Ranke M. B., Bierich J. R. Cerebral gigantism of hypothalamic origin // *Europ. J. Pediatr.* – 1983. – Vol.140, №2. – P. 109 – 111.
895. Reed W., May S. B., Neickel W. R. Xeroderma pigmentosus with Neurological complications // *Arch. Dermatol.* – 1965. – Vol.91. – P. 224 – 226.
896. Reiss J. A., Sheffield L. J., Sutherland G. R. Partial trisomy 3p syndrome // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.30, №1. – P. 50 – 58.
897. Renschmidt H., Herpertz – Dahlmann B. Anorexia Nervosa im Jugendalter // *M Schr. Kinderheilk.* – 1989. – Bd.136, №11. – S. 718 – 721.
898. Renschmidt H., Wienand F., Wewetzer C. Der Langzeitverlauf der Anorexia Nervosa // *M Schr. Kinderheilk.* – 1989. – Bd.136, №11. – S. 726 – 731.
899. Renold F., Di Bernardo J., Schindler A. M. Testicular feminization syndrome (TFS) associated with paragonadal cysts // *Clin. Genet.* – 1982. – Vol.21, №3. – P. 203 – 208.
900. Report of a deletion 11(qter – q23.3) and short review of the literature / W. Kuster, H. J. Gebauer, F. Majewski, H. G. Lenard // *Europ. J. Pediatr.* – 1985. – Vol.144, №3. – P. 286 – 288.
901. Retraso cronico de crecimiento con respuesta Normal de la secrecion de hormona de crecimiento a estímulos provocadores de su liberacion y actividad somatomedina disminuida: tratamiento con hormona de crecimiento durante seis meses / A. Carrascosa, M. Albusi, M. Gusiney et al. // *An. esp. Pediatr.* – 1986. – Vol.25, №6. – P. 429 – 434.
902. Rex A. P., Preus M. A. A diagnostic index for Down syndrome // *J. Pediatr.* – 1982. – Vol.100, №6. – P. 903 – 906.
903. Riccardi V. M., Hassler E., Lubinsky M. S. The FG syndrome: further characterization, report of a third family, and of sporadic case // *Amer. J. Med. Genet.* – 1977. – Vol.1. – P. 47 – 58.
904. Richieri – Costa A., Gollop T. R., Colletto G. M. D. Brief clinical report: Syndrome of acrofacial dysostosis, cleft lip/palate, and triphalangeal thumb in Brazilian family // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №2. – P. 225 – 229.
905. Riedel F., Aksu F., Petersen C. E. Hypothyreose Nach intermittierender Verabfolgung von Kalium Iodat (DAB) // *Klin. Padiatr.* – 1984. – Bd.196, №1. – S. 49 – 51.
906. Rienann J. F. Diagnostik des Morbus Crohn // *Dtsch. Med. Wschr.* – 1989. – Bd.144, №42. – S. 1616 – 1619.
907. Rishton A. R., Genei M. Nereeditary ectodermal dysplasia, olivopontocerebellar degeneration, short stature, and hypogonadism // *J. Med. Genet.* – 1981. – Vol.18, №5. – P. 335 – 339.
908. Robert E., Bethenod M., Bourgeois J. Le syndrome d'Antley – Bixler // *L. Genet. Hum.* – 1984. – Vol.32. – P. 291 – 298.
909. Root A. W., Reiter E. O. Evaluation and management of the child with delayed pubertal development // *Fertil. and Steril.* – 1976. – Vol.27. – P. 745 – 755.

910. Root A. W., Shulman D. I. Isosexual precocity: current concepts and recent advances // *Fertil. and Steril.* – 1986. – Vol.45, №6. – P. 749 – 766.
911. Rosenthal J., Abeliovich D., Carmi R. Clinical variability of partial duplication 1q: a clinical report and literature review // *Amer. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.28. – P. 787 – 792.
912. Rummeler S., Schussling G., Federlein F. Zum Mosaizismus bei Gonadendysgenesien // *Z. Klin. Med.* – 1987. – Bd.42, №3. – S. 235 – 238.
913. Sablayrolles B., Rochiccioli P. Insuffisance anthehypophysaire de l'enfant // *Rev. Pediatr.* – 1982. – Vol.18, №4. – P. 193 – 200.
914. Sadeghi – Nejad A., Senior B. Adrenomyeloneuropathy presenting as Addison's disease in childhood // *№. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol.322, №1. – P. 13 – 16.
915. Saenger P. Abnormal sex differentiation // *J. Pediatr.* – 1984. – Vol.104, №1. – P. 1 – 17.
916. Saldanha P. H., Toledo S. P. A. Familial dwarfism with high IR – GH: Report of two affected sibs with genetic and epidemiologic consideration // *Hum. Genet.* – 1981. – Vol.59, №4. – P. 367 – 372.
917. Saldino R. M., Noonan C. D. Severe thoracic dystrophy with stinking micromelia, abnormal osseous development, including the spine and multiple visceral abnormalities // *Amer. J. Roentgenol.* – 1982. – Vol. 114. – P. 257 – 263.
918. Salgado L. J., Abi C. A., Castilla E. E. Acrocallosal syndrome in a girl born to consanguineous parents // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №3. – P. 298 – 300.
919. Salt loss in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia (11 – b – hydroxylase deficiency) / Z. Zadik, L. Kahana, H. Kaufman et al. // *J. Clin. Endocrinol.* – 1984. – Vol.58, №2. – P. 381 – 387.
920. Salti I. S., Mufarrij I. S. Familial Cushing disease // *Amer. J. Med. Genet.* – 1981. – Vol.8, №1. – P. 91 – 94.
921. Sampson J. R., Tolmie J. L., Cantu J. S. Oliver – McFarlane syndrome: A 25 – year follow – up // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.34, №2. – P. 199 – 201.
922. Sawin C. T. Hypothyroidism // *Med. Clin. №. Amer.* – 1985. – Vol.69, №5. – P. 989 – 1004.
923. Say B., Meyer M. J. Familial trigonocephaly associated with short stature and developmental delay // *Amer. J. Dis. Child.* – 1981. – Vol.135, №8. – P. 711 – 712.
924. Scarbrough P. R., Huddleston K., Finley S. C. An additional case of Smith – Lembi – Opitz syndrome in a 46, XY infant with female external genitalia // *J. Med. Genet.* – 1986. – Vol.23, №2. – P. 174 – 180.
925. Schaub J., Heyne K. Glycogen storage disease type 1b // *Europ. J. Pediatr.* – 1983. – Vol.140, №4. – P. 283 – 288.
926. Shaul P. W., Towbin R. B., Chernausk S. D. Precocious puberty following severe head trauma // *Amer. J. Dis. Child.* – 1985. – Vol.139, №5. – P. 467 – 469.
927. Schinzel A. Editorial comment: Acrocallosal syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.12, №2. – P. 201 – 203.
928. Schmitt E., Gillenwater J. Y., Kelly T. E. An autosomal dominant syndrome of radial hypoplasia triphalangeal thumbs, hypospadias, and maxillary diastema // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.13, №1. – P. 63 – 69.
929. Schroeder H. W., Sybert V. P. Rapp – Hodgkin ectodermal displasia // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol.110, №1. – P. 72 – 75.

