

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОСОБЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Под ред. А.П. Фисенко

Москва, 2022

УДК 616-039.5-053.2
ББК 57.334/337-35
О-75

Рецензенты:

Валиуллина С.А., д.м.н., профессор, первый заместитель директора ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель отдела реабилитации, главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, полный член ESPGHAN, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Особенные клинические случаи в практике педиатра / Федеральное гос. автономное О-75 учреждение «Нац. мед. исслед. центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; под ред. А.П. Фисенко. — М.: Полиграфист и издатель, 2022. — 324 с.
И. Фисенко, А.П., ред.

ISBN 978-5-6047928-2-7

Сборник содержит интересные клинические случаи наблюдений пациентов разных подразделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Цель издания — информировать медицинских работников об особенностях диагностики, тактики ведения, терапии и реабилитации не часто встречающихся болезней детского возраста.

Книга предназначена практикующим врачам, научным работникам и студентам медицинских вузов.

УДК 616-039.5-053.2
ББК 57.334/337-35

ISBN 978-5-6047928-2-7



9 785604 792827

© Коллектив авторов, 2022
© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2022

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Фисенко А.П., д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, заслуженный врач России

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Абайханов А.И., врач-оториноларинголог отделения восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области

Абайханов Р.И., к.м.н., главный врач НИИ педиатрии

Абашидзе Э.А., к.м.н., врач функциональной диагностики отделения инструментальной диагностики

Абдуллаева Л.М., врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии

Агаронян А.Г., к.м.н., врач-педиатр нефрологического отделения

Айсина В.А., врач функциональной диагностики отделения инструментальной диагностики

Акоева Д.Ю., врач-педиатр

Александров А.Е., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории научных основ анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог

Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, заведующая отделением ревматологии

Алхасов А.Б., д.м.н., профессор, заведующий торакальным хирургическим отделением

Ананьин П.В., к.м.н., врач-нефролог, старший научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста

Аникин А.В., к.м.н., заведующий отделом лучевой диагностики

Анущенко А.О., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии с гепатологической группой

Апросимова С.И., к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе, врач-детский хирург

Аршба С.К., к.м.н., врач-аллерголог-иммунолог отделения стационарзамещающих технологий

Ахмедова Д.М., врач-неонатолог хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста

Ахмедова Э.Э., врач функциональной диагностики отделения инструментальной диагностики

Басаргина Е.Н., д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии

Басаргина М.А., к.м.н., заведующая отделением патологии новорожденных детей, старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Баязитов Р.Р., врач-детский хирург хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста

Бекин А.С., младший научный сотрудник лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии, детский хирург хирургического отделения с неотложной и плановой помощью

Боровик Т.Э., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Будкина Т.Н., к.м.н., врач-эндоскопист, старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Бурсагова Б.И., к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии

Бушуева Т.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Быстрова С.Г., лаборант лаборатории редких и наследственных болезней у детей

Варичкина М.А., врач-педиатр отделения патологии раннего детского возраста

Вашурина Т.В., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения

Вознесенская Т.С., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения

Вязанкина С.С., младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии

Галимова А.А., младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, врач-аллерголог-иммунолог отделения стационарзамещающих технологий

Гандаева Л.А., к.м.н., врач-детский кардиолог отделения кардиологии

Глоба О.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней

Горинова Ю.В., к.м.н., врач-пульмонолог пульмонологического отделения

Гребенкин Д.И., врач-генетик отделения медицинской генетики
Гудилина О.Н., медицинский психолог отделения расстройств аутистического спектра и других психических расстройств детского возраста
Гурская А. С., к.м.н., врач-детский хирург, заведующая хирургическим отделением новорожденных и детей грудного возраста
Гусев А.А., к.м.н., заведующий хирургическим отделением с неотложной и плановой помощью
Давыдова Ю.И., врач-генетик отделения медицинской генетики
Дворянская Т.М., д.м.н., главный научный сотрудник, врач-ревматолог ревматологического отделения
Дмитриенко С.В., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения
Доценко А.В., младший научный сотрудник лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии
Дьяконова Е.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии, врач-детский хирург хирургического отделения с неотложной и плановой помощью
Епишев Р.В., к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (с дневным стационаром)
Ерешко О.А., к.м.н., старший научный сотрудник центра профилактической педиатрии, врач-аллерголог-иммунолог лаборатории клинической иммунологии и аллергологии
Жанин И.С., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики
Жарова О.П., врач-детский кардиолог отделения кардиологии
Зоркин С.Н., д.м.н., профессор, начальник центра детской урологии и андрологии, заведующий отделением урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации
Зробок О.И., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения
Иванов Р.А., врач-дерматолог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии
Игнатова А.С., врач-пульмонолог отделения пульмонологии
Илларионова М.С., младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей
Каверина В.Г., младший научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста
Казакова К.А., к.м.н., заведующая отделением патологии раннего детского возраста
Карнута И.В., врач-детский хирург хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста
Карпачев С.А., врач-детский уролог-андролог урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации
Кожевникова О.В., д.м.н., заведующая отделением инструментальной диагностики
Комарова О.В., заместитель директора по международным связям, врач-нефролог
Комина Е.И., врач-детский хирург хирургического торакального отделения
Кондакова О.Б., к.м.н., заведующий отделением медицинской генетики, врач-генетик
Коноваленко М.А., реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста
Красюкова А.А., младший научный сотрудник, врач-педиатр пульмонологического отделения
Кузенкова Л.М., д.м.н., профессор, начальник центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии, главный научный сотрудник
Кулебина Е.А., к.м.н., врач-педиатр отделения гастроэнтерологии с гепатологической группой
Куликов К.А., заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом
Куликова Е.К., врач-педиатр отделения патологии раннего детского возраста
Куренков А.Л., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нервных болезней
Кустова О.В., врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии
Кяримов И.А., клинический ординатор 1-го года
Лазуренко С.Б., д.пед.н., профессор, член-корр. РАО, руководитель центра психолого-педагогической помощи в педиатрии
Лапшина Н.В., врач-невролог отделения патологии раннего детского возраста
Лашкова А.В., к.м.н., врач-психиатр, заведующая отделением расстройств аутистического спектра и других психических расстройств детского возраста
Лебедев В.В., врач функциональной диагностики отделения инструментальной диагностики
Лохматов М.М., д.м.н., заведующий эндоскопическим отделением, профессор кафедры детской хирургии, урологии и уроандрологии Сеченовского университета

Лялина А.А., врач-генетик отделения медицинской генетики

Макарова С.Г., д.м.н., заместитель директора по научной работе, руководитель центра профилактической педиатрии, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Мальцева В.В., врач-педиатр приемного отделения

Мамутова А.В., к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии

Материкин А.И., к.м.н., врач-дерматолог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии

Мещеряков К.Л., к.м.н., старший научный сотрудник, и.о. заведующего отделением восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области

Милованова А.М., врач-педиатр нефрологического отделения

Митиш М.Д., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Мовсисян Г.Б., к.м.н., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой

Мурашкин Н.Н., д.м.н., профессор, руководитель НИИ детской дерматологии

Наковкин О.Н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста

Нежведилова Р.Ю., врач-дерматолог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии

Нестерович М.И., младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Николаева Р.А., аспирант отделения нефрологии

Окулов Е.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии

Олдаковский В.И., врач-эндоскопист отделения эндоскопических исследований

Опрятин Л.А., врач-дерматолог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии

Петрова Н.В., врач-клинический фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии

Подклетнова Т.В., к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней

Полякова А.С., к.м.н., заведующая консультативным отделением

Попович С.Г., врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии, младший научный сотрудник лаборатории нервных болезней

Потапов А.С., д.м.н., профессор, зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой и лаборатории научных основ гастроэнтерологии и гепатологии

Пушков А.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики

Ратников С.А., врач-детский хирург хирургического торакального отделения

Романова Е.А., к.м.н., врач-детский хирург хирургического торакального отделения

Рославцева Е.А., к.м.н. старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, врач-диетолог

Русаков А.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории новых методов лечения в торакоабдоминальной хирургии

Ряпосова А.Б., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения

Савелова А.А., врач-дерматолог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии

Савельева М.С., к.м.н., научный сотрудник лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии, доцент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии, врач-детский хирург хирургического торакального отделения

Савостьянов К.В., д.б.н., начальник медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики

Свиридова Т.В., к.псх.н., зав. лабораторией специальной психологии и коррекционной педагогики Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии

Сдвигова Н.А., врач-детский кардиолог кардиологического отделения

Селиверстова А.А., младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей

Семикина Е.Л., д.м.н. главный научный сотрудник, заведующая лабораторным отделом

Силоян А.Л., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, младший научный сотрудник лаборатории научных основ гастроэнтерологии и гепатологии

Симонова О.И., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Сеченовского университета

Скворцова В.А., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Соколова В.Н., к.м.н., старший научный сотрудник, врач-оториноларинголог отделения восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области

Тимофеева А.Г., к.м.н., ученый секретарь, врач-нефролог

Травина М.Л., к.м.н. врач-маммолог-онколог рентгеновского отделения

Тупыленко А.В., к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Увакина Е.В., врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии

Уваров Б.Н., младший научный сотрудник, врач-детский хирург лаборатории научных основ нефроурологии и репродуктивного здоровья

Усольцева О.В., врач-педиатр, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, младший научный сотрудник лаборатории научных основ гастроэнтерологии и гепатологии

Фисенко А.П., д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, заслуженный врач России

Харитоновна Н.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Хворостов И.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории новых методов лечения в торакоабдоминальной хирургии

Цветкова В.С., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, младший научный сотрудник лаборатории научных основ гастроэнтерологии и гепатологии

Цинцадзе Б.Д., врач-педиатр отделения патологии раннего детского возраста

Цыгин А.Н., д.м.н., профессор, заведующий нефрологическим отделением

Шахновский Д.С., врач-детский уролог-андролог урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации

Щиголева Н.Е., к.м.н., врач-гастроэнтеролог КДЦ

Щукина А.А., к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии

Яцык С.П., д.м.н., член-корр. РАН, профессор, руководитель НИИ детской хирургии, врач-детский уролог-андролог

ФГБУ «НМИЦ АГП ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Кометова В.В., к.м.н., заведующий отделением онкопатологии

МНОГОПРОФИЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «КОММУНАРКА»

Оленева М.А., к.м.н., заместитель главного врача по организации акушерско-гинекологической помощи

**ФГБУ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА С ПОЛИКЛИНИКОЙ» УПРАВЛЕНИЯ
ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Киргизов И.В., д.м.н., профессор, врач-детский хирург, научный руководитель по детской хирургии

ГБУЗ «ЧЕЛЯБИНСКАЯ ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Сорокин Д.В., врач-гастроэнтеролог, заведующий гастроэнтерологическим отделением

КЛИНИКА «МОЯ СЕМЬЯ»

Травин М.Т., врач-хирург-маммолог

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АтД — атопический дерматит
БА — бронхиальная астма
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
БК — болезнь Крона
БЦЖ — вакцина против туберкулеза
ВМО — воспалительная миофибробластическая опухоль
ВСКК — врожденный синдром короткой кишки
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза
ГКС — глюкокортикостероиды
ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
КТ — компьютерная томография
КТИ — кардиоторакальный индекс
ЛАП — легочный альвеолярный протеиноз
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
МВ — муковисцидоз
МДБ — мышечная дистрофия Беккера
МДД — мышечная дистрофия Дюшенна
МЖП — межжелудочковая перегородка
МНО — международное нормализованное отношение
МПС — мукополисахаридоз
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МТТР — микросомальный белок-переносчик триглицеридов
ОАК — общий анализ крови
ОГК — органы грудной клетки
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
ОСНТ — острая сенсоневральная тугоухость
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра
ПДДЕ — потенциал действия двигательных единиц
ПЦД — первичная цилиарная дискинезия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
СБ — синдром Барттера
СГА20 — синдром гаплонедостаточности A20
сГКС — системные глюкокортикостероидные препараты
СНТ — сенсоневральная тугоухость
СКК — синдром короткой кишки
СО — слизистая оболочка
СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок
СЦТ — среднепочечные триглицериды
ТМА — тромботическая микроангиопатия
ТМС — тандемная масс-спектрометрия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВ — фракция выброса
ФГС — фиброэзофагогастроскопия
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ФК — функциональный класс
ФНО α — ингибитор фактора некроза опухоли альфа
ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ
ХСК — хроническая спонтанная крапивница
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция
ЦНС — центральная нервная система
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭоЭ — эозинофильный эзофагит
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
ЮДМ — ювенильный дерматомиозит

DADA2 — синдром дефицита аденозиндезаминазы 2 (deficiency of adenosine deaminase 2)
nCPAP — неинвазивная поддержка дыхания для недоношенных

СОДЕРЖАНИЕ

ОСТРАЯ СЕНСОНЕВРАЛЬНАЯ ТУГОУХОСТЬ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ <i>К.Л. Мещеряков, В.Н. Соколова, А.И. Абайханов</i>	14
МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА У ДЕВОЧКИ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НОНСЕНС-МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ <i>DMD</i> <i>Т.В. Подклетнова, О.Б. Кондакова, Е.В. Увакина, А.С. Лялина, С.Г. Попович, Л.М. Кузенкова, А.Л. Куренков, Б.И. Бурсагова</i>	19
РЕЦИДИВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ У РЕБЕНКА 12 ЛЕТ <i>А.Б. Алхасов, Е.И. Комина, С.А. Ратников, Е.А. Романова, М.С. Савельева</i>	25
ЮВЕНИЛЬНАЯ ФИБРОАДЕНОМА ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>М.Л. Травина, М.Т. Травин, В.В. Кометова</i>	31
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ ЛЕГКИМ <i>А.Б. Алхасов, А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, К.А. Казакова, Р.Р. Баязитов, С.А. Ратников, Д.М. Ахмедова, М.А. Коноваленко, М.А. Варичкина, И.В. Карнута</i>	36
РЕДКИЙ ДИАГНОЗ: «ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ» У ПОДРОСТКА <i>О.И. Симонова, А.А. Красюкова, С.Г. Быстрова, М.М. Лохматов, Е.Л. Семикина, О.В. Кустова, Э.Э. Ахмедова</i>	45
РЕДКИЙ ДИАГНОЗ У ПОДРОСТКА: «ДЕСКВАМАЦИОННЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ» <i>О.И. Симонова, А.С. Игнатова, Ю.В. Горинова, О.В. Кустова</i>	51
ОПЫТ ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ПОДРОСТКА С ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ АНГИООТЁКАМИ И ТЯЖЁЛЫМ, ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ <i>О.А. Ерешко, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин, С.С. Вязанкина</i>	57
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ТН2-АССОЦИИРОВАННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ) <i>С.Г. Макарова, А.А. Галимова, С.С. Вязанкина, О.А. Ерешко, Н.Н. Мурашкин, М.М. Лохматов, Р.В. Епишев, Т.Н. Будкина, С.К. Аршба</i>	64
ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ПОДРОСТКА <i>О.И. Симонова, А.А. Красюкова, О.В. Кустова, А.А. Пушкив</i>	70

АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Е.А. Рославцева, Е.А. Кулебина, А.О. Анушенко, О.В. Глоба, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева 75

ЯТРОГЕННЫЙ ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫЙ СВИЩ У ПАЦИЕНТА,
ДЛИТЕЛЬНО НАХОДЯЩЕГОСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

С.И. Апросимова, И.В. Киргизов, А.Е. Александров 82

ПЕНТАДА КАНТРЕЛЛА В ПРАКТИКЕ НЕОНАТОЛОГА

*Н.А. Харитоновна, М.А. Басаргина, Е.Н. Басаргина, М.И. Нестерович,
М.С. Илларионова 88*

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ С РАЗВИТИЕМ СТЕНОЗА ПИЩЕВОДА

*М.М. Лохматов, С.Г. Макарова, А.Н. Сурков, А.П. Фисенко, В.И. Олдаковский,
Т.Н. Будкина, О.А. Ерешко, С.С. Вязанкина, А.В. Тупыленко, К.А. Куликов, Е.А. Романова 95*

ГЛЮКОЗО-ГАЛАКТОЗНАЯ МАЛЬАБСОРБЦИЯ

*Е.А. Рославцева, М.А. Варичкина, К.А. Казакова, Т.В. Бушуева, Т.Э. Боровик,
В.А. Скворцова, А.Г. Тимофеева 103*

ИЗОЛИРОВАННАЯ ЛИМФАНГИОМА СЕЛЕЗЕНКИ

А.Б. Алхасов, Е.И. Комина, С.А. Ратников, Е.А. Романова, М.С. Савельева, И.А. Кяримов . . . 112

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГИГАНТСКОГО ТРИХОБЕЗОАРА
У РЕБЕНКА 13 ЛЕТ

Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, А.А. Гусев, М.М. Лохматов 118

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА
ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И СТЕНОЗИРУЮЩЕЙ
ФОРМЫ, ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ (РСДАI 45 БАЛЛОВ),
С НЕПРЕРЫВНО-РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ

Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, А.А. Гусев, А.О. Анушенко, М.М. Лохматов 121

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ РЕБЕНКА
С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА

А.О. Анушенко, Т.В. Свиридова, С.Б. Лазуренко, А.С. Потапов, В.А. Айсина 126

ТИАМИН-БИОТИН ЗАВИСИМАЯ БОЛЕЗНЬ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ
(ОМIM: 607483)

*Т.В. Бушуева, Л.М. Кузенкова, К.В. Савостьянов, А.В. Аникин, А.А. Пушкин,
М.А. Басаргина, Т.Э. Боровик 134*

КАРДИО-ФАЦИО-КОЖНЫЙ СИНДРОМ

К.А. Казакова, Д.Ю. Акоева, М.А. Варичкина, Е.К. Куликова 141

ВРОЖДЕННАЯ ИХТИОЗИФОРМНАЯ РЕТИКУЛЯРНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ

*Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин,
А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова 145*

ВРОЖДЁННАЯ ПАХИОНИХИЯ ЯДАССОНА-ЛЕВАНДОВСКОГО <i>Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова</i>	148
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С ХРОНИЧЕСКИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ДЕРМАТОМИОЗИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ КАЛЬЦИНАТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ <i>Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, А.А. Гусев</i>	151
АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ <i>А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, Т.С. Вознесенская, О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, П.В. Ананьин, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин</i>	158
НЕФРОПАТИЧЕСКИЙ ЦИСТИНОЗ <i>В.В. Мальцева, П.В. Ананьин, Т.В. Вашурина, Т.С. Вознесенская, О.И. Зробок, А.Н. Цыгин</i>	164
ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ I ТИПА <i>Р.А. Николаева, Т.В. Вашурина, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин</i>	170
ПОЧЕЧНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ III-ГО ТИПА У ГРУДНОГО РЕБЕНКА <i>М.А. Басаргина, Н.А. Харитонова, М.Д. Митиш, П.В. Ананьин</i>	176
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПНЕВМОВЕЗИКОСКОПИЧЕСКОЙ РЕИМПЛАНТАЦИИ МОЧЕТОЧНИКА У МАЛЬЧИКА С СОЧЕТАНИЕМ ЭКТОПИИ УСТЬЯ ЛЕВОГО МОЧЕТОЧНИКА В ЗАДНЮЮ УРЕТРУ И ПЕРЕКРЕСТНОЙ ЭКТОПИИ ЛЕВОЙ ПОЧКИ СО СРАЩЕНИЕМ <i>С.А. Карпачев, С.Н. Зоркин, А.С. Гурская, Р.Р. Баязитов, Д.С. Шахновский</i>	183
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПНЕВМОВЕЗИКОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ПОЛИПА ЗАДНЕЙ УРЕТРЫ <i>С.Н. Зоркин, С.А. Карпачев, Б.Н. Уваров, Д.С. Шахновский</i>	190
УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМИ ХИЛОПЕРИТОНЕУМОМ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ <i>А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, А.П. Фисенко, Р.Р. Баязитов, Д.М. Ахмедова, И.В. Карнута, А.А. Щукина, М.А. Оленева, Н.В. Петрова, В.А. Скворцова</i>	194
БОЛЕЗНЬ КАНАВАНА <i>К.А. Казакова, Д.Ю. Акоева, Е.К. Куликова, В.В. Лебедев</i>	201
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОРОЖДЕННОГО ПАЦИЕНТА С ВРОЖДЕННЫМ СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ И МАЛЬРОТАЦИЕЙ <i>А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, А.П. Фисенко, К.А. Казакова, М.А. Варичкина, Р.Р. Баязитов, Д.М. Ахмедова, И.В. Карнута</i>	205

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОРОЖДЕННОГО С СИНДРОМОМ КОСТЕЛЛО <i>Н.А. Харитоновна, М.А. Басаргина, М.Д. Митиш, О.П. Жарова, А.А. Селиверстова, В.Г. Каверина, Э.А. Абашидзе, О.В. Кожевникова</i>	214
ПАЛЛИДАРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ С ГИПОБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЕЙ, АКАНТОЦИТОЗОМ И ПИГМЕНТНЫМ РЕТИНИТОМ (НАРР СИНДРОМ) <i>О.Б. Кондакова, Л.М. Кузенкова, А.А. Лялина, Ю.И. Давыдова, Д.И. Гребенкин, Т.В. Подклетнова, Л.М. Абдуллаева, А.А. Пушков, И.С. Жанин, К.В. Савостьянов</i>	221
ПОЛИМИКРОГИРИЯ С ИЛИ БЕЗ СОСУДИСТОГО ТИПА СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО (ОМIM 618343) <i>О.Б. Кондакова, К.А. Казакова, А.А. Лялина, Д.И. Гребенкин, Ю.И. Давыдова, Н.В. Лапина, Б.Д. Цинцадзе, А.А. Пушков, И.С. Жанин, К.В. Савостьянов, В.В. Лебедев</i>	227
РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА АЛАЖИЛЛЯ И БОЛЕЗНИ МОЙЯ-МОЙЯ <i>А.С. Потапов, О.В. Усольцева, Е.А. Кулебина, А.О. Анушенко, Г.Б. Мовсисян, В.С. Цветкова, А.Л. Силюян, Д.В. Сорокин</i>	233
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ 2 <i>Е.И. Алексеева, А.В. Мамутова, Т.М. Дворяковская, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, И.С. Жанин</i>	241
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ <i>О.И. Симонова, Ю.В. Горина</i>	250
СИНДРОМ АЛЬСТРЕМА <i>Е.Н. Басаргина, О.П. Жарова, Л.А. Гандаева, О.Б. Кондакова</i>	262
СИНДРОМ БАРТА <i>Е.Н. Басаргина, Н.А. Сдвигова, О.П. Жарова, Л.А. Гандаева, К.В. Савостьянов</i>	267
СИНДРОМ БАРТТЕРА <i>Т.В. Вашурина, А.М. Милованова, О.И. Зробок, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин</i>	272
СИНДРОМ ГАПЛОНЕДОСТАТОЧНОСТИ A20 (БЕХЧЕТА-ПОДОБНЫЙ СЕМЕЙНЫЙ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ) <i>Н.Е. Щиголева, А.С. Полякова, Р.И. Абайханов</i>	277
СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ С ВАРИАБЕЛЬНЫМИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И АНОМАЛИЯМИ ПОВЕДЕНИЯ (ОМIM 618430) <i>О.Б. Кондакова, А.В. Лашкова, Д.И. Гребенкин, О.Н. Гудилина, А.А. Пушков, А.А. Лялина, Ю.И. Давыдова, К.В. Савостьянов</i>	282
СИНДРОМ НЕТЕРТОНА ПО ЛИНИЯМ БЛАШКО <i>Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова</i>	288

СИНДРОМ НУНАН СО МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЛЕНТИГО (СИНДРОМ LEOPARD) <i>Е.Н. Басаргина, Л.А. Гандаева, О.Б. Кондакова, О.П. Жарова, В.Г. Каверина</i>	292
СИНДРОМ ПИРСОНА <i>А.М. Милованова, Т.В. Ващурина, П.В. Ананьин, А.Г. Агаронян, А.Н. Цыгин</i>	298
СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХЕРЛИНА–ВЕРНЕРА–ВУНДЕРЛИХА У РЕБЕНКА 1 ГОДА <i>И.Н. Хворостов, А.А. Русаков</i>	304
ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА И СИНДРОМА ШВАХМАНА-ДАЙМОНДА <i>О.И. Симонова, А.А. Красюкова, Е.А. Рославцева, О.В. Кустова, Ю.В. Горинова</i>	311
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО РЕКТОПРОМЕЖНОСТНОГО СВИЩА ПРИ РАНЕЕ НЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ АНОРЕКТАЛЬНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ В ВОЗРАСТЕ 16 ЛЕТ <i>Е.А. Окулов, А.В. Доценко, И.В. Хворостов, А.А. Гусев, С.П. Яцык</i>	318

ОСТРАЯ СЕНСОНЕВРАЛЬНАЯ ТУГОУХОСТЬ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

К.Л. Мещеряков, В.Н. Соколова, А.И. Абайханов

ОБОСНОВАНИЕ

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) — форма снижения (вплоть до утраты) слуха, при которой поражаются какие-либо из участков звуковоспринимающего отдела слухового анализатора, начиная от непосредственного сенсорного аппарата улитки и заканчивая поражением невральных структур [1]. Несмотря на использование в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) термина «нейросенсорная потеря слуха», в клинической практике получило распространение название «сенсоневральная тугоухость», которое является более точным переводом английского термина «sensorineural hearing loss» и является синонимом диагноза «нейросенсорная тугоухость». Сенсоневральная тугоухость у ребенка может сформироваться в любом возрасте, имеет различные причины, ее развитию могут способствовать многочисленные факторы риска [2]. По остроте заболевания выделяют острую и хроническую СНТ. По эпидемиологическим данным, в течение первых 2–3 лет жизни из 1000 детей теряют слух 3–4 ребенка с учетом односторонних и слабых двусторонних потерь. К 9 годам этот показатель удваивается [3]. К числу значимых этиологических факторов острой сенсоневральной тугоухости (ОСНТ) в детском возрасте относятся инфекционные заболевания (25%) и генетическая предрасположенность к их воздействию. Истинная частота встречаемости ОСНТ в детском возрасте не определена, в связи с низкой настороженностью относительно данного состояния, возможности отсроченных проявлений, а также поздней обращаемостью за специализированной помощью. Около 70% детей поступают при длительности заболевания более 2 недель [4, 5]. В современной научной литературе встречаются немногочисленные публикации, посвященные ОСНТ в педиатрии. Систематический поиск научных работ, в которых описана этиология, диагностика и лечение ОСНТ в детском возрасте, был выполнен по ключевым словам в поисковой системе PubMed. Ключевыми словами для поиска явились: *pediatric sudden sensorineural hearing loss*, *sudden sensorineural hearing loss in children*. Анализировались результаты научных публикаций, также выполнялся поиск научных работ по перекрестным ссылкам, в том числе, русскоязычных публикаций. Проведено сравнение с полученными данными диагностики и лечения 2 случаев ОСНТ в детском возрасте в условиях дневного стационара ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) за предыдущий год, что коррелирует с частотой ОСНТ инфекционного генеза, по данным изученных научных публикаций, 1–2 случая в год [4–6]. Дети, у которых были выявлены нарушения слуха, должны находиться под динамическим наблюдением сурдолога. Если у ребенка есть генетическая предрасположенность и был эпизод ОСНТ, даже при успешном лечении симптомы могут проявляться и при последующих эпизодах острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). При этом не диагностированные нарушения слуха могут привести к нарушениям развития ребенка в речевом плане, приводить к изоляции ребенка, социальной дезадаптации [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

На консультативный прием сурдолога в Центр, обратился отец с ребенком 12 лет 9 мес. На момент обращения пациент предъявлял жалобы на снижение слуха с обеих сторон, постоянный, изнуряющий звон в ушах (тиннитус). Шум в ушах беспокоил ребенка в большей степени, нежели снижение слуха, он не прекращался, вызывал выраженное беспокойство. Со слов отца, нарушение слуха возникло на 5-й день течения ОРВИ, симптоматическое лечение которого проводилось под контролем педиатра. На 5-й день болезни при нормализации температуры и общего состояния катаральные явления осложнились ощущением заложенности ушей, впервые появился звон в ушах с обеих сторон. По интенсивности тиннитус был сравним с уровнем разговорной речи и снижение разборчивости речи мальчик связывал не с нарушением слуха, а с наличием звона. Также на 5-й день ОРВИ на консультации ЛОР-врача в клинике г. Москвы, помимо осмотра ЛОР-органов, были проведены рентгенография околоносовых пазух и тональная пороговая аудиометрия. По представленному заключению тональной пороговой аудиометрии диагностировано двустороннее смешанное нарушение слуха 2 степени. Пациенту был назначен курс антибактериального лечения острого риносинусита на 7 дней, после которого при отсутствии динамики со стороны органа слуха рекомендована консультация сурдолога.