930. Schuhl J. F. L'aglossie – adactylie. A propos d'une observation. *Revue de la littérature // Ann. Pediatr.* – 1986. – Vol.33, №2. – P. 137 – 140.
931. Schwarz H. P. Transient central sexual precocity in a girl (letter) // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol.112, №2. – P. 332 – 336.
932. Seif F. J., Grobmann E., Schaaf L. Syndromes of thyroid hormone resistance // *Peripheral thyroid hormone metabolism / 2 Ned thyroid symp., Apr. 28 – 30.* – 1988, Graz, Austria. Ed. O. Eber. Wien. – P. 47 – 52.
933. Secondary carbohydrate intolerance during diarrhea – Clinical features, detection and management / B. A. Ashoka, K. Anke Gowda, P. V. Salimath, S. Venkat Rao / *Ind. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.55, №4. – P. 581 – 590.
934. Seemanova E., Rudolf R. Neu – Laxova syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.20. – P. 13 – 15.
935. Seidler E. Der „kleine Patient“ – traditionelle Probleme der Rindertherapie // *M Schr. Kinderheilk.* – 1982. – Bd.130, №6. – S. 332 – 333.
936. Sengers R. C. A., Stadhouders A. M., Trijbels J. M. F. Mitochondriale Defekte // *M Schr. Kinderheilk.* – 1989. – Bd.137, №6. – S. 308 – 311.
937. Serafini P., Ablan F., Lobo R. A. 5 α -Reductase activity in the genital skin of hirsute women // *J. Clin. Endocrinol.* – 1985. – Vol.60, №2. – P. 349 – 355.
938. Seven hereditary syndromes with pigmentary retinopathy. A review and differential diagnosis / A. Cantani, P. Bellioni, G. Bamonte et al. // *Clin. Pediatr.* – 1985. – Vol.2, №10. – P. 578 – 583.
939. Sexual precocity: Clinical profile and laboratory evaluation / P. K. M. Kumar, A. C. Ammini, P. S. Menon et al. // *Ind. J. Pediatr.* – 1987. – Vol.54, №6. – P. 897 – 902.
940. Shen – Schwarz S., Dave H. Meckel syndrome with polysplenia: Case report and review of the literature // *Amer. J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.31, №2. – P. 349 – 355.
941. Short stature: A common feature in Duchenne muscular dystrophy / U. Eiholzer, E. Boltshauser, D. Frey et al. // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol.147, №6. – P. 602 – 605.
942. Short stature and celiac disease: A relationship to consider even in patients with No gastrointestinal tract symptoms / E. Cacciari, S. Salardi, R. Lazzari et al. // *J. Pediatr.* – 1983. – Vol.103, №5. – P. 708 – 711.
943. Schwachman H., Holsclaw D. Some clinical observations on the Schwachman syndrome (pancreatic insufficiency and bone marrow hypoplasia) // *Birth. Defects.* – 1972. – Vol.VIII(3). – P. 46 – 49.
944. Sidhu S. S., Deshmukh K. Pierre Robin syndrome: Autosomal dominant inheritance with pleiotropic effect // *Ind. J. Pediatr.* – 1989. – Vol.56, №3. – P. 413 – 417.
945. Signes otologiques et diagnostic precoce du syndrome de Turner. Reevaluation sur 30 cas / B. P. Leheup, Ph. Perrin, C. Perrin, M. Pierson // *J. Genet. hum.* – 1988. – Vol.36, №4. – P. 315 – 321.
946. Silva E. O., Janovitz D., Albuquerque S. C. Ellis – van Creveld syndrome: report of 15 cases in an inbred kindred // *J. Med. Genet.* – 1980. – Vol.17, №5. – P. 349 – 356.
947. Simila S., Timonen M., Heikkinen E. A Case of Mulibrey Nanism with Associated Wilms' Tumor // *Clin. Genet.* – 1980. – Vol.17, №1. – P. 29 – 30.
948. Simple diagnosis of diabetes insipidus and antidiuretic hormone excess / L. Kovacs, V. Nemethova, Y. Gucalova et al. // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1985. – Vol.85, №2. – P. 228 – 234.

949. Sindrome de Fraccaro: Polisomia sexual 49 XXXXY. A proposito de dos casos / M. Fontoura, J. Lopez – Herce Cid, C. Rodriguez Sanchez et al. // *An. esp. Pediatr.* – 1986. – Vol.24, №1. – P. 71 – 73.
950. Sindrome di Cohen / R. Pizzo, A. Tine, G. Nardone, G. Innico // *Minerva pediatr.* – 1987. – Vol.39, №17 – 18. – P. 705 – 707.
951. Sindrome di Rubinstein – Taybi: Un Nuovo caso / R. Gualtierotti, R. Pazzaglia, O. Pieroni, G. Santillo // *Clin. pediatr. (Bologna)*. – 1983. – Vol.65, №1. – P. 50 – 54.
952. Syndrome of generalized (peripheral tissue and pituitary) resistance to thyroid hormone / S. Aritaki, T. Shimazak, M. Ogihara et al. // *Acta Paediatr. Jap.* – 1990. – Vol.31, №6. – P. 712 – 720.
953. Sindrome velo – cardio – faciale (sindrome di Shprintzen) / R. Domenici, M. L. Giovannucci Uhielli, E. Lapi, S. Castelli // *Pediatr. Med. Chir.* – 1984. – Vol.6, №5. – P. 695 – 698.
954. Sindromul Scheuthaer – Pierre Marie – Sainton (Cae clinico – radiologie) / E. Orghidan, I. Tiron, D. Anton, M. Pirvulescu // *Pediatria (Buc.)*. – 1985. – Vol.34, №4. – P. 363 – 368.
955. Sippell W. G., Partsch C. J., Wiedemann H. R. Growth bone maturation and pubertal development in children with the EMG – syndrome // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №1. – P. 20 – 28.
956. Siraganian P. A., Rubinstein J. H., Miller R. W. Keloids and Neoplasms in the Rubinstein – Taybi syndrome // *Med. pediatr. Oncol.* – 1989. – Vol.17, №6. – P. 485 – 496.
957. Sixty – four patients with Brachman – de Lange syndrome: A survey / P. P. Hawley, L. G. Jackson, D. T. Kurnit / *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.20, №3. – P. 453 – 459.
958. Skin mastocytosis with short stature conductive hearing loss and microtia: A New syndrome / B. Wolach, A. Raas-Rothschild, A. Metzker et al. // *Clin. Genet.* – 1990. – Vol.37, №1. – P. 64 – 68.
959. Smith W. L., Brettweiser T. D., Dinno №. In utero diagnosis of achondrogenesis, type I // *Clin. Genetics.* – 1981. – Vol.19, №1. – P. 51 – 54.
960. Sommer A., Young – Wee Th., Frye Th. Achondroplasia – hypochondroplasia complex // *Amer. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.26, №4. – P. 949 – 957.
961. Sorgo W., Teller W. M. Diagnostik und Therapie des Grobwuchses // *Klin. Padiatr.* – 1987. – Bd.199, №2. – S. 63 – 69.
962. Spondylocostal dysostosis: An example of autosomal dominant transmission in a large family / E. Floar, R. O. De Jong, J. P. Fryns et al. // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.36, №4. – P. 230 – 241.
963. Spontaneous hypoparathyroidism: Clinical, biochemical and radiological features / A. Mithal, P. S. №. Menon, A. C. Ammini et al. // *Ind. J. Pediatr.* – 1989. – Vol.56, №2. – P. 267 – 272.
964. Spranger J. Mucopolidiosis 1; phenotype and Nosology // *Perspect. Invest. Metabol. Dis.* – 1981. – Vol.4. – P. 303 – 315.
965. Spranger J. W., Langer L. O. Spondiloepiphyseal displasia congenita // *Radiology.* – 1970. – Vol.94, №2. – P. 313 – 322.
966. Spranger J. W., Langer L. O., Wiedemann H. R. Bone dysplasia; an atlas of constitutional disorders of skeletal development. – Philadelphia, Saunders, 1974. – 369 p.

967. Spindrich M. T. J., Barinka L., Samohyl J. Wide spectrum of symptoms in Stickler's syndrome // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №9. – P. 641 – 641.
968. Squires R. H. Intracranial tumors Vomiting as a presenting sign. A gastroenterologist's perspective / *Clin. Pediatr.* – 1989. – Vol.28, №8. – P. 351 – 354.
969. Stanhope R., Brook C. G. D. Precocious pseudopuberty and ovarian follicular cysts // *Amer. J. Dis. Child.* – 1985. – Vol.139, №3. – P. 222 – 232.
970. Starr D. G., McClure J. P., Connor J. M. Non – dermatological complications and genetic aspects of the Rothmund – Thomson syndrome // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.27, №1. – P. 102 – 104.
971. Stengel – Rutkowski S., Bauer H., Skarke – Laemmer I. Cornelia – de Lange – Syndrom // *Sozialpadiatrie.* – 1987. – Bd.9, №11. – S. 758 – 764.
972. Stimpel M. Primärer Aldosteronismus: Pathogenese, Diagnostik und Therapie // *Med. Klin.* – 1989. – Bd.84, №11. – S. 548 – 553.
973. Studies of malformation syndromes of human XXXIII C: the FG syndrome – further studies on the affected individuals from the FG family / J. M. Opitz, E. G. Kaveggia, W. N. Adkins et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1982. – Vol.12, №2. – P. 147 – 154.
974. Study of the gene pathology in early mucopolidosis II (I – cell disease) / U. E. Pazzaglia, G. Beluffi, E. Bianchi et al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1989. – Vol.148, №6. – P. 553 – 557.
975. Stumme Nebennierentumoren bei Patienten mit Adrenogenital Syndrom / S. Jarasch, R. Schlaghecke, R. Jungblut et al. // *Klin. Wschr.* – 1987. – Bd.65, №14. – S. 627 – 633.
976. Sultan Ch., Meynadier J., Jean R. Hirsutisme idiopathique de la jeune fille: explorations physiopathologiques in vitro // *Ann. Pediatr.* – 1987. – Vol.34, №1. – P. 83 – 88.
977. Suprasellar arachnoidal cyst as a cause of early puberty / E. A. Werder, M. Haertel, A. Bekier, J. R. Weber, J. Siegfried // *Helv. pediatr. Acta.* – 1984. – Vol.39, №3. – P. 261 – 264.
978. Syndrome de Ellis van Creveld / F. P. Alvarez, S. M. Santana, C. Rodrigues et al. // *Ann. esp. Pediatr.* – 1982. – Vol.17. – P. 223 – 228.
979. Syndrome de Pena – Shokeir type 1 et syndrome lathal de pheryges multiples. Des exemples d'une expression variable de l'akinesie foetale / Ph. Moerman, J. P. Fryns, A. Cornelis et al. // *J. Genet. hum.* – 1989. – Vol.37, №3. – P.273 – 274.
980. Syndrome de Wiedemann – Beckwith avec convulsion hypocalcemique et hemi – hypertrophie corporelle / M. Achir, S. R. Si – Ahmed, M. Khiati, A. Omari // *Pediatric.* – 1984. – Vol.20, №88. – P. 261 – 270.
981. Synthetic human parathyroid hormone (1 – 34) for the study of pseudohypoparathyroidism / L. E. Mallette, J. L. Kirkland, R. F. Gagel et al. // *J. Clin. Endocrinol.* – 1988. – Vol.67, №5. – P. 969 – 972.
982. Talwar D., Smith S. A. CAMFAK syndrome: A demyelinating inherited disease similar to Cockayne syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.34, №2. – P. 194 – 198.
983. Taux eleves des 4 – ene steroïdes plasmatiques dans un cas de deficit congenital en 3b – hydroxysteroïde deshydrogenase / K. Nahoul, C. Perrin, P. Leymarie, J. – C. Job // *Ann. Endocrinol.* – 1989. – Bd.50, №1. – S. 58 – 63.
984. Taxman T. L., Yulish B. S., Rothstein F. C. Now useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease? // *Amer. J. Dis. Child.* – 1986. – Vol.140, №9. – P. 881 – 884.