В анамнезе присутствует наследственный фактор тугоухости. У отца ребенка двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость 2 степени. Родитель использует бинаурально слуховые аппараты внутриканального типа, которые визуально не привлекают внимания. Стойкое снижение слуха у отца возникло в подростковом возрасте также после перенесенной ОРВИ.



ПЕРВИЧНЫЙ ОСМОТР

На момент осмотра ребенка сурдологом при отоскопии барабанные перепонки с обеих сторон перламутровые, без дефектов, опознавательные знаки четкие. Верхние дыхательные пути без катаральных явлений. Цель сурдологического исследования — определить уровень поражения и степень снижения слуха. При гематогенном пути распространения инфекции верхние дыхательные пути могут быть вовлечены все отделы уха или возникать изолированное токсическое поражение VIII пары черепных нервов или улитки без поражения среднего уха. Вирусные инфекции (грипп, эпидемический паротит, корь, клещевой энцефалит, новая коронавирусная инфекция) могут приводить к периферической СНТ. Кроме периферической СНТ, могут возникать центральные слуховые расстройства (например, при клещевом энцефалите). Пациенту были проведены субъективные и объективные аудиологические тесты. Из субъективных методов были проведены: оценка разборчивости шепотной и разговорной речи, исследование слуха камертонами, тональная пороговая аудиометрия, надпороговые тесты. Учитывая возраст пациента (12 лет 9 месяцев), базовым аудиологическим тестом являлась тональная пороговая аудиометрия, позволяющая провести первичную диагностику и осуществлять динамическое наблюдение в дальнейшем. При исследовании слуха у детей младшего возраста применяется комплекс различных объективных тестов, позволяющий диагностировать степень и тип нарушения слуха, не основываясь на ответах ребенка. У пациента по данным тональной пороговой аудиометрии (рис. 1) картина двусторонней сенсоневральной тугоухости 2 степени справа [52,5 децибел (дБ)] и 3 степени слева

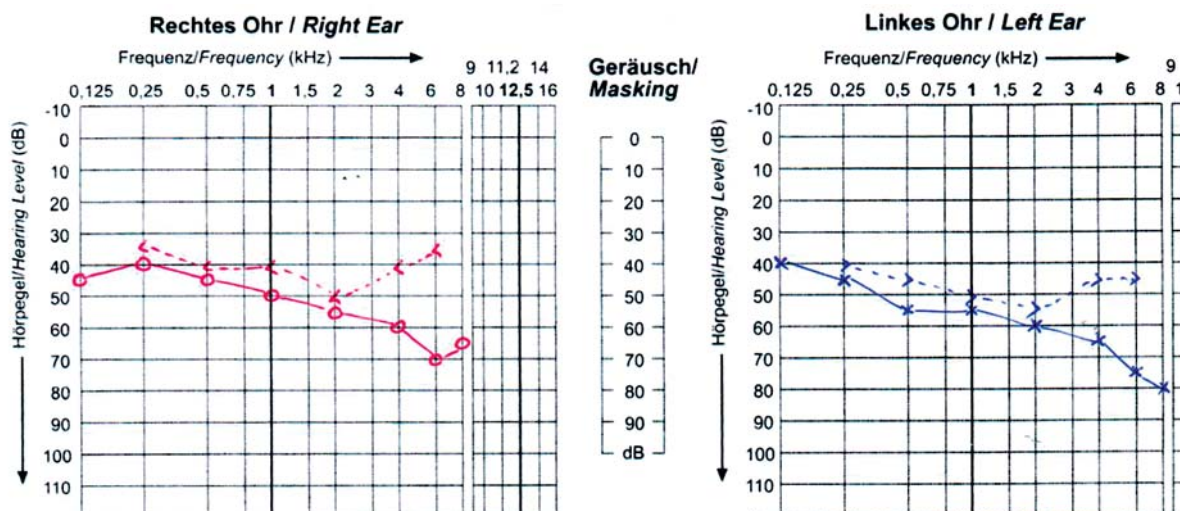


Рис. 1. Аудиограмма пациента с ОСНТ при первом обращении

(58,75 дБ) с незначительными кондуктивными компонентами в области высоких частот, клинически характерных для остаточных явлений тугоухости.

По данным тимпанометрии пациента — тип А с обеих сторон, что соответствует норме и соотносилось с данными отоскопии, акустический рефлекс был сохранен на всем частотном диапазоне с несколько сниженной амплитудой.



ДИАГНОЗ

При установлении диагноза учитывались типичные для ОСНТ жалобы пациента. Пациент развернуто отвечал на наводящие вопросы о его ушном шуме, который часто является единственной жалобой при ОСНТ в детском возрасте. В анамнезе пациента присутствовал наследственный фактор, что обусловило настороженность родителя относительно снижения слуха у ребенка, что подтвердилось при осмотре и благодаря аудиологическим тестам. Был установлен диагноз: «Острая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2 степени справа и 3 степени слева». В данном случае дополнительные методы исследования не использовались, но при асимметричном снижении слуха или нарушении слуха 3–4 степени необходимо проведение лучевых методов исследования и консультации невролога, для исключения невриномы 8-й пары черепных нервов, нейродегенеративных заболеваний и последствий черепно-мозговых травм. В ряде случаев дифференциальная диагностика проводится с лабиринтопатиями (фистула лабиринта, последствия гнойного лабиринтита).



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Было предложено безотлагательно начать лечение системным введением глюкокортикоидных препаратов в возрастной дозировке, что и было осуществлено в условиях дневного стационара.

1. Дексаметазон 8 мг + 100 мл NaCl 0,9% внутривенно капельно 1 раз в день, утром, № 3.
Дексаметазон 4 мг + 100 мл NaCl 0,9% внутривенно капельно 1 раз в день, утром, № 2.
Перерыв 1 день.

2. Дексаметазон 2 мг + 100 мл NaCl 0,9% внутривенно капельно 1 раз в день, утром, № 1. Мильгамма (тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг) 2,0 мл внутримышечно 1 раз в день, № 10. Согласно данным литературы, пероральные стероиды дают улучшение в 63% случаев [5]. После курса пациент отмечал купирование ушного слуха, при этом жалобы на снижение разборчивости обращенной речи сохранялись.

При контрольном осмотре через 2 недели после окончания курса лечения, по данным тональной пороговой аудиометрии отмечалась норма слуха (рис. 2).

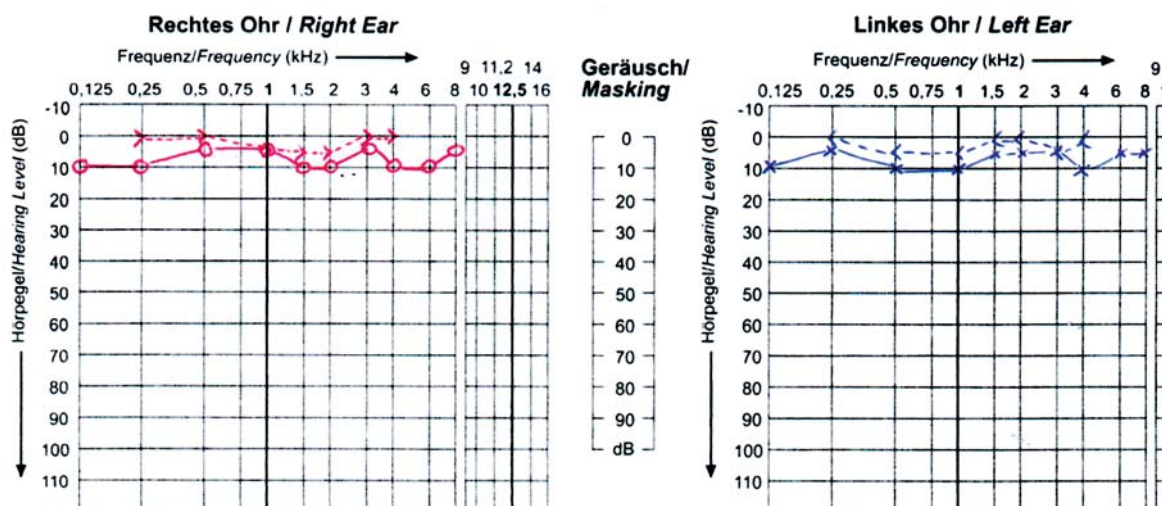


Рис. 2. Аудиограмма пациента с ОСНТ после проведенного лечения

При этом, по данным надпороговых тестов и амплитуде акустического рефлекса, при импедансометрии отмечалось наличие феномена ускоренного нарастания громкости (ФУНГ или рекруитмент), что свидетельствует о неполном восстановлении функции слуха, хотя жалоб на дискомфортное звучание громких звуков ребенок не предъявлял. Пациенту были рекомендованы защита слуха от воздействия шума, стратегии безопасного прослушивания и динамическое наблюдение сурдолога через 2 и 6 месяцев.



ПРОГНОЗ

Данный эпизод ОСНТ мог стать причиной приобретенной хронической инвалидизирующей СНТ у пациента. Инвалидизирующей, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, называется потеря слуха в лучше слышащем ухе, превышающая 35 дБ [8]. При таком нарушении и выше для сохранения академических результатов ребенка, его социальной жизни, психологического развития, а у пациентов дошкольного и младшего школьного возраста — и речевого развития, необходимо проведение слухопротезирования по методам, соответствующим степени и типу снижения слуха.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОРВИ особенно часто встречаются в детском возрасте. После перенесенной инфекции снижение слуха у ребенка может маскироваться чувством заложенности ушей, а дети млад-

шего возраста не всегда способны оценить и описать искажения своих слуховых ощущений, появление шума в ушах. Детские инфекции нередко являются причинами приобретенной стойкой хронической сенсоневральной тугоухости, в том числе при не выявлении случаев ОСНТ. Жалобы на внезапное одно- или двустороннее снижение слуха: искажение звуков, ухудшение разборчивости речи, шум в ушах, или сомнительная реакция ребенка младшего возраста на звуки после перенесенной ОРВИ должны вызывать настороженность и являться поводом для дополнительной консультации сурдолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К методам профилактики приобретенного стойкого снижения слуха у детей относятся выявление пациентов с болезнями уха и своевременное направление их на хирургическое лечение, проведение контроля воздействия ототоксичных лекарственных средств при необходимости их применения, а также вакцинопрофилактика детских инфекций и активное выявление кохлеарных нарушений у пациента с респираторной инфекцией и при необходимости срочное проведение медикаментозной терапии.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Маркова Т.Г., Таварткиладзе Г.А., Цыганкова Е.Р., Чибисова С.С. Сенсоневральная тугоухость у детей / Клинические рекомендации. Москва, 2016.
2. Бобошко М.Ю., Савенко И.В., Гарбарук Е.С., Журавский С.Г., Мальцева Н.В., Бердникова И.П. Практическая сурдология. Издательство Диалог, Санкт-Петербург, 2021 г.
3. Таварткиладзе Г.А., Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. и др. Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха // Методические рекомендации, Москва, 2006.
4. Dedhia K, Chi DH. Pediatric Sudden Sensorineural Hearing Loss: Etiology, Diagnosis and Treatment in 20 Children. *Int Journal Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.003
5. Pitaro J, Bechor-Fellner A, et al. Sudden Sensorineural Hearing Loss in Children: Etiology, Management and Outcome. *Int Journal Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.12.022
6. Carré F, Blanchard M, et al. Pediatric sudden sensorineural hearing loss: Experience in a pediatric ENT emergency care center. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020. Apr 24. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110067
7. Козлов М.Я., Левин А.А. Детская сурдоаудиология. Л.: Медицина, 1989. 224 с.
8. Всемирная организация здравоохранения. Available from: <https://www.who.int/ru>.

МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА У ДЕВОЧКИ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НОНСЕНС-МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *DMD**

Т.В. Подклетнова, О.Б. Кондакова, Е.В. Увакина, А.С. Лялина, С.Г. Попович,
Л.М. Кузенкова, А.Л. Куренков, Б.И. Бурсагова

ОБОСНОВАНИЕ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственная прогрессирующая мышечная дистрофия, которая проявляется, в основном, у мальчиков, и характеризуется началом в раннем возрасте, постепенной симметричной атрофией поперечно-полосатой мускулатуры конечностей, туловища, а также поражением сердечной мышцы. Этот процесс приводит к постепенной утрате двигательных навыков, сердечно-сосудистым и дыхательным осложнениям, поражению опорно-двигательного аппарата, что значительно ухудшает качество жизни больного и сокращает ее продолжительность. Характерными симптомами МДД у мальчиков является наличие в раннем возрасте моторной неловкости, трудности при ходьбе по лестнице, прыжках, повышенной утомляемости при средних физических нагрузках, более медленного приобретения моторных навыков. В дальнейшем прогрессивно нарастают мышечная слабость и атрофия мышц, что приводит в возрасте около 12 лет к потере двигательных навыков и способности к самостоятельной ходьбе [1]. К этим симптомам постепенно присоединяются контрактуры крупных суставов, деформация позвоночника, остеопороз, нарушение жевания и глотания, дыхательная недостаточность и кардиомиопатия.

При естественном течении заболевания средняя продолжительность жизни больных МДД не превышает 25–30 лет. Кроме МДД, выделяют более лёгкую форму заболевания — мышечную дистрофию Беккера (МДБ) с поздней манифестацией, медленным прогрессированием симптомов и более благоприятным прогнозом.

МДД обусловлена мутациями в гене *DMD*, локализованном на коротком плече X-хромосомы (*Xp21.2-p21.1*). Частота заболевания колеблется от 1:3500 до 1:6300 новорожденных мальчиков [2]. Тип наследования МДД — X-сцепленный рецессивный.

Обычно при заболеваниях с таким типом наследования поражёнными являются мужчины, которые получают патологический ген от своей матери. Женщины, имеющие патологическую мутацию, являются гемизиготными носителями и, как правило, не имеют клинических проявлений заболевания [3, 4]. Как и у мужчин, страдающих МДД, у женщин-носительниц наблюдаются различные типы мутаций в гене дистрофина, такие, как делеции, дупликации экзонов и точковые мутации, включающие нонсенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, инсерции и делеции в гене *DMD* [5].

В тех редких случаях, когда у носительниц мутации имеются клинические симптомы болезни, они обычно проявляются намного мягче, чем у мальчиков и юношей, и чаще сопоставимы с течением МДБ [6]. По данным немногочисленных публикаций, примерно у 8–17% женщин-носительниц проявляются двигательные нарушения, такие, как мышечная слабость [7, 8]. В других исследованиях сообщается о более высокой доле — 27–46% [9, 10].