985. Temple J. K. Stickler's syndrome // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №2. – P. 119 – 126.
986. Temtamy S. A., Meguid №. A. Hypogonitalism in the acrocallosal syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №3. – P. 301 – 305.
987. Terminal deletion of chromosome 1(q43) in a female infant / G. P. Garani, L. Tamisari, S. Volpato, V. Vigi // *J. Med. Genet.* – 1988. – Vol.25, №3. – P. 211 – 212.
988. Tharapel S. A., Lewandowski R. C., Tharapel A. T. Phenotype-karyotype correlation in patients trisomic for various segments of chromosome 13 // *J. Med. Genet.* – 1986. – Vol.23, №4. – P. 310 – 315.
989. Thaysen E. H. Idiopathic bile diarrhea reconsidered // *Scan. J. Gastroenter.* – 1985. – Vol. 20. – P. 453 – 456.
990. The acrocallosal syndrome in a Turkish boy / M. Yuksel, M. Caliskan, G. Ogur et al. // *J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.27, №1. – P. 48 – 49.
991. The Association of a tumor of the posterior pituitary gland with MEN typ 1 / B. Tuch, J. Carter, G. Armellin et al. // *Aust. №. Z. J. Med.* – 1982. – Vol.12, №2. – P. 179 – 181.
992. The Borjeson – Forssman – Lehmann syndrome. A family study / A. M. Dereymaeker, J. P. Fryns, M. Hoefnagels et al. // *Clin. Genet.* – 1986. – Vol.29, №4. – P. 317 – 320.
993. The campomelic syndrome: Review, report of 17 cases, and follow – up on the currently 17 year – old boy first reported by Matoteaux et al. in 1971 / C. S. Houston, J. M. Opitz, J. W. Spranger et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.15, №1. – P. 3 – 28.
994. The changing pittern of gastrointestinal bezoars in infants and children / J. L. Crosfeld, R. L. Schreiner, E. A. Franken et al. // *Surgery.* – 1980. – Vol.88, №3. – P. 425 – 432.
995. The Coffin – Siris syndrome/ Q. H. Qazi, L. S. Heckman, D.Markouizos, R. S. Verma // *J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.27, №5. – P. 333 – 336.
996. The Coffin – Lowry syndrome / M. Haspeslagh, J. P. Fryns, L. Beusen et al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1984. – Vol.143, №2. – P. 82 – 86.
997. The dermatoglyphic and clinical features of the 9p trisomy and partial 9p monosomy syndromes / R. S. Young, T. Reed, M. E. Hodes, C. G. Palmer // *Hum. Genet.* – 1982. – Vol.62. – P. 31 – 39.
998. The heterogeneity of orofacialdigital anomalies. Report of a case of Mohr syndrome / E. Boniol, G. Ruffa, A. Baldini et al. // *Panminerva Med.* – 1979. – Vol.21. – P. 127 – 130.
999. The heterogeneity of the Pena – Shokeir syndrome / G. Hageman, J. Willemse, B. A. van Ketel et al. // *Neuropediatrics.* – 1987. – Vol.18, №1. – P. 45 – 50.
1000. The hypothalamus and pituitary in cerebral gigantism / M. D. Whitaker, B. W. Scheithauer, A. B. Hayles, H. Okazaki // *Amer. J. Dis. Child.* – 1985. – Vol.132, №7. – P. 679 – 682.
1001. The Kenny – Kaffey syndrome: Growth retardation and hypocalcemia in a young boy / W. K. Lee, A. Vargas, J. Barnes, A. W. Root // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №4. – P. 773 – 782.
1002. The 3 – M syndrome / R. M. Winter, M. Baraitser, D. B. Grant et al. // *J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.21, №2. – P. 124 – 128.
1003. The mucopolysaccharidoses: A study of 48 cases / T. Y. Kagalwala, B. A. Bharucha, №. B. Kumpta, G. G. Naik // *Ind. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.55, №6. – P. 919 – 925.

1004. The otopalatodigital syndrome / J. P. Fryns, P. Michielsen, L. Vinken, H. van den Berhe // *Acta paediat. belg.* – 1978. – Vol.31. – P. 159 – 163.
1005. The Pena – Shokier syndrome: Report of Nine dutch cases / D. Lindhout, G. Hageman, F. A. Beemer et al. // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.21, №4. – P. 655 – 668.
1006. The Schinzel – Giedion syndrome / L. I. Al – Gazali, P. Farndon, J. Burn et al. // *J. Med. Genet.* – 1990. – Vol.27, №1. – P. 42 – 47.
1007. The syndromic status of sclerosteosis and van Buchem disease / P. Beighton, A. Barnard, H. Hamersma, A. van der Wouden // *Clin. Genet.* – 1984. – Vol.25, №2. – P. 175 – 181.
1008. The tricho – rhino – phalangeal syndrome. A survey of two cases / A. Vitaliti, M. Resentini, P. Lissoni et al. // *Acta med. auxol.* – 1981. – Vol.13, №1. – P. 31 – 41.
1009. The Weaver syndrome: A rare type of primordial overgrowth / F. Majewski, M. Ranke, H. Kemperdick, E. Schmidt // *Europ. J. Pediatr.* – 1981. – Vol.137, №3. – P. 277 – 282.
1010. Thomason M. A., Gay B. B. Esophageal stenosis with esophageal atresia // *Pediatr. Radiol.* – 1987. – Vol.17, №3. – P. 197 – 201.
1011. Thompson E. M., Winter R. M., Williams M. J. H. A male infant with the Catel – Manzke syndrome and dislocatable kness // *J. Med. Genet.* – 1986. – Vol.23, №3. – P. 271 – 276.
1012. Three cases of partial trisomy 9q in one generation due to maternal reciprocal t(6;8;9) translocation / S. K. Ten, J. M. Chin, S. K. Tan, K. Hassan // *Clin. Genet.* – 1987. – Vol.31, №6. – P. 359 – 365.
1013. Tobin M. V., Morris A. I. Addison's disease presenting as anorexia Nervosa in a young man // *Postgrad. Med. J.* – 1988. – Vol.64, №758. – P. 953 – 955.
1014. Tolkendorf E., Hinkel G. K., Gabriel A. A New case of deletion 1q42 syndrome // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №4. – P. 289 – 292.
1015. Tonnesen T., Lykkelund C., Guttler F. Diagnosis of Hunter's syndrome carriers: radioactive sulphate incorporation into fibroblasts in the presence of fructose – 1 – phosphate // *Hum. Genet.* – 1982. – Vol.60, №2. – P. 164 – 171.
1016. Trimper B., Mahnke P. F., Nagel U. Dunndarmbiopsien bei Kindern mit Malabsorptions syndrom // *Zbl. allg. Pathol. Anat.* – 1988. – Bd.134, №3. – S. 265 – 274.
1017. Trisomy (1q)(q42 – qter): Confirmation of a syndrome / №. L. Chia, L. R. Bousfield, C. C. S. Poon, B. J. Trudinger // *Clin. Genet.* – 1988. – Vol.34, №4. – P. 224 – 229.
1018. Trisomy 4p: five New observations and overview / B. Dallapiccola, P. P. Mastroiacovo, E. Montali et al. // *Clin. Genet.* – 1977. – Vol.12. – P. 344 – 356.
1019. Trisomy 9q3 syndrome: a case report and review of the literature / K. Naritomi, Y. Izumikawa, Y. Goya et al. // *Clin. Genet.* – 1989. – Vol.35, №4. – P. 293 – 298.
1020. Trisomy 10 mosaicism in a Newborn boy; delineation of the syndrome / H. F. De France, F. A. Beemer, R.Ch. Senders, S. E. Schaminee – Main // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.27, №1. – P. 92 – 96.
1021. Trisomy 13 in monozygotic twins discordant for major congenital anomalies / №. Naor, Y. Amir, T. Cohen, S. Davidson // *J. Med. Genet.* – 1987. – Vol.24, №8. – P. 500 – 504.
1022. Trisomy 18 in a 13 year old girl / L. Mehta, R. S. Shannon, D. P. Duckett, I. D. Young // *J. Med. Genet.* – 1986. – Vol.23, №3. – P. 256 – 278.

1023. Tumeurs benignes de l'ovaire et kystes folliculaires dans l'enfance et l'adolescence / J. Battin, M. Colle, A. Audebert, K. Wehme // *Sem. Hop.* – 1987. – Bd.63, №7. – S. 1325 – 1332.
1024. Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature / M. B. Ranke, H. Pfluger, W. Rosendahl et al. // *Europ. J. Pediatr.* – 1983. – Vol.141, №2. – P. 81 – 88.
1025. Twelve – hour spontaneous Nocturnal growth hormone secretion in growth retarded patients / G. L. Spadoni, S. Cianfarani, S. Bernardini et al. // *Clin. Pediatr.* – 1988. – Vol.7, №10. – P. 473 – 478.
1026. Two cases of interstitial deletion of the long arm of chromosome 1: del(1)(q21 – q25) and del(1)(q41 – q43) / F. A. Beemer, J. M. Klip – d Pater, G. J. Sepers, B. Janssen. // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.27, №5. – P. 515 – 519.
1027. Ulteriore contributo alla conoscenza della sindrome di Silver – Russel / L. Calisti, G. Saggese, G. I. Baronecelli, S. Bertelloni // *Osp. ital. Pediatr.* – 1983. – Vol.18, №3. – P. 512 – 524.
1028. Usefulness of hand X – rays in the diagnosis of Turner's syndrome / C. Pavia, M. Sempe, J. M. Albarran, M. R. Martin // *Acta med. auxol.* – 1981. – Vol.13, №3. – P. 193 – 197.
1029. Van de Vooren M. J., Neirmeijer M. F., Hoozeboom A. J. M. The Aarskog syndrome in a large family, suggestive for autosomal dominant inheritance // *Clin. Genet.* – 1983. – Vol.24., №6. – P. 439 – 445.
1030. Van Wouwe J. P. Clinical and laboratory diagnosis of acro-dermatitis enteropathica // *Europ. J. Pediatr.* – 1989. – Vol.149, №1. – P. 2 – 8.
1031. Vanek J. Spondylometaphysare Dysplasie – Offenbar Felman Typ / *Padiatr. Grenzgeb.* – 1984. – Bd.23, №5. – S. 311 – 317.
1032. Vaneneio Simosa L., Peochaszadeh V. B., Bustos T. A New syndrome with distinct facial and auricular malformations and dominant inheritance // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №2. – P. 184 – 186.
1033. Verloes A., Delfortrie J., Lambotte Ch. GOMBO syndrome of growth retardation, ocular abnormalities, microcephaly, brachydactyly, and oligophrenia: A possible „new“ recessively inherited MCA/MR syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №1. – P. 15 – 18.
1034. Vianna – Morgante A. M., Richieri – Costa A., Rosenberg C. Deletion of the short arm of chromosome 20 // *Clin. Genet.* – 1987. – Vol.31, №6. – P. 406 – 409.
1035. Vieto R., Hickey R., Samaan №. 1 Type multiple endocrine Neoplasia // *Curr. Probl. Cancer.* – 1982. – Vol.7, №5. – P. 1 – 25.
1036. Vince J. D., Martin №. J. Mckusick Kaufman syndrome: Report of an instructive family // *Amer. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.32, №2. – P. 174 – 177.
1037. Virilizing thecoma: Case report / C. Flanders, G. Benrubi, R. J. Thompson, R. C. Neuss // *J. Florida med. Ass.* – 1987. – Vol.74, №10. – P. 763 – 764.
1038. Virtanen M. Manifestations of congenital hypothyroidism during the 1st week of life // *Europ. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.147, №3. – P. 270 – 274.
1039. Vowles M., McDermott A., Janota I. Trisomy 5p: a second case occurring in a previously described kindred // *J. Med. Genet.* – 1984. – Vol.21, №2. – P. 144 – 146.
1040. Walley V. M., Coates C. F., Gilbert J. J. Brief clinical report: Short ribpolydactyly syndrome Majewski type // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №3. – P. 445 – 452.
1041. Weaver – like syndrome with endocrinological abnormalities in a boy and his mother / C. Stoll, P. Talon, L. Mengus et al. // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.28, №3. – P. 255 – 259.