Анализ имеющихся публикаций демонстрирует большое количество работ, посвященных описаниям девочек с симптомами МДД [6–13]. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства

* Материал опубликован в журнале «Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна». 2021;2(4):227–232. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-4-227-232>

здравоохранения России (далее — Центр) за последние 10 лет наблюдались три девочки с подобным диагнозом. Однако, данный случай уникален тяжёлым течением и быстрым прогрессированием заболевания, сопоставимым по скорости прогрессирования с мальчиками.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка М., 7 лет. Ребенок от 5-й беременности, протекавшей физиологически. В семье трое детей: старшая дочь 20 лет, средняя дочь 16 лет и младший брат 3-х лет. Все дети здоровы. Роды третьи, срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении 2800 г, длина тела 48 см. Закричала сразу, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Выписана домой на 6-е сутки с диагнозом: «Задержка внутриутробного развития, гипотрофический вариант».

На 1-м году жизни развивалась в соответствии с возрастом: голову удерживала с 2 мес, села в 6 мес, начала ходить самостоятельно с 12 мес. Родители обратили внимание, что в возрасте 2 лет девочка стала уставать при небольших физических нагрузках, с трудом поднималась по лестнице, у неё изменился рисунок ходьбы: начала подниматься на носки во время движения, спотыкаться, падать, испытывать трудности при беге. В возрасте 5 лет девочка перестала прыгать, приседать, стала вставать с низких поверхностей или пола, используя руки для дополнительной опоры.

В возрасте 6 лет 11 месяцев больная была проконсультирована ортопедом, генетиком и неврологом. Проведено обследование, по результатам которого впервые выявлены высокие уровни аспаратаминотрансферазы (136,0 ЕД/л при норме не более 40 ЕД/л), аланинаминотрансферазы (274,6 ЕД/л при норме не более 42 ЕД/л), креатинфосфокиназы (5107,3 ЕД/л при норме 25–194 ЕД/л) и лактатдегидрогеназы (959,5 ЕД/л при норме 91–295 ЕД/л). По данным УЗИ брюшной полости и сердца, патологии не выявлено.

По результатам ЭКГ были зарегистрированы синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 113–146 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

С целью исключения хромосомной патологии у девочки с клинической картиной болезни Дюшенна проведено кариотипирование, подтвержден нормальный женский кариотип.

При поиске мутаций в 15 генах пояснично-конечностных мышечных дистрофий методом NGS (ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», Москва) выявлен описанный ранее патогенный нуклеотидный вариант chrX:31227798G>C в экзоне 65 гена *DMD* в гемизиготном состоянии. Данный вариант приводит к нонсенс-мутации и появлению преждевременного терминирующего кодона (с.9380C>G (p.Ser3127Ter), NM 004006.2). Проводится дообследование матери пробанда.

С учётом пола пациентки, имеющей симптомы заболевания с X-сцепленным-рецессивным типом наследования, проведено исследование кариотипа: 46,XX (нормальный, женский) и лайонизации X-хромосомы: выявлена несбалансированная (неравносесная) инактивация хромосомы X — 5/95%, замаскирована хромосома отцовского происхождения.

Таким образом, на основании клинических данных и результатов молекулярно-генетических исследований диагноз МДД у пациентки был подтвержден.

С 6 лет в состоянии больной отмечалась отчетливая отрицательная динамика: девочка стала реже ходить без поддержки, практически перестала вставать с горизонтальной поверхности даже при помощи взрослого. Медикаментозной терапии не получала.

В возрасте 7 лет впервые госпитализирована в Центр с целью обследования и планирования тактики дальнейшего ведения.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При первичном осмотре у пациентки были обнаружены особенности фенотипа: выраженный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, гипотрофия мышц дистальных отделов и умеренная псевдогипертрофия мышц проксимальных отделов нижних конечностей, контрактуры голеностопных суставов, умеренные когнитивные нарушения, дизартричная речь сформированными фразами. Кроме того, имели место множественные стигмы дизэмбриогенеза: уплощенное лицо, запавшее переносье, антимоңголоидный разрез глаз, низко расположенные, оттопыренные ушные раковины, длинный фильтр, тонкая нависающая верхняя губа, выступающий подбородок, макростомия, камптодактилия II–IV пальцев кисти правой руки. Соматический статус без особенностей. Вес 22 кг, рост 124 см.

В неврологическом статусе при оценке двигательной сферы объем активных и пассивных движений несколько ограничен в голеностопных суставах из-за формирования контрактур. Мышечный тонус диффузно симметрично снижен. Мышечная гипотония преобладает в проксимальных группах мышц нижних конечностей. Мышечная сила в проксимальных и дистальных отделах рук на 5 баллов, в проксимальных отделах ног на 3 балла, в дистальных на 3–4 балла, S=D. Сухожильные рефлексы с рук снижены, симметричные, с ног не вызываются. Патологические рефлексы отсутствуют. Моторные навыки: ходит самостоятельно, походка «утиная», часто переходит на носки. Не умеет приседать, прыгать на двух ногах, самостоятельно не может встать из положения сидя на полу, даже с опорой на предмет, при перемене положения тела использует приёмы Говерса, затруднен подъём по лестнице. Тест 6-минутной ходьбы — 70 метров. Оценка по шкале NSAA («Северная звезда») — 9 из 34 баллов.



ДИАГНОЗ

Мышечная дистрофия Дюшенна, обусловленная нонсенс-мутацией в гене *DMD*.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

По результатам проведенного биохимического анализа крови были выявлены следующие изменения: повышение аланинаминотрансферазы (171,17 ЕД/л при норме не более 42 ЕД/л), аспартатаминотрансферазы (86,76 ЕД/л при норме не более 40 ЕД/л), креатинфосфокиназы (2671,58 ЕД/л при норме 25–194 ЕД/л), креатинфосфокиназы МВ (162,8 нг/мл при норме не более 5,2 нг/мл), лактатдегидрогеназы (786,87 ЕД/л при норме 91–295 ЕД/л), что соответствует лабораторным признакам заболевания. Также у больной выявлен низкий уровень витамина D 25-ОН (34,34 нг/мл при норме 30–100 нг/мл).

По данным игольчатой электромиографии установлены признаки, которые указывают на первично-мышечный тип поражения: уменьшение средней длительности потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ), увеличение числа полифазных ПДДЕ во всех тестируемых мышцах, паттерн рекрутирования ПДДЕ полный со смещением облачной диаграммы из нормативных значений при проведении турн-амплитудного анализа.

По данным эхокардиографии: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Визуализация затруднена из-за прикрытия сердца легочными полями. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка.

С целью оценки функции внешнего дыхания проведена флоуметрия: форсированная жизненная емкость легких в норме.

По данным ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 82–91 уд/мин, умеренная аритмия. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка, возможна его гипертрофия. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса, элевация сегмента ST в V2–V6, II, III, aVF на 0,5–2,0 мм (максимальная в V2, в некоторых отведениях — по типу ранней реполяризации желудочков).

Учитывая данные обследований, проведенных в динамике, ребенок консультирован кардиологом, рекомендовано наблюдение больной в динамике, проведение контрольного обследования не менее 1 раза в год.

По результатам обследования у пациентки были выявлены выраженные симптомы МДД, которые, учитывая ее возраст, сопоставимы с тяжелым течением заболевания у мальчиков. В связи с наличием клинической картины МДД, быстрым прогрессированием заболевания и выявленной нонсенс-мутации в гене *DMD* принято решение о назначении глюкокортикостероидов. Также рассматривался вопрос о назначении патогенетической терапии препаратом Аталурен. Данный препарат позволяет «обойти» преждевременный стоп-кодон и продолжить процесс трансляции белка дистрофина. Подобная терапия показала значительную эффективность в виде улучшения двигательных функций и стабилизации состояния дыхательной системы у представителей мужского пола, страдающих МДД, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. Однако клинические исследования, изучающие эффективность Аталурена у девочек и женщин с подобными мутациями, не проводились. Публикации о лечении у представительниц женского пола Аталуреном единичны и представлены в виде отдельных клинических случаев [11, 12]. В настоящий момент терапия Аталуреном не проводится, принято решение о динамическом наблюдении за пациенткой на фоне лечения глюкокортикостероидами. Вопрос о назначении Аталурена будет решаться в дальнейшем консилиумом специалистов.



ПРОГНОЗ

Прогноз течения заболевания у больной сопоставим по степени выраженности клинических проявлений и скорости прогрессирования с мальчиками и юношами, страдавшими МДД. Фактором более благоприятного прогноза в данном случае является возможный эффект от назначения глюкокортикостероидов и патогенетической терапии (Аталурен). Это дает шанс на увеличение продолжительности амбулаторного периода, замедление прогрессирования осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз МДД может быть установлен женщинам с характерными клиническими проявлениями, повышением уровня креатинфосфокиназы и выявленной патологической мутацией в гене *DMD*. У лиц женского пола заболевание встречается очень редко, частота МДД у женщин составляет менее чем 1:1 000 000 [14]. Клинические проявления могут варьироваться от классической клинической картины до бессимптомного носительства. Характерными клиническими симптомами являются мышечная слабость, псевдогипертрофия икроножных мышц, миопатические приемы Говерса. В среднем женщины, имеющие патологическую мутацию в гене *DMD*, в 50% случаев развивают клинику МДД, а в 30% случаев — МДБ [14, 15].

По данным ряда авторов, клинические признаки у женщин-носительниц варьируются достаточно широко и связаны с вариабельной пенетрантностью. По данным Е.М. Hoogerwaard с соавт., у 24% женщин с патогенной мутацией в гене *DMD* клиническая картина заболевания соответствует МДД и у 29% женщин — МДБ [7]. При этом у женщин с МДД мышечная слабость и дилатация левого желудочка отмечаются в 19% наблюдений, а дилатационная кардиомиопатия — в 8%. У пациенток с признаками МДБ мышечная слабость выявляется у 14% пациентов, дилатация левого желудочка — у 16% больных, дилатационная кардиомиопатия не выявляется. Миалгии и крамп встречаются у 5% женщин с обоими типами дистрофинопатий [15]. Клинические проявления МДД у женщин могут быть обусловлены хромосомными перестройками, вовлекающими область короткого плеча X-хромосомы (Xp21.2), делециями этого региона, полной потерей X-хромосомы (синдром Шерешевского–Тернера), однородительской дисомией X-хромосомы, компаунд-гетерозиготным состоянием по двум патогенным мутациям в гене *DMD*, неравновесной инактивацией X-хромосомы [15].

X-инактивация — эпигенетический процесс, в ходе которого у лиц женского пола лийонизируется (инактивируется, становится неактивной) одна из двух копий X-хромосом. Этот феномен был описан в 1961 г. Мэри Лайон на млекопитающих. На стадии раннего эмбриогенеза активными в клетках являются обе X-хромосомы, затем на стадии бластоцисты необратимо инактивируется одна из X-хромосом, и это состояние наследуют все потомки этой эмбриональной клетки. В результате такой инактивации у женщины одновременно существуют две клеточные популяции, экспрессирующие гены разных X-хромосом [16]. Инактивированная X-хромосома становится тельцем Барра, в котором прекращается экспрессия большинства генов. Выбор того, материнская или отцовская X-хромосома будет инактивирована, является случайным. Теоретически в клетках должны инактивироваться 50% X-хромосом материнского происхождения и 50% X-хромосом отцовского происхождения, но поскольку процесс инактивации носит случайный характер, то вклад каждой из хромосом может значительно изменяться. В ряде ситуаций может наблюдаться так называемая «неслучайная инактивация X-хромосомы», когда в большинстве клеток преимущественно инактивирована одна и та же X-хромосома. Если происходит неравновесная инактивация X-хромосомы, при которой в большинстве клеток инактивируется X-хромосома, несущая нормальный ген, то у девочек-носителей могут возникнуть симптомы заболевания. Для выявления неслучайной инактивации X-хромосомы используется метод определения количества тринуклеотидных повторов в гене *AR*, расположенном на X-хромосоме [16].

При дальнейшем деторождении повторный риск для sibсов в семье, имеющей больного ребенка, зависит от того, является ли женщина носительницей патологического гена. Женщины-носительницы имеют 50%-ную вероятность передачи патогенного варианта в гене *DMD* при каждой беременности. При этом все мальчики, которые унаследуют патогенный вариант (50%), будут больны. И все девочки, которые унаследуют патогенный вариант в гене *DMD* (50%), будут такими же носителями, как мать, и в ряде случаев могут иметь клинические проявления заболевания. Если женщина не является носительницей патологического варианта в гене *DMD*, повторный риск рождения ребенка с МДД будет составлять около 14% из-за возможности наличия у нее гонадного мозаицизма [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующая МДД относится к редким заболеваниям из группы врожденных миопатий и имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования. На протяжении многих

лет считалось, что данное заболевание встречается только у представителей мужского пола, а девочки и женщины являются носительницами, крайне редко имеют минимальные симптомы болезни и не нуждаются в лечении.

Однако в настоящий момент имеются данные о тяжелой форме МДД у девочек и женщин, сопоставимой с мальчиками и юношами по степени выраженности клинических проявлений и скорости прогрессирования. Такая форма заболевания требует назначения терапии глюкокортикостероидами и, возможно, патогенетических препаратов, применяющихся в настоящий момент при лечении данного заболевания у представителей мужского пола.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fornander F, Solheim TÅ, Eisum AV, Poulsen NS, Andersen AG, Dahlqvist JR, et al. Quantitative muscle MRI and clinical findings in women with pathogenic dystrophin gene variants. *Front. Neurol.* 2021;12: 707837. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.707837>
2. Nair DG, Lorenzo N. Dystrophinopathies Workup. Medscape. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1173204-workup>
3. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;7(1):13. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
4. Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, Buccella F, Ferlini A, Gallano P, et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* 2019; 204:305–13.e14. doi: [10.1016/j.jpeds.2018.10.043](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.043)
5. Juan-Mateu J, Rodríguez MJ, Nascimento A, Jiménez-Mallebrera C, González-Quereda L, Rivas E, et al. Prognostic value of X-chromosome inactivation in symptomatic female carriers of dystrophinopathy. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2012;7:82. doi: [10.1186/1750-1172-7-82](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-82)
6. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77–93. doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
7. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, MajoorKrakauer DF, Leschot NJ, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet.* 1999;353(9170):2116–9. doi: [10.1016/s0140-6736\(98\)10028-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10028-4)
8. Silva THD, Anequini IP, Fávero FM, Voos MC, Oliveira ASB, Telles JAR, et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2020;78(3):143–8. doi: [10.1590/0004-282X20190168](https://doi.org/10.1590/0004-282X20190168)
9. Giglio V, Puddu PE, Camastra G, Sbarbati S, Della Sala SW, Ferlini A, et al. Patterns of late gadolinium enhancement in Duchenne muscular dystrophy carriers. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2014;16(1):45. doi: [10.1186/1532-429X-16-45](https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-45)
10. Papa R, Madia F, Bartolomeo D, Trucco F, Pedemonte M, Traverso M, et al. Genetic and early clinical manifestations of females heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatr. Neurol.* 2016;55: 58–63. doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004)
11. D'Ambrosio P, Orsini C, Nigro V, Politano L. Therapeutic approach with Ataluren in Duchenne symptomatic carriers with nonsense mutations in dystrophin gene. Results of a 9-month follow-up in a case report. *Acta Myol.* 2018;37(4):272–4.
12. Muntoni F, Desguerre I, Guglieri M, Osorio AN, Kirschner J, Tulinius M, et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J. Comp. Eff. Res.* 2019;8(14):1187–200. doi: [10.2217/cer-2019-0086](https://doi.org/10.2217/cer-2019-0086)
13. Nozoe KT, Akamine RT, Mazzotti DR, Polesel DN, Grossklauss LF, Tufik S, et al. Phenotypic contrasts of Duchenne Muscular Dystrophy in women: Two case reports. *Sleep Sci.* 2016;9(3):129–33. doi: [10.1016/j.slsci.2016.07.004](https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.07.004)
14. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;7(1):13. doi: [10.1038/s41572-021-00248-3](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3)
15. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, eds. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 2000.
16. Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Умственная отсталость и хромосома X. М., 2016.

РЕЦИДИВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ У РЕБЕНКА 12 ЛЕТ

А.Б. Алхасов, Е.И. Комина, С.А. Ратников, Е.А. Романова, М.С. Савельева

ОБОСНОВАНИЕ

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) — новообразование с неопределенным биологическим поведением, для которого характерна гетерогенность, как гистологической картины, так и молекулярно-генетических изменений, лежащих в основе его развития [1]. Это редкое заболевание. По данным литературы, в США за год выявляют 150–200 пациентов с ВМО [2]. Хотя дети и подростки составляют основное количество пациентов с ВМО, в литературе описано ограниченное количество случаев [3]. Сообщается, что ВМО может встречаться практически во всех органах и системах, включая легкие, сальник, мягкие ткани, печень, селезенку, поджелудочную железу, толстую кишку, предстательную железу, глазницу, периферические и центральные нервы, но наиболее частой локализацией являются легкие, кардио-эзофагеальный переход, сальник и брыжейка [4]. При обнаружении ВМО необходимо максимально точно определить локализацию и орган, наиболее вероятно пораженный. Уточнение характера заболевания с использованием современных методов лучевой диагностики позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, метод и объем хирургического вмешательства, избежать излишней наркозной нагрузки, уменьшить вероятность повторных операций [5].

Наш клинический случай демонстрирует результат успешного излечения пациента в возрасте 12 лет с рецидивом воспалительной миофибробластической опухоли средостения путем радикальной хирургической коррекции (удаление образования + экстирпация пищевода) с последующим выполнением реконструктивной операции на пищеводе.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Пациент К. Пол мужской. Дата рождения 12.01.2010 г. Место жительства: г. Екатеринбург. Первый раз в хирургическое торакальное отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) пациент поступил 08.02.2021 г.

Основные жалобы на наличие изменений органов грудной клетки согласно данным рентгенографии и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Из анамнеза известно, что в 2015 году ребенок был обследован по поводу пневмонии, выполнена рентгенография, МСКТ органов грудной клетки, выявлено новообразование средостения. 16.02.2016 г. выполнена операция — торакотомия слева, удаление образования средостения, субтотальная резекция нижней доли левого легкого. По данным морфологи-

ческого исследования, ВМО. Далее наблюдался по месту жительства. При выполнении контрольной МСКТ органов грудной клетки в сентябре 2020 года, выявлен рецидив образования. Альфа-фетопротеин при этом был в пределах нормальных значений. Консультирован торакальным хирургом по месту жительства, направлен на госпитализацию в хирургическое торакальное отделение Центра для обследования и оперативного лечения.

Ребенок от первой беременности, первых родов. Родился доношенным, с весом 3310 г, ростом 52 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Роды срочные, без особенностей. Беременность протекала на фоне острого гестоза, хронической гипоксии плода. Со слов родителей, наследственность не отягощена.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Состояние ребенка при осмотре ближе к удовлетворительному. В сознании, активный. Во время осмотра реакции адекватные. Состояние питания соответствует возрасту. Дыхание самостоятельное, свободное, дыхательной недостаточности нет. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. Послеоперационный рубец без признаков воспаления.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Образование средостения, состояние после оперативного лечения, рецидив».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В отделении ребенок комплексно обследован. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с внутривенным контрастированием: КТ-картина дополнительного объемного васкуляризированного образования заднего средостения, оттесняющего аорту. Также отмечается компрессия пищевода (рис. 1).

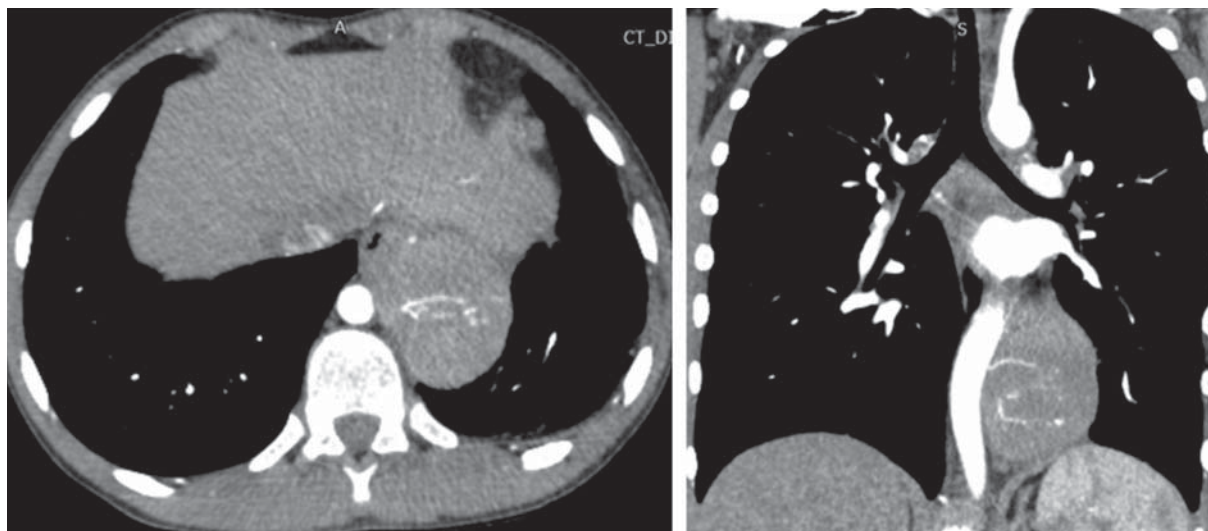


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием

Также выполнены два эндоскопических исследования: фибротрехеобронхоскопия и фиброэзофагогастроуденоскопия. По данным первого патологических изменений не выявлено. При втором определяется деформация просвета в нижней трети пищевода за счет сдавления извне. В клиническом анализе крови отмечалось повышение уровня скорости оседания эритроцитов до 38 мм/час (норма 2–20 мм/час) и уровня С-реактивного белка до 12,44 мг/л (норма <5 мг/л), что является характерным для воспалительной миофибробластической опухоли.

Учитывая данные проведенных исследований, данные выполненного ранее гистологического исследования, у ребенка выявлен **рецидив воспалительной миофибробластической опухоли**, показано оперативное лечение в объеме реторакотомии, удаления образования средостения, точный объем операции планировалось определить интраоперационно. 15.02.21 г. проведена операция реторакотомия, удаление образования средостения, экстирпация пищевода, гастростомия. Интраоперационно выявлено, что образование каменистой плотности, прорастает в стенку пищевода (рис. 2).

По результатам экспресс-гистологии нельзя исключить рецидив воспалительной миофибробластической опухоли, в связи с этим принято решение о выполнении экстирпации пищевода с целью выполнения радикальной операции и исключения возникновения повторного рецидива (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко, раны зажили первичным натяжением. Слюна отходит по эзофагостоме, гастростома герметична. Постепенно начато кормление в гастростому с расширением диеты и объема, на 10-е послеоперационные сутки выписан домой. По данным морфологического исследования подтвержден рецидив воспалительной миофибробластической опухоли.

Повторно госпитализирован в июне 2021 г. 07.06.21 г. Выполнено МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: признаков опухоли в средостении и краевых отделах пищевода и желудка не визуализируется. Учитывая отсутствие признаков рецидива образования, ребенку запланирована операция по восстановлению проходимости пищевода. 11.06.21 г. выполнена операция — пластика пищевода толстой кишкой. Послеоперационный период протекал гладко. Получал инфузионную, антибактериальную, симптоматическую терапию, парентеральное питание. На 12-е послеоперационные сутки выполнено рентгенконтрастное исследование неопищевода с сульфатом бария (рис. 4), затеков контрастного вещества не отмечалось, проходимость трансплантата сохране-

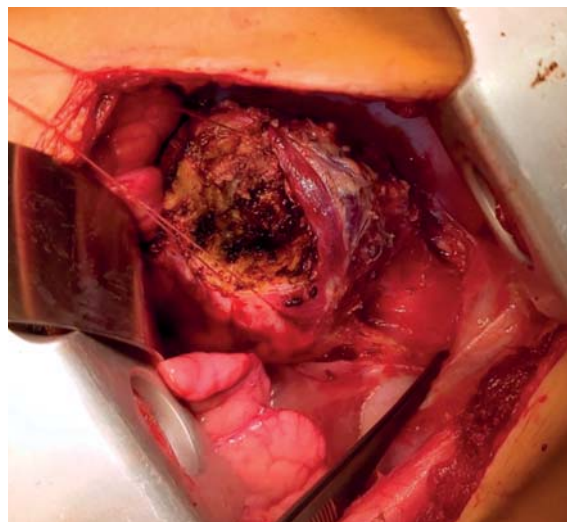


Рис. 2. Образование левого гемиторакса

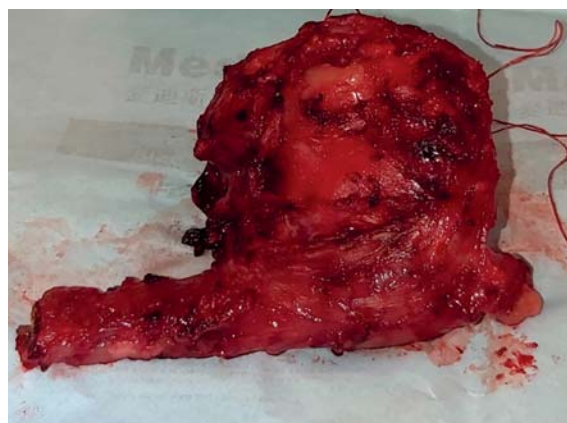


Рис. 3. Макропрепарат, удаленное образование + пищевод

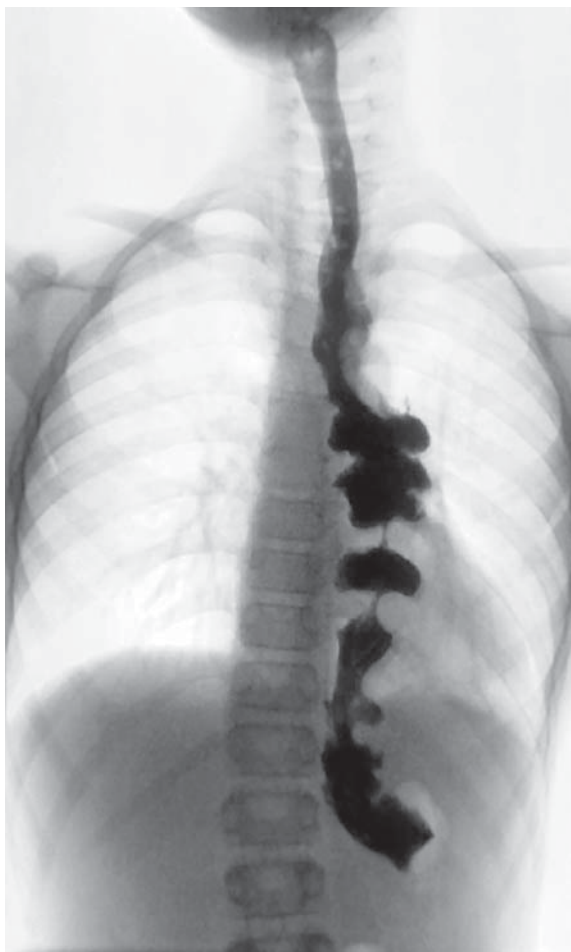


Рис. 4. Рентгенконтрастное исследование неопищевода



Рис. 5. Фиброэзофагогастродуоденоскопия. Зона эзофагоколоанастомоза

на на всем протяжении, начато кормление через рот, полностью усваивает общий стол. На 14 послеоперационные сутки выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Этапная госпитализация в октябре 2021 г. Данных о рецидиве воспалительной миофибробластической опухоли нет. В лабораторных анализах уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) в пределах нормальных значений. По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии (рис. 5) и контрольного рентгенконтрастного исследования проходимость трансплантата сохранена, данных за стеноз эзофагоколоанастомоза нет, кологастроанастомоз смыкается, рефлюкса в трансплантат не отмечено.

На момент госпитализации ребенок ест через рот любую пищу, жалоб не предъявляет. Гастростомическая трубка удалена, отверстие затянулось. В удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой.



ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни и социальной адаптации пациента хороший.