1042. Weaver – Smith syndrome / №. Amir, E. Gross – Kieselstein, H. J. Hirsch et al. / *Amer. J. Dis. Child.* – 1984. – Vol.138, №2. – P. 1113 – 1117.
1043. Wendel U. Praktische Differentialdiagnose der angeborenen Stoffwechselerkrankungen // *Padiatr. Prax.* – 1985. – Bd.32, №1. – S. 57 – 77.
1044. Wendel U. Diagnostisches Vorgehen bei kindlichen Hypoglykämien // *M Schr. Kinderheilk.* – 1988. – Bd.136, №9. – S. 592 – 595.
1045. Wharton R. H., Bresnan M. J. Neonatal respiratory depression and delay in diagnosis in Prader – Willi syndrome // *Develop. Med.* – 1990. – Vol.31, №2. – P. 231 – 236.
1046. Wiedemann – Beckwith syndrome: Presentation of clinical and cytogenetic data on 22 New cases and review of the literature / M. J. Pettenati, J. L. Haines, R. R. Higgins et al. // *Hum. Genet.* – 1986. – Vol.74, №2. – P. 143 – 154.
1047. Wiedersberg H., Erben U., Gauert B. Beitrag zur Klinik und Diagnostik der Giardiasis // *Kinderarztl. Prax.* – 1985. – Bd.53, №4. – S. 177 – 183.
1048. Willoughby M. L. №. (Уиллоуби М.) Детская гематология: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981. – 672 с.
1049. Wilson G. №. Cranial defects in the Goldenhar syndrome // *Amer. J. Med. Genet.* – 1983. – Vol.14, №3. – P. 435 – 443.
1050. Wilson G. №., Raj A., Baker D. The phenotypic and cytogenetic spectrum of partial trisomy 9 // *Amer. J. Med. Genet.* – 1985. – Vol.20, №2. – P. 277 – 282.
1051. Winship I. M. Sotos syndrome – autosomal dominant inheritance substantiated // *Clin. Genet.* – 1985. – Vol.28, №3. – P. 243 – 246.
1052. Winter R. M. Dubowitz syndrome // *J. Med. Genet.* – 1986. – Vol.23, №1. – P. 11 – 13.
1053. Winter R. M. Winchester's syndrome // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №12. – P. 772 – 775.
1054. Winter R. M., Thompson E. M. Lethal, Neonatal, short – limbed platyspondylic dwarfism. A further variant? // *Hum. Genet.* – 1982. – Vol.61, №3. – P. 269 – 272.
1055. Wolmanske Erkrankung bei einem Säugling / W. Storm, U. Wendel, M. Sprenkamp, A. Siedler // *M Schr. Kinderheilk.* – 1990. – Bd.138, №2. – S. 88 – 90.
1056. Wynne – Davies R. Atlas of skeletal dysplasias. Edinburgh. – 1986. – 646 p.
1057. X – linked glycogen storage disease / J. P. Keating, B. I. Brown, №. H. White, S. Di Mauro // *Amer. J. Dis. Child.* – 1985. – Vol.139, №6. – P. 609 – 613.
1058. Young I. D. Cranioectodermal dysplasia (Sensenbrenner's syndrome) // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol.26, №6. – P. 393 – 396.
1059. Young I. D., Harper P. S. The Natural history of the severe form of Hunter's syndrome: A study based on 52 cases // *Developm. Med.* – 1983. – Vol.25, №4. – P. 481 – 489.
1060. Young I. D., Simpson K., Winter R. M. A case of Fryns syndrome // *J. Med. Genet.* – 1986. – Vol.23, №1. – P. 82 – 88.
1061. Zachmann M. Hirsutismus und leichte Formen des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms mit 21 – und 11 – b – Hydroxylase Defekt // *Schweiz. Med. Wschr.* – 1986. – Bd.116, №13. – S. 408 – 412.
1062. Zenkl B., Zieger M. M. Menetrier disease in a child of 18 months: Diagnosis by ultrasonography // *Europ. J. Pediatr.* – 1988. – Vol.147, №3. – P. 330 – 331.
1063. Zur Differentialdiagnostik genetisch bedingter Hyperammonämien / T. Ullrich, U. Grimm, G. Seidlitz, H. Lubs // *Kinderarzt. Prax.* – 1988. – Bd.56, №6. – S. 271 – 276.

ЗМІСТ

Передмова	3
Частина I. Диференціальна діагностика синдромів порушення фізичного розвитку	5
Глава 1. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом низького зросту	6
1.1 Диференціальна діагностика при пропорційній затримці зростання довжини тіла	6
1.1.1. Диференціальна діагностика при внутрішньоутробній затримці фізичного розвитку (гіпоплазії плода)	6
1.1.1.1. Диференціальна діагностика при ізольованій гіпоплазії плода	7
1.1.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода та ознак інтоксикації	7
1.1.1.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода і множинних аномалій розвитку	7
1.1.1.3.1. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями	8
1.1.1.3.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з макроцефалією	8
1.1.1.3.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода із “птахоголовістю”	8
1.1.1.3.1.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з “грецьким” профілем обличчя	13
1.1.1.3.1.4. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з тригоноцефалією	15
1.1.1.3.1.5. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з грубими рисами обличчя	18
1.1.1.3.1.6. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з плоским профілем обличчя	21
1.1.1.3.1.7. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з трикутною формою обличчя	23
1.1.1.3.1.8. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з аномаладом П'єра-Робена	26
1.1.1.3.1.9. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з коротким або маленьким носом	26
1.1.1.3.1.10. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з “місяцеподібним” обличчям і специфічним криком	33
1.1.1.3.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями та аномаліями розвитку пальців	33
1.1.1.3.2.1. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями і полідактилією	33
1.1.1.3.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями і гіпоплазією пальців	38
1.1.1.3.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями та арахнодактилією	44
1.1.1.3.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з черепно-лицьовими дисморфіями та аномаліями шкіри	44

1.1.1.3.3.1. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з диспластичними порушеннями (ектодермальною дисплазією) шкіри і (або) патологією кератинізації	45
1.1.1.3.3.2. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з телеангіектазіями	45
1.1.1.3.3.3. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода з порушеннями росту волосся	45
1.1.1.3.3.4. Диференціальна діагностика при поєднанні гіпоплазії плода із птеригіумами	48
1.1.2. Диференціальна діагностика при постнатальній пропорційній затримці зростання довжини тіла	54
1.1.2.1. Диференціальна діагностика при ізольованій постнатальній пропорційній затримці зростання довжини тіла	54
1.1.2.2. Диференціальна діагностика при постнатальній пропорційній затримці зростання довжини тіла, що виявляється у поєднанні з іншими синдромами	60
1.1.2.2.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму з черепно-лицьовими дисморфіями, множинними аномаліями і (або) вадами розвитку	67
1.1.2.2.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і черепно-лицьових дисморфій	67
1.1.2.2.1.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і макроцефалії	68
1.1.2.2.1.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму та акроцефалії	70
1.1.2.2.1.1.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму та аномаладу зябрових дуг	71
1.1.2.2.1.1.4. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму та енофтальму	73
1.1.2.2.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму з черепно-лицьовими дисморфіями та аномаліями пальців	74
1.1.2.2.1.2.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і полідактилії	74
1.1.2.2.1.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і гіпоплазії пальців	76
1.1.2.2.1.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і розширених дистальних фаланг пальців	78
1.1.2.2.1.2.4. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і трифалангового великого пальця кисті	79
1.1.2.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму з ураженнями або аномаліями розвитку шкіри	80
1.1.2.2.2.1. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму з диспластичними порушеннями шкіри	80
1.1.2.2.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і порушень процесів кератинізації шкіри	81

1.1.2.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і порушень пігментації шкіри	82
1.1.2.2.4. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і порушень росту та структури волосся	84
1.1.2.2.5. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і пухлиноподібних утворень шкіри	86
1.1.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні постнатального пропорційного нанізму і синдрому передчасного старіння	86
1.2. Диференціальна діагностика при диспропорційному нанізмі	89
1.2.1. Диференціальна діагностика при диспропорційному нанізмі, зумовленому переважним укороченням довжини тулуба	89
1.2.1.1. Диференціальна діагностика при укороченні довжини тулуба, що не супроводжується огрубінням рис обличчя	89
1.2.1.2. Диференціальна діагностика при укороченні довжини тулуба, що супроводжується прогресуючим огрубінням рис обличчя	96
1.2.2. Диференціальна діагностика при диспропорційному нанізмі, зумовленому переважним укороченням кінцівок	103
1.2.2.1. Диференціальна діагностика при пропорційному і (або) недиференційованому типі укорочення різних відділів кінцівок	103
1.2.2.1.1. Диференціальна діагностика при диспропорційному нанізмі, зумовленому пропорційним укороченням кінцівок, при поєднанні з черепно-лицьовими дисморфіями	104
1.2.2.1.2. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються мікромелією і короткими ребрами	106
1.2.2.1.3. Диференціальна діагностика при затримці зростання довжини тіла, яка супроводжується скривленням і (або) деформацією кінцівок	111
1.2.2.1.4. Диференціальна діагностика при укороченні кінцівок і підвищеній ламкості кісток	123
1.2.2.1.5. Диференціальна діагностика при поєднанні пропорційного укорочення кінцівок і ектодермальної дисплазії	126
1.2.2.2. Диференціальна діагностика при диспропорційному укороченні кінцівок	127
1.2.2.2.1. Диференціальна діагностика при ризомелічному типі укорочення кінцівок	127
1.2.2.2.2. Диференціальна діагностика при мезомелічному типі укорочення кінцівок	132
1.2.2.2.3. Диференціальна діагностика при акромезомелічному типі укорочення кінцівок	136
1.3. Диференціальна діагностика при затримці зростання довжини тіла, що супроводжується гіперрухливістю суглобів	137
1.4. Диференціальна діагностика при затримці зростання довжини тіла, що супроводжується обмеженням рухливості суглобів	138
1.4.1. Диференціальна діагностика при затримці зростання довжини тіла, що супроводжується пренатальним формуванням контрактур суглобів	138
1.4.2. Диференціальна діагностика при затримці зростання довжини тіла, що супроводжується набутими контрактурами суглобів	141