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные миофибробластические опухоли первоначально описаны Umiker и Iverson в 1954 году. Изначально они считались доброкачественными образованиями, но часть из них имеет злокачественное поведение или может подвергаться злокачественной трансформации [6]. У детей ВМО чаще имеют доброкачественное течение, а общая выживаемость составляет более 90% [7]. Традиционно основой лечения ВМО является хирургическое удаление опухоли. В случае радикального удаления новообразования

дополнительного лечения не требуется [1, 4]. Сообщается, что местный рецидив при нерадикальном удалении возникает в 15–37% случаев. В большинстве случаев опухоли рециди-

вируют в течение 1 года после оперативного лечения [3]. При вовлечении в патологический процесс пищевода первичным лечением также является радикальная хирургическая коррекция. Объем операции должен быть определен на основании данных предоперационной диагностики, размера образования и вовлеченности мышечной оболочки пищевода, вплоть до экстирпации пищевода [8, 9]. В литературе описаны случаи рецидивных ВМО, при которых потребовалось выполнение резекции пищевода и одномоментное выполнение пластики пищевода желудком [10]. В нашем случае, мы решили воздержаться от одномоментного выполнения гастропластики, учитывая недостатки данной операции (возможность развития респираторного дистресс-синдрома, высокий риск развития желудочно-пищеводного рефлюкса, аспирационного синдрома) [11, 12]. Было принято решение выполнить отсроченную пластику пищевода толстой кишкой после получения окончательного гистологического заключения и контрольного обследования пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой лечения пациентов с воспалительной миофибробластической опухолью является радикальное хирургическое удаление образования. В некоторых случаях для обеспечения радикальности необходимо выполнение органоуносящих операций с одномоментными или последующими реконструктивными вмешательствами, такими, как гастро- или колоэзофагопластика. Такая хирургическая тактика позволяет достичь хороших долгосрочных результатов и избежать возникновения рецидива.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сулейманова А.М., Качанов Д.Ю., Имянитов Е.Н., Роцин В.Ю., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. «Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы» // Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;2:64–77. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-64-77
2. Casanova M, Brennan B, Alaggio R, Kelsey A., Orbach D, van Noesel MM, Ferrari A. Inflammatory myofibroblastic tumor: the experience of the European pediatric soft tissue sarcoma study Group (EpSSG). *European Journal of Cancer*. 2020;127:123–129. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.021
3. Karnak I, Şenocak ME, Ciftci AO, Çağlar M, Bingöl-Koloğlu M, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Inflammatory myofibroblastic tumor in children: Diagnosis and treatment». *Journal of pediatric surgery*. 2001;36(6):908–912. doi: 10.1053/jpsu.2001.23970
4. Fu GX, Xu CC, Yao NF, Gu J, Jiang H, Han X. Inflammatory myofibroblastic tumor: A demographic, clinical and therapeutic study of 92 cases. *Math Biosci Eng*, 2019;16:6794–6804. doi: 10.3934/mbe.2019339
5. Турлюк Д.В., Жарков В.В., Малькевич В.Т., Шиманский А.Т., Кордзахия Г.Э. Применение аутогранулянта из бедренных вен для реконструкции нисходящего отдела грудной аорты при прорастании воспалительной псевдоопухоли пищевода // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2018;1:46–52.
6. Umiker WO, Iverson L. Postinflammatory «Tumors» of the lung: report of four cases simulating xanthoma, fibroma, or plasma cell tumor. *Journal of Thoracic Surgery*. 1954;28(1):55–63. doi: 10.1016/S0096-5588(20)30758-3
7. Dalton BG, Thomas PG, Sharp NE, Manalang MA, Fisher JE, Moir CR, Iqbal CW. Inflammatory myofibroblastic tumors in children. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(4):541–544. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.015
8. Privette A, Fisk P, Leavitt B, Cooper K, McCahill L. Inflammatory myofibroblastic tumor presenting with esophageal obstruction and an inflammatory syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;86(4):1364–1367. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.056

9. Маскин С.С., Карсанов А.М. Воспалительные миофибробластические опухоли пищеварительного тракта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014;2(6):72–76. doi: 10.17116/oncolog2014672-76
10. Шестаков А.Л., Чарчян Э.Р., Рыков О.В., Базаров Д.В., Цховребов А.Т. Хирургическое лечение рецидивной воспалительной миофибробластической опухоли заднего средостения (клиническое наблюдение) // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2014;4(6):66–71.
11. Gallo G, Zwaveling S, Van der Zee DC, Bax KN, De Langen ZJ, Hulscher JB. A two-center comparative study of gastric pull-up and jejunal interposition for long gap esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(4):535–539. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.026
12. Разумовский А.Ю., Чумакова Г.Ю. Пластика пищевода желудком у детей // Детская хирургия. 2017;21(3):153–157. doi: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-153-157

ЮВЕНИЛЬНАЯ ФИБРОАДЕНОМА ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Л. Травина, М.Т. Травин, В.В. Кометова

ОБОСНОВАНИЕ

Фиброаденома — доброкачественная органоспецифическая опухоль молочной железы, характерная для молодого, репродуктивного возраста. Термин «ювенильная фиброаденома» используется для описания фиброаденом, которые встречаются преимущественно у подростков и характеризуются большей стромальной клеточностью и большей степенью гиперплазии эпителия, чем наблюдаемые при фиброаденомах обычного типа (рис. 1). Ювенильные фиброаденомы могут быстро расти и становиться чрезвычайно большими и даже вызывать выраженную деформацию молочной железы. Причиной является гормональный дисбаланс, хотя этиология до конца не изучена [1]. Активный и быстрый рост образования часто приводит к ошибочным интерпретациям и более травмирующим и калечащим операциям, чего хотелось бы избежать в подростковом возрасте.

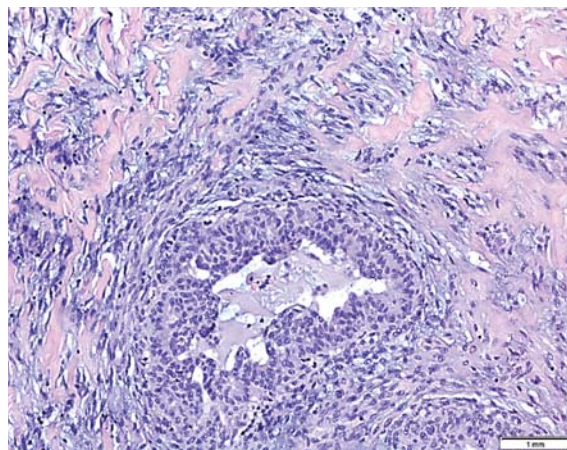


Рис. 1. Микрофото № 6 ювенильной фиброаденомы молочной железы: отмечается повышенная перидуктальная клеточность стромы, выраженный миксоматоз десмопластической стромы. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$ [6]

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка М., 2009 года рождения. По данным медицинской документации: первичное обращение к педиатру с жалобами на плотность под соском и на кровянистые выделения из соска (рис. 2). Пациентка направлена на консультацию к онкологу-маммологу в г. Омске. При осмотре выявлены жалобы на наличие образования в левой молочной железе и кровянистые выделения из соска,



Рис. 2. Молочная железа до операции

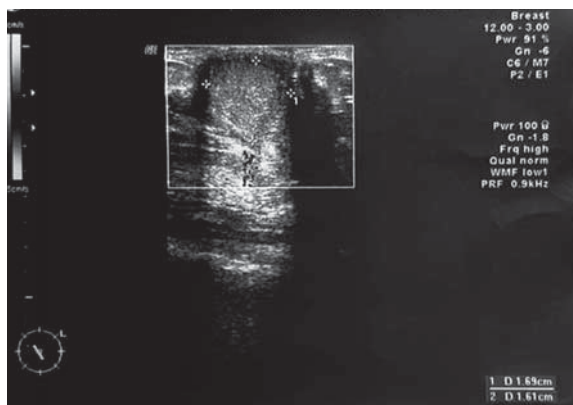


Рис. 3. УЗИ молочных желез до операции

со слов пациентки, возникшие в середине ноября 2021 г. Со слов матери, семейный анамнез по онкологическим заболеваниям неотягощен.

Клинический осмотр: сосок левой молочной железы втянут, эрозирован, покрыт сухой корочкой, из-под которой сочится кровь. Взят мазок. При цитологическом исследовании выделений из соска: клетки поверхностного эпителия, единичные атипичные полиморфные клетки с гиперхромными ядрами. Ультразвуковое исследование (УЗИ): железистая и жировая

ткань. Слева в позадиссосковой области определяется гипоэхогенное образование, неоднородное за счет гиперэхогенных включений с ровными контурами, размер 17×15 мм. Диагноз по УЗИ: очаговое образование позадиссосковой области левой молочной железы (рис. 3).

Клинический диагноз: образование в молочной железе, неуточненное. Пациентке рекомендовано оперативное лечение в условиях онкологического стационара с иссечением соска. Пациентка самостоятельно обратилась к маммологу-онкологу в отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) с жалобами на плотность под соском и обильные кровянистые выделения из соска.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При клиническом осмотре: молочные железы развиты правильно, справа сосок и ареола без особенностей. Слева сосок втянут, на соске гематома.

При пальпации: молочные железы мягкие, безболезненные справа, слева болезненность зоны соска. Под соском слева плотность до 1,5 см.

На момент осмотра выделений не обнаружено.

По результатам УЗИ молочных желез: зачатки стромы под сосками, железистая ткань по периферии органа. Слева под соском гипоэхогенное образование с четкими контурами 1,7×1,6 см. Слева лимфоузел реактивный с утолщенной корковой зоной.

Тонкоигольная биопсия образования слева под контролем УЗИ.

По результатам цитологического исследования: множественные скопления клеток кубического эпителия.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Фиброаденома левой молочной железы, ювенильная или листовидная фиброаденома (?).



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

По результатам полученного обследования пациентке рекомендовано хирургическое лечение слева.

Проведена операция в условиях дневного стационара. Разрезом по границе цветной части ареолы послойно обнажена опухоль. Опухоль удалена полностью. Проведена реконструкция соска. Проведен гемостаз. Рана зашита наглухо. На коже наложен косметический внутрикожный шов. Удаленный материал направлен на патоморфологическое исследование.

По результатам гистологического исследования получены фрагменты доброкачественного фибро-эпителиального образования молочной железы, представленного извитыми гиперплазированными протоковыми структурами с выраженной сосочково-криброзной пролиферацией эпителия без атипии клеток, с повышенной клеточностью стромы с васкуляризацией (рис. 4). Морфологическая картина соответствует ювенильной фибroadеноме молочной железы.

На момент предоставления клинического случая по результатам послеоперационного обследования пациентка здорова, жалоб нет.

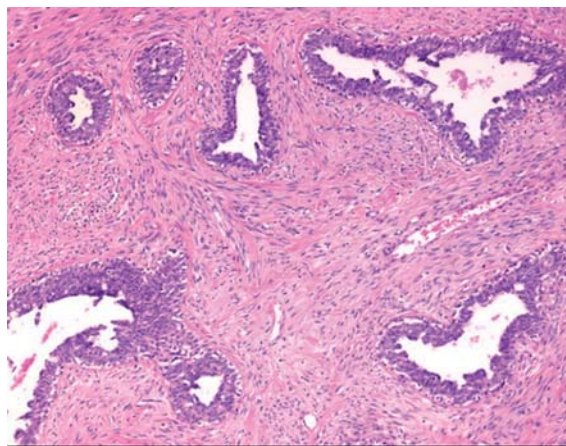


Рис. 4. Ювенильная фибroadенома, представленная доброкачественным фиброэпителиальным образованием с расширенными извитыми протоками с сосочковой пролиферацией эпителия без атипии клеток и с повышенной клеточностью стромы. Окраска гематоксилином-эозином, увеличение $\times 100$



ПРОГНОЗ

Прогноз положительный. Опухоль удалена полностью, в послеоперационном периоде достигнуто полное заживление и восстановление формы соска (рис. 5, 6). За счет малоинвазивной формы операции достигнута минимальная травматизация молочной железы с сохранением части протоков, объема железы, соска, ареолы и минимальным косметическим дефектом рубца. С учетом объема операции возможно грудное вскармливание.



Рис. 5. Молочная железа через 2 недели после операции



Рис. 6. Молочная железа через 3 месяца после операции

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации и алгоритмы относительно методов диагностики и лечения, и лечение варьируется среди хирургов молочной железы, акушеров-гинекологов, педиатров и детских хирургов, каждый из которых может столкнуться с такой пациенткой. Направление к специалисту, имеющему опыт ведения таких пациентов, должно способствовать более целенаправленной оценке и стратегии лечения [2].

К методам диагностики заболеваний молочной железы на современном этапе предъявляются высокие требования по эффективности, достоверности и чувствительности. В диагностике молочных желез существует несколько уровней, и для различных патологий и состояний методы могут быть информативными, неинформативными и дополняющими друг друга, составляя комплексный подход. Именно поэтому важно направление к правильному специалисту.

На этапе обследования при выявлении опухоли у подростка необходимо выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию для получения цитологического исследования или трепан-биопсию, чтобы получить материал для гистологического исследования. В детской и подростковой маммологии требуется минимальное вмешательство при проведении манипуляций для снижения рисков травматизации растущих тканей, поэтому основным методом — тонкоигольная биопсия [3].

Современная хирургия идет в сторону возможного уменьшения объема операции и минимализации травматизации. В данном клиническом примере быстрорастущая ювенильная фиброаденома сформировалась прямо под соском и из-за прорастания одного из магистральных протоков привела к обильным кровянистым выделениям. Из-за отсутствия адекватной диагностики пациентке была предложена радикальная операция с иссечением соска и центрального сектора молочной железы. Мастэктомия как метод лечения гигантских фиброаденом обсуждается, но обычно применяется для необычных или рецидивирующих случаев [4]. Большинство детских филоидных опухолей являются доброкачественными, и хирургическое вмешательство не должно отличаться от простого иссечения фиброаденом (энуклеации) [5]. Малоинвазивная хирургия позволяет избежать травматизации тканей молочной железы, сохранить ее архитектуру, уменьшить общую раневую поверхность. Кроме того, операция возможна в условиях дневного стационара, что уменьшает стоимость операции и увеличивает психологический комфорт ребенка, так как ему не приходится оставаться в больнице на ночь. Особенностью малоинвазивной хирургии также является размер операционного доступа, минимальный разрез уменьшает косметический дефект, ускоряет заживление в раннем послеоперационном периоде и снижает количество осложнений. Сопровождение операции, согласно современным тенденциям пластической хирургии, таких, как наложение косметических внутрикожных швов, не сказывается на послеоперационном заживлении, но способствует улучшению косметического эффекта и увеличивает психологический комфорт пациента.

Ювенильные фиброаденомы не рецидивируют после удаления, но листовидные или филоидные опухоли имеют тенденцию к рецидивированию [1], поэтому необходимо динамическое наблюдение пациенток с фиброаденомами. После удаления образования рекомендуется посещать специалиста каждые 6 месяцев в последующие 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позднее выявление патологий в молочных железах у подростков связано с неэффективностью медицинских осмотров девочек-подростков, что может отрицательно повлиять на результаты диагностики и при осмотре и на этапе лечения. Выявление фиброаденом у подростков имеет тенденцию к самообнаружению, а размер образований может свидетельствовать о длительном нахождении опухоли в молочной железе без своевременной диагностики.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tan PH, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. 2020.
2. Sosin M. et al. Giant juvenile fibroadenoma: a systematic review with diagnostic and treatment recommendations *Gland surgery*. 2015 № 4; Т. 4. Р. 312.
3. Травина М.Л., Травин М.Т. Детская и подростковая маммология. 2021. С. 27–30.
4. Park CA, David LR, Argenta LC. Breast asymmetry: presentation of a giant fibroadenoma. *The Breast Journal*. 2006;12(5):451–461.
5. Selamzade M. et al. Borderline phylloides tumor in an 11-year-old girl. *Pediatric surgery international*. 1999;15(5):427–428.
6. Sencha AN. et al. Гигантомастия (клинические наблюдения, ультразвуковые характеристики) // Акушерство и гинекология. 2018;1:113–120.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ ЛЕГКИМ

А.Б. Алхасов, А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, К.А. Казакова, Р.Р. Баязитов, С.А. Ратников,
Д.М. Ахмедова, М.А. Коноваленко, М.А. Варичкина, И.В. Карнута

ОБОСНОВАНИЕ

Эзофагеальное легкое — редкий врожденный порок развития, характеризующийся наличием сообщения между сегментом легкого, легочной тканью и/или главным бронхом с пищеводом, либо желудком. Беря во внимание редкую встречаемость данного порока, клинические примеры лечения этого заболевания встречаются только в зарубежной литературе. В настоящее время в русскоязычных источниках нет описанных клинических случаев лечения эзофагеального легкого, как и сформированных клинических рекомендаций. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр) за последние 3 года пролечен 1 ребенок с подобным диагнозом. Наиболее часто проводят дифференциальную диагностику данной патологии с изолированным трахеопищеводным свищом, что составляет примерно 50% всех случаев заболеваний. Согласно изученным статьям, данный порок чаще встречается у женщин. Преимущественно поражается правое легкое, возможно, в связи с близким расположением правого бронха к пищеводу, однако описаны случаи двустороннего поражения [1, 5]. Пораженное легкое обычно гипопластично и аэрируется через аномальные дыхательные пути, исходящие из пищевода. При обследовании нередко выявляются и другие сопутствующие аномалии, такие, как атрезия пищевода с трахеопищеводной фистулой или аномалии развития позвоночного столба, аноректальные мальформации, пороки сердца, трахеопищеводный свищ, пороки развития почек и аномалии развития конечностей (VACTERL-ассоциацией), диафрагмальные грыжи и другие редкие врожденные пороки развития.

В зависимости от тяжести порока развития, клиническая картина эзофагеального легкого варьируется и может проявляться: дисфагией, гемоптизисом, аспирационным синдромом, рецидивирующими пневмониями, дыхательной недостаточностью. Совокупность этих синдромов, по данным Sugandhi, Katz и соавторов [2], у некоторых пациентов приводила к развитию тяжелого респираторного дистресс-синдрома, а в дальнейшем, к летальному исходу.

Согласно изученным источникам, клинический случай эзофагеального легкого впервые был описан Клебсом в 1874 году [3, 4]. В 1968 году Gerle и соавторы предложили термин врожденной бронхолегочной мальформации передней кишки (Communicating bronchopulmonary foregut malformations; СВРФМ) [4, 9], иначе говоря, эзофагеальное легкое или пищеводный бронх.

Причина развития порока эзофагеального легкого полностью пока не изучена. Выдвигается теория, что нарушение формирования бронхолегочного дерева и образование сообщения с пищеводом происходит на 5–17 неделе гестации, на стадии железистого развития легких. В этом интервале времени, на фоне роста зачатка дыхательной системы в каудальном направлении и роста передней кишки в головном направлении, возможно сообщение плоского и респираторного эпителия дыхательного зачатка и эпителия передней

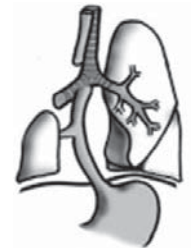

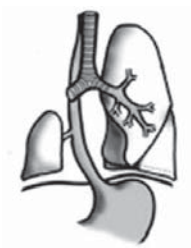
кишки [2]. Гистологическая картина тканей данного соединения указывает на наличие клеток — как пищевода, так и бронхов [5].

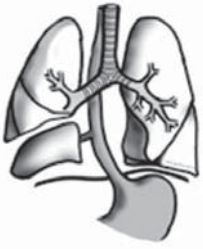

В 1992 году, взяв за основу уровень расположения аномалии и сообщения между дыхательной системой и пищеводом либо желудком, Srikanth и соавт. рассмотрели 57 случаев и предложили систему классификации эзофагеального легкого, выделив 4 группы [6, 7, 10]:

- I группа включает атрезию пищевода и трахеопищеводный свищ, содержит 2 подгруппы: подгруппа IA — полностью изолированное легкое сообщается с пищеводом; подгруппа IB — изолированная анатомическая доля или сегмент легкого сообщается с пищеводом.
- II группа характеризуется отсутствием главного бронха, выходящим из трахеи, и легким (обычно правым), имеющим сообщение с нижним отделом пищевода;
- III группа — изолированная часть легкого сообщается с пищеводом;
- IV группа — имеется сообщение между нормальной бронхиальной системой и пищеводом [1] (см. табл. 1).

Также в 1996 году Floyd указал, что одним из отличий пищеводного легкого от легочной секвестрации является наличие кровообращения через легочную артерию в первом случае [2].

Таблица 1. Система классификации СВРФМ (Communicating bronchopulmonary foregut malformations), предложенная Srikanth

<p>I группа (16%) IA-IB</p>	 <p>I A</p>  <p>I B</p>	<p>Порок связан с атрезией пищевода и трахеоезофагеальной фистулой. Выделяют: IA — легкое целиком выходит из пищевода или желудка. IB — часть одного легкого или его доли выходит из пищевода.</p>
<p>II группа (33%)</p>	 <p>II</p>	<p>Одно легкое происходит из нижнего отдела пищевода.</p>

<p>III группа (46%)</p>	 <p style="text-align: center;">III</p>	<p>Изолированная доля или сегмент легкого сообщается с пищеводом или желудком.</p>
<p>IV группа (5%)</p>	 <p style="text-align: center;">IV</p>	<p>Изолированный бронхо-пищеводный свищ. Часть легкого, аэрируемая через бронхо-пищеводный свищ, получает системное кровоснабжение.</p>

Существуют три основных метода диагностики эзофагеального легкого.

1. **Рентгенография органов грудной клетки.** При данном виде исследования на ранних этапах клинических проявлений врожденного порока развития не всегда удается увидеть изменения в легочной ткани, особенно, если это ребенок грудного возраста. В дальнейшем, при ухудшении клинических показателей состояния ребенка, сопровождающегося появлением и последующим нарастанием признаков дыхательной недостаточности, нарушением респираторных показателей крови, при проведении контрольных рентгенограмм органов грудной клетки определяется нарастающий коллапс и снижение пневматизации пораженного легкого на фоне компенсаторного увеличения здорового легкого, а также смещение органов средостения в сторону поражения. Данную картину мы можем видеть даже на фоне респираторной поддержки, которая оказывается неэффективной.
2. **КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием.** При проведении КТ органов грудной клетки визуализируется картина тотального ателектаза, агенезия главного бронха и аномальное происхождение легочного бронха из дистальной части пищевода со стороны поражения. При проведении КТ возможно исключение сосудистых мальформаций, что может повлиять на тактику оперативного лечения.
3. **Рентгенконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта** позволяет проводить дифференциальную диагностику с такими пороками развития, как атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, секвестр легкого, дупликационные кисты. При введении водорастворимого рентгенконтрастного вещества в пищевод определяется заброс контрастного вещества в воздушное пространство легкого, что обусловлено аномальным сообщением пищевода и легким, либо его долей. Данный метод исследования считается «золотым стандартом» диагностики эзофагеального легкого.

Дополнительно, с целью визуализации и исключения наличия трахеопищеводного свища проводится фиброларинготрахеобронхоскопия и фиброэзофагогастродуоденоскопия.

Учитывая нередкое сочетание пороков сердца и легкого, перед проведением оперативного лечения показано проведение эхокардиографии (ЭхоКГ).

При постановке диагноза возможны диагностические ошибки. В некоторых случаях упоминается о пациентах, первоначально прооперированных по поводу атрезии пищевода, трахеопищеводного свища (перевязка трахеопищеводной фистулы, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза, гастростомия). Однако, наблюдая в динамике картину стойкого ателектаза пораженного легкого, развитие дистресс-синдрома, в итоге, при проведении ревизии, интраоперационно устанавливался диагноз эзофагеального легкого [1].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Из Пензенской областной клинической больницы имени Н.Н. Бурденко в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) в ноябре 2020 г. был переведен недоношенный ребенок мужского пола возрастом 1 месяц (постконцептуальный возраст 32 недели) с подозрением на врожденный порок развития — трахеопищеводный свищ.

Пренатально у ребенка заподозрена атрезия пищевода в связи с многоводием плода, микрогастрией. Ребенок от 5-й беременности, пятых преждевременных родов на сроке 28 недель. Околоплодные воды были окрашены кровью, вес при рождении 1 450 г, длина тела 40 см. Оценка по шкале APGAR — 3/5 баллов. В родильном зале проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома, ребенок находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделении реанимации по месту жительства. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой консервативной терапии, ребенок переведен для обследования и лечения в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста Центра.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении у ребенка отмечался мраморный рисунок по всему телу. Слизистые рта и носа контактно кровоточили. Отмечалась отечность век, пастозность верхних и нижних конечностей. Тургор тканей удовлетворительный. Дыхание — ИВЛ. Аускультативно в легких дыхание аппаратное, проводится слева удовлетворительно, справа — хуже в нижних отделах, хрипы проводного характера. При санации по эндотрахеальной трубке — обильное мутное отделяемое. Грудная клетка симметричная, экскурсия достаточная. Сердечная деятельность удовлетворительная.

Живот мягкий, пальпаторно чувствительный, без четкой локализации. Печень пальпируется справа, +2 см из-под края правой реберной дуги, селезенка не пальпируется. Перистальтика выслушивается. Поступил с назогастральным зондом. Энтерально кормился через желудочный назогастральный зонд молочной сывороткой Альфаре по 12 мл каждые 3 часа, усваивает в предложенном объеме. Рвоты/срыгиваний нет. Анус расположен в типичном месте, сформирован правильно. Стула на момент осмотра нет.

Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Мочеиспускание самостоятельное. Моча визуальнo соломенно-желтого цвета, прозрачная, без видимых патологических включений.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основной: «Множественные врожденные пороки развития: Фиброзная гипоплазия правого легкого (?). Бронхопищеводный свищ справа (?) Тотальный ателектаз правого легкого. Дыхательная недостаточность 3 ст. Гетеротаксия. Левостороннее расположение печени».

Сопутствующий: «Внутриутробная пневмония (реконвалесцент). Гемморагическая болезнь новорожденного (реконвалесцент). Гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы. Внутрижелудочковое кровоизлияние в стадии кистообразования. Тромбоцитопения. Другие случаи малой массы при рождении. Недоношенность 28 недель. ПКВ 32 недели».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Учитывая тяжелое состояние ребенка при поступлении, обусловленное морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности 28 недель, неврологической симптоматикой, инфекционным статусом с угнетением двух ростков кроветворения (анемия, тромбоцитопения), дыхательной недостаточностью III степени, необходимостью респираторной поддержки, пороками развития (фиброзная гипоплазия правого легкого, гетеротаксия), ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста на ИВЛ с подозрением на врожденный порок развития легких и трахеи, трахеопищеводный свищ.

В связи с подозрением на порок развития дыхательной системы было выполнено рентгенографическое исследование органов грудной клетки, выявлено отсутствие пневматизации правого легкого (рис. 1), принято решение о необходимости дообследования ребенка.



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки с захватом органов брюшной полости

В первую очередь было принято решение выполнить КТ органов грудной клетки с захватом органов брюшной полости. По ее данным и визуализирована картина тотального ателектаза правого легкого с деформированными расширенными просветами бронхов с сохранением небольшого пневматизированного участка в передних отделах (S5). Объем левого легкого увеличен, с тяжистыми участками консолидации. Правый главный бронх не визуализирован, левый без патологии. Отмечалось смещение органов средостения вправо. Данных о сосудистых мальформациях не выявлено (рис. 2).

В связи с отсутствием визуализации правого бронха, выполнена фиброларинготрахеобронхоскопия. Трахея представлена полукольцами на всем протяжении. Мембранозная часть не изменена. Просвет сохранен. Бифуркация и правый главный бронх отсутствуют. Левый главный бронх не изменен. Верхнедолевой и среднедолевой бронх не изменен.

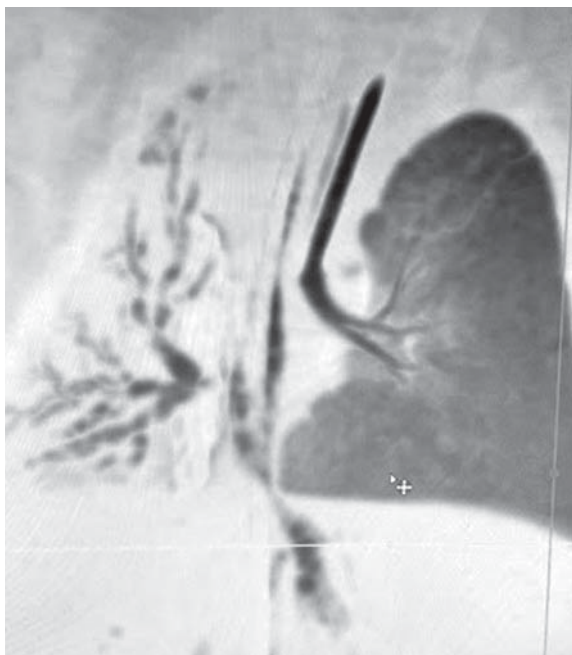


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки

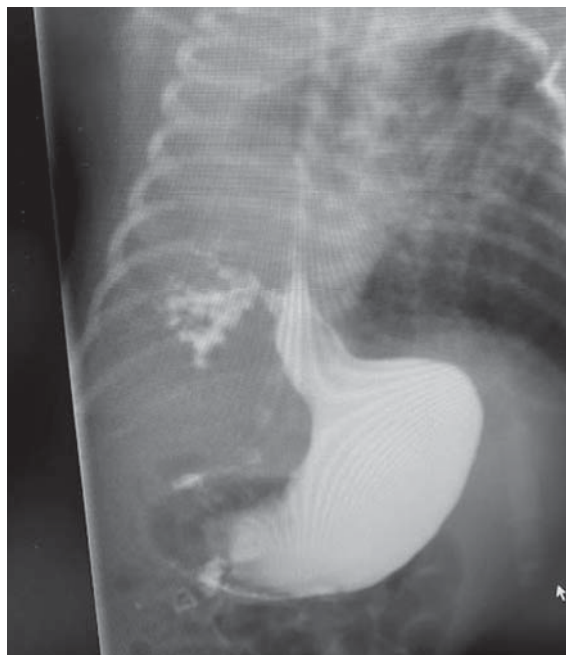


Рис. 3. Рентгенконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с водорастворимым контрастом

При выполнении эзофагогастродуоденоскопии визуализировано свищевое отверстие в нижней трети пищевода.

Пациенту проведено рентгенконтрастное исследование верхних отделов ЖКТ: в нижней трети пищевода определен свищ, сообщающийся с бронхом правого легкого, контрастировано бронхиальное дерево нижней доли правого легкого. Также визуализирован гастроэзофагеальный рефлюкс III степени, недостаточность кардии (рис. 3).

На основании полученных результатов был выставлен диагноз: «Врожденный порок развития легких: эзофагеальное легкое справа, тип II по классификации Srikanth». Принято решение о необходимости оперативного лечения. В связи с недоношенностью и малым весом ребенка, а также имеющейся сопутствующей неврологической патологией, решено выполнить оперативное вмешательство торакотомным доступом. Выполнена торакотомия справа в 5-е межреберье. При ревизии плевральной полости выявлено отсутствие правого главного бронха, правое легкое без связи с бронхиальным деревом. Выполнена пульмонэктомия справа, корень легкого обработан, правые легочные артерии и вены перевязаны нитью Prolen 3.0. Визуализирован свищ между пищеводом и зачатком бронхиального дерева правого легкого шириной 2 см. Свищ пересечен, выполнена перевязка. Отверстие на пищеводе ушито узловыми швами нитью PDS 5.0, установлен плевральный дренаж. Рана ушита послойно (рис. 4–6).

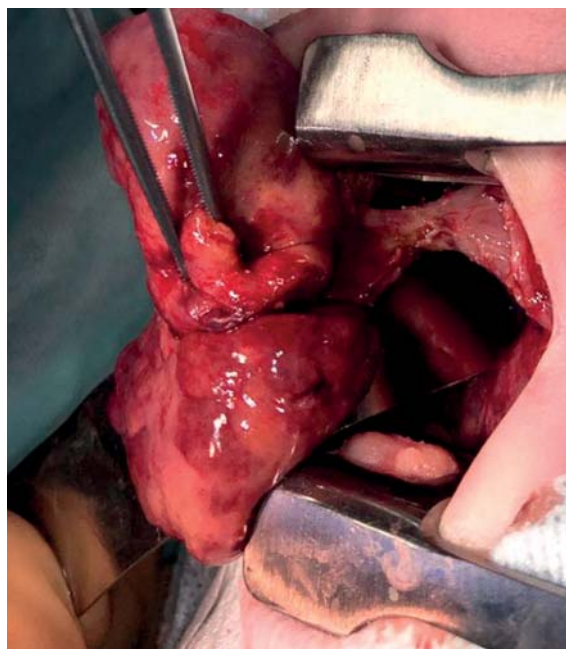


Рис. 4. Бронхо-эзофагеальная фистула

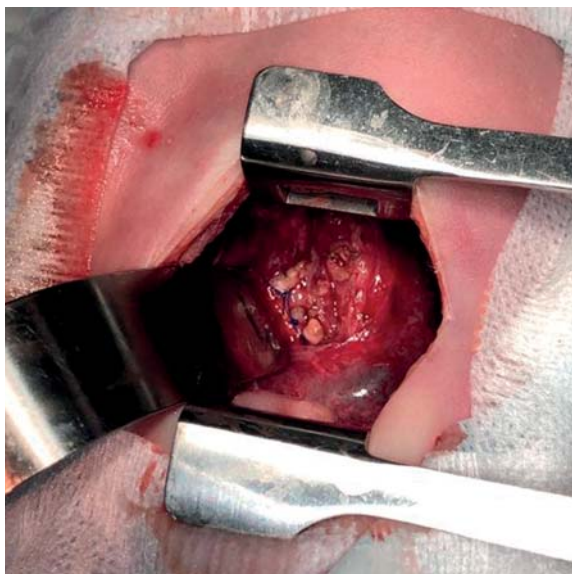


Рис. 5. Часть пищевода, ушитая после пересечения бронхо-эзофагеальной фистулы

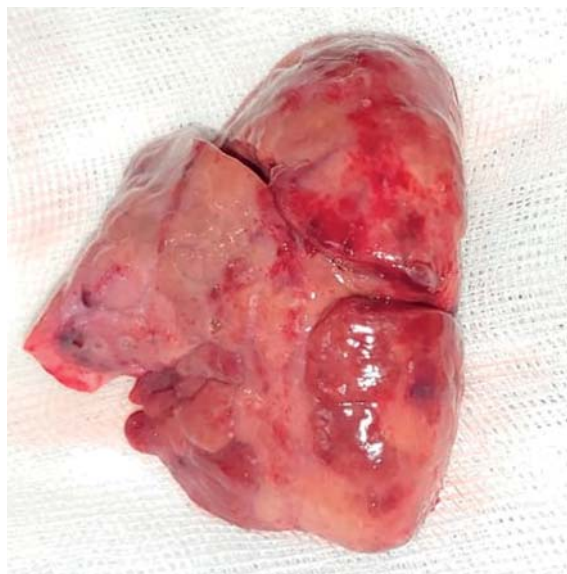


Рис. 6. Удаленное правое легкое

В связи с отсутствием возможности энтерального кормления ребенка, наличие желудочно-пищеводного рефлюкса высокой степени, симультанно выполнена гастропластика по Ниссену с гастростомией по Кадеру, лапаротомным доступом. При ревизии органов брюшной полости определялся выраженный спаечный процесс, выполнен адгезиолизис. Выявлен незавершенный поворот кишечника. При дальнейшей ревизии по ходу тонкой кишки визуализирован участок расширения тощей кишки до 2 см. Проведена резекция расширенного участка кишки, целостность кишечной трубки восстановлена путем наложения межкишечного анастомоза (рис. 7–8).



Рис. 7. Незавершенный поворот кишечника



Рис. 8. Участок расширения тощей кишки

Гистоморфологическое исследование показало, что большая часть ткани легкого находилась в состоянии ателектаза с нарушением гистоархитектоники, признаками мальформации, преимущественно, альвеолярных структур. Просветы бронхов от звездчатообразной до расширенной округлой формы заполнены слизью инфильтрированной сегментоядерными лейкоцитами. В легочной паренхиме определялась воспалительная инфильтрация смешанного характера из лимфоцитов, плазматических клеток, сегментоядерных лейкоцитов. В просвете сосудов мелкого калибра обнаружены сегментоядерные лейкоциты. В просветах сосудов крупного калибра — эритроцитарные массы. Субплеврально видны очаговые кровоизлияния. В области крупного хрящевого бронха обнаружены гиперплазированные лимфатические узлы, что говорит о течении выраженного воспалительного процесса. После оперативного лечения ребенок для динамического наблюдения и лечения был переведен в реанимационное отделение.

Состояние ребенка в раннем послеоперационном периоде оставалось тяжелым, проводилась кардиотоническая поддержка, противосудорожная терапия, гемотрансфузия эритроцитарной лейкоредуцированной смесью, ИВЛ, массивная антибактериальная терапия, противогрибковая терапия. В первые послеоперационные сутки отмечалось улучшение состояния за счет стабилизации гемодинамики, отключения кардиотонической поддержки, нормализация параметров ИВЛ. На 3-и послеоперационные сутки пассаж по кишечнику был восстановлен. На 5-е послеоперационные сутки было начато энтеральное кормление через гастростому с последующим расширением объема питания до физиологического объема.

Учитывая положительную динамику состояния ребенка, обусловленную снижением параметров ИВЛ, восстановлением пассажа по кишечнику, отсутствием эпизодов судорог на фоне противосудорожной терапии, купированием метаболических нарушений, снижением маркеров воспаления, ребенок для дальнейшего длительного выхаживания был переведен в стационар по месту жительства с диагнозами:

Основной. «Врожденный порок развития легких: эзофагеальное легкое справа, тип II по классификации Srikanth».

Сопутствующий. «Желудочно-пищеводный рефлюкс высокой степени. Незавершенный поворот кишечника. Внутриутробная пневмония. Дыхательная недостаточность 3 степени. Правосформированное сердце. Геморрагическая болезнь новорожденных (реконвалесцент). Гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы. Внутрижелудочковое кровоизлияние в стадии кистообразования. Бульбарный синдром. Синдром системного воспалительного ответа. Другие случаи малой массы при рождении. Недоношенность 28 недель. ПКВ 34 недели».



ПРОГНОЗ

Основываясь на изучении зарубежных клинических случаев с эзофагеальным легким, а также беря во внимание тяжесть состояния ребенка, включающую в себя недоношенность ребенка, малый вес, незавершенный поворот кишечника, неврологическую патологию, судорожный синдром, течение системного воспалительного ответа, можно говорить о высоком риске развития осложнений, летального исхода. Однако, учитывая современные аппаратные и терапевтические возможности выхаживания детей, проведение прицельной антибактериальной терапии, а также оказание тщательного должного ухода за пациентом, возможен благоприятный исход лечения данного порока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эзофагеальное легкое — редкий тяжелый порок развития передней кишки. Состояния ребенка при таком пороке развития достаточно тяжелое, обусловленное сообщением между пищеводом и дыхательными путями, этиология полноценно не изучена. При ведении пациента с диагнозом эзофагеальное легкое, необходимо помнить о нередком сочетании с множественными пороками развития, поскольку данные пороки могут ввести коррективы в тактику лечения. Учитывая тяжесть состояния и грудной возраст ребенка, при данном пороке необходимо брать во внимание высокий риск развития осложнений, в том числе летального исхода, например, развитие респираторного дистресс-синдрома, что говорит о необходимости проведения ранней диагностики данного заболевания.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang G, Chen L, Xu C, et al. Congenital bronchopulmonary foregut malformation: systematic review of the literature. *BMC Pediatr.* 2019;305 (2019). doi: 10.1186/s12887-019-1686-1
2. Villamizar E, Villamizar MDM, Ciro MP, Pulido J, Rodriguez M, Villamizar JC. Esophageal Lung in a Preterm Boy-Report on a Multidisciplinary Treatment. *European J Pediatric Surgery Rep.* 2019 Jan;7(1):e110-e113. doi: 10.1055/s-0039-3400475
3. Klebs E. Mlssbildungen der Lunge. *Aerztliches Correspondenzblatt fur Bohmen.* 1874;13:111–23.
4. Parelkar SV, Sanghvi BV, Patil SH, Mhaskar SS, Munghate G, Sisodiya NS, Tiwari P, Pawar AA, Shah RS, Oak SN, Esophageal lung — A rare bronchopulmonary foregut malformation. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2014;2(11):511–514. doi:10.1016/j.epsc.2014.10.011
5. Kenneth B, Heithoff M., Shashikant M. Sane M, Williams HJ, Kane P, Carter J, Kane P, and Brennom W. Bronchopulmonary foregut malformations. Minneapolis and St. Paul, Minnesota, and Oakland, California. 1976 January. P. 46–55.
6. Srikanth MS, Ford EG, Stanley P, Mahour GH. Communicating bronchopulmonary foregut malformations: classification and embryogenesis. *J Pediatr Surg.* 1992;27(6):732–6. doi: 10.1016/s0022-3468(05)80103-4
7. Michel JL, Revillon Y, Salakos C, et al. Successful bronchotrachealreconstruction in esophageal bronchus: two case reports. *J Pediatr Surg.* 1997;32:739–42.
8. Takamizawa S, Yoshizawa K, Machida M, Iwade T, Abe S, Ohata J, Takahashi D, Nishijima E. Successful tracheobronchial reconstruction of communicating bronchopulmonary foregut malformation and long segment congenital tracheal stenosis: a case report. *J Pediatr Surg.* 2012 Sep;47(9):E41-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.06.009
9. Maeda K. Surgical Treatment and Its Prognosis for Extralobar Pulmonary Sequestration with Foregut Communication: Communicating Bronchopulmonary Foregut Malformation (CBPFM). In: Sago H., Okuyama H., Kanamori Y. (eds) Congenital Cystic Lung Disease. Springer: Singapore. 2020. doi: 10.1007/978-981-15-5175-8_12
10. Boughdir M, Daib A, Bouthour H, Tlili S, Laribi S, Kchaou R, Ben abdallah R, Hellal Y, Kaabar N. Esophageal lung associated to isolated dextrocardia in a six-month-old infant. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2022;76:102–115. doi: 10.1016/j.epsc.2021.102115

РЕДКИЙ ДИАГНОЗ: «ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ» У ПОДРОСТКА

О.И. Симонова, А.А. Красюкова, С.Г. Быстрова, М.М. Лохматов,
Е.Л. Семикина, О.В. Кустова, Э.Э. Ахмедова

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — редкое заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолах белково-липидных комплексов вследствие нарушения утилизации сурфактанта альвеолярными макрофагами [1] Впервые был описан S.H. Rosen и соавт. в 1958 г. [2]. Частота встречаемости ЛАП от 1 до 4 случаев на 1 млн взрослых (в возрасте 30–50 лет), при этом у мужчин чаще, чем у женщин [3]. Частота среди детей неизвестна. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) за последние 15 лет наблюдалось 2 случая этого заболевания у подростков.

Данный клинический случай уникален тем, что диагноз был поставлен впервые в подростковом возрасте, а также впервые подростку был проведен курс полноценного высокообъемного лечебного бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с положительным эффектом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

В апреле 2021 г., в Центр поступила девочка 16,5 лет из Чувашской республики, русская. Основной жалобой была одышка при физической нагрузке (при поднятии по лестнице на второй этаж, при смехе, при беге), в течение 40 минут, также при этом снижается сатурация до 94%, состояние восстанавливается самостоятельно после 10-минутного отдыха.

Из анамнеза жизни известно (со слов матери и предоставленной медицинской документации), что ребенок от второй беременности (первая беременность прервана, от 3-й беременности девочка 7 лет, здорова) на фоне токсикоза, фетоплацентарной недостаточности 1-й степени. Масса при рождении 3 456 г, длина тела 54 см. По шкале APGAR 8/9 баллов. Росла и развивалась по возрасту. Прививки по национальному календарю. Туберкулезный анамнез не отягощен, диаскинтест с 2019 по 2021 г. отрицательный. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 4 года жизни.

В декабре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, течение легкое, получала амбулаторное лечение.

Травмы: перелом костей предплечья слева, перелом позвончиков 5,6 грудных в 14 лет. Наследственность по бронхолегочной патологии не отягощена.

Аллергоанамнез не отягощен.

Наблюдалась у нефролога: геморрагический цистит, нейрогенный мочевого пузыря. Наблюдается у ревматолога с 12 лет. Беспокоили периодические спонтанные боли в коленных суставах, которые самостоятельно купировались, далее начали