Глава 2. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом високого зросту	144
2.1. Диференціальна діагностика при пропорційному високому зрості	144
2.1.1. Диференціальна діагностика при пренатальному прискореному темпі росту (макросомії)	144
2.1.2. Диференціальна діагностика при постнатальному прискореному темпі росту	147
2.2. Диференціальна діагностика при диспропорційному високому зрості	154
2.2.1. Диференціальна діагностика при пропорційному збільшенні довжини верхніх і нижніх кінцівок	154
2.2.2. Диференціальна діагностика при переважному збільшенні довжини нижніх кінцівок	159
Глава 3. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом схуднення	160
3.1. Диференціальна діагностика при схудненні, яке супроводжується порушенням апетиту	161
3.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні схуднення і підвищеного апетиту	161
3.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні схуднення і зниженого апетиту	162
3.1.2.1. Диференціальна діагностика при анорексії і збереженій або підвищеній руховій активності	162
3.1.2.2. Диференціальна діагностика при анорексії і зниженій руховій активності	164
3.1.2.2.1. Диференціальна діагностика при гіпокортицизмі	165
3.1.2.2.2. Диференціальна діагностика при гіперкальціємії	168
3.2. Диференціальна діагностика при схудненні, що супроводжується рецидивуючим блюванням	171
3.2.1. Диференціальна діагностика при ізольованому рецидивуючому блюванні	171
3.2.1.1. Диференціальна діагностика при ізольованому рецидивуючому блюванні, при якому блювотні маси не містять домішок жовчі	172
3.2.1.2. Диференціальна діагностика при ізольованому рецидивуючому блюванні, при якому блювотні маси містять домішку жовчі	176
3.2.2. Диференціальна діагностика при поєднанні рецидивуючого блювання із кровотечами з верхніх відділів травного тракту	177
3.2.3. Диференціальна діагностика при поєднанні рецидивуючого блювання з розладами дихання і (або) частими респіраторними захворюваннями	179
3.2.4. Диференціальна діагностика при поєднанні рецидивуючого блювання з пухлиноподібними утвореннями	184
3.2.5. Диференціальна діагностика при поєднанні рецидивуючого блювання та інтоксикації неясної етіології	186
3.2.6. Диференціальна діагностика при поєднанні рецидивуючого блювання і головного болю	193
3.2.7. Диференціальна діагностика при поєднанні рецидивуючого блювання і болю за грудниною	194

3.2.8. Диференціальна діагностика при поєднанні рецидивуючого блювання та абдомінального больового синдрому	195
3.2.9. Диференціальна діагностика при рецидивуючому блюванні, зумовленому гіпокортицизмом	195
3.3. Диференціальна діагностика при схудненні, яке супроводжується хронічною, рецидивуючою діареєю	197
3.3.1. Диференціальна діагностика при поєднанні хронічної, рецидивуючої діареї з ознаками запалення і (або) порушення цілісності слизової оболонки шлунка і кишок	197
3.3.1.1. Диференціальна діагностика при поєднанні хронічної, рецидивуючої діареї і шлунково-кишкових кровотеч	197
3.3.1.2. Диференціальна діагностика при поєднанні хронічної, рецидивуючої діареї неінфекційного генезу та ознак запалення без порушення цілісності слизової оболонки кишок	203
3.3.2. Диференціальна діагностика при хронічній, рецидивуючій діареї, що перебігає без ознак запалення і порушення цілісності слизової оболонки кишок	205
3.3.2.1. Диференціальна діагностика станів, що мають ознаки гепатогенної форми мальабсорбції	205
3.3.2.2. Диференціальна діагностика станів, що мають ознаки панкреогенної форми мальабсорбції	210
3.3.2.2.1. Диференціальна діагностика при ізольованій хронічній, рецидивуючій діареї з ознаками панкреогенної форми мальабсорбції	210
3.3.2.2.2. Диференціальна діагностика при хронічній, рецидивуючій діареї з ознаками панкреогенної форми мальабсорбції та екстраінтестинальними симптомами	212
3.3.2.3. Диференціальна діагностика станів, що мають ознаки ентерогенної форми мальабсорбції	214
3.3.2.3.1. Диференціальна діагностика при ізольованій хронічній, рецидивуючій діареї з ознаками ентерогенної форми мальабсорбції	214
3.3.2.3.2. Диференціальна діагностика при хронічній, рецидивуючій діареї з ознаками ентерогенної форми мальабсорбції та екстраінтестинальними симптомами	223
3.4. Диференціальна діагностика при схудненні, що супроводжується хронічним запором	225
3.5. Диференціальна діагностика при схудненні, що супроводжується тривалою поліурією	229
3.5.1. Диференціальна діагностика при поєднанні тривалої поліурії і нормального вікового артеріального тиску	231
3.5.2. Диференціальна діагностика при поєднанні тривалої поліурії та артеріальної гіпертензії	236
Глава 4. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом ожиріння	240
4.1. Диференціальна діагностика при генералізованому ожирінні	240
4.1.1. Диференціальна діагностика при ожирінні, що супроводжується затримкою зростання довжини тіла	241

4.1.2. Диференціальна діагностика при ожирінні, що супроводжується прискореним темпом росту	242
4.1.3. Диференціальна діагностика при ожирінні церебрального генезу	242
4.1.4. Диференціальна діагностика при гіперкортицизмі	244
4.1.5. Диференціальна діагностика при ожирінні, що супроводжується цукровим діабетом	248
4.1.6. Диференціальна діагностика при ожирінні, що супроводжується нападами гіпоглікемії	249
4.1.7. Диференціальна діагностика при ожирінні, що супроводжується шкірним ксантоматозом і (або) гіперліпопротеїдемією	251
4.1.8. Диференціальна діагностика при поєднанні ожиріння і множинних аномалій розвитку	252
4.2. Диференціальна діагностика при локалізованих формах ожиріння	256
4.3. Диференціальна діагностика при поєднанні генералізованого і локалізованого ожиріння	257

Частина II. Диференціальна діагностика синдромів порушення статевого розвитку	259
Глава 5. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом гермафродитизму	260
Глава 6. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом передчасного статевого розвитку	269
Глава 7. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом вірилізму	275
Глава 8. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом гінекомастії	278
Глава 9. Диференціальна діагностика станів, що супроводжуються синдромом затримки статевого розвитку	282
Список літератури	293

Монографія

**ВОЛОСОВЕЦЬ Олександр Петрович
АБАТУРОВ Олександр Євгенович
КРИВОПУСТОВ Сергій Петрович
БОЛЬБОТ Юрій Кононович
КРИВОРУК Інна Михайлівна**

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМІВ ПОРУШЕНЬ
ФІЗИЧНОГО ТА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ**

Редактор	<i>Ольга Котульська</i>
Коректор	<i>Орися Шпак</i>
Технічний редактор	<i>Світлана Демчишин</i>
Оформлення обкладинки	<i>Павло Кушик</i>
Комп'ютерна верстка	<i>Зоряна Яскілка</i>

Підписано до друку 02.10.2005. Формат 70x100/16.
Папір офсетний № 1. Гарнітура Arial. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 28,76. Обл.-вид. арк. 23,16.
Наклад 500. Зам. № 289.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні Тернопільського державного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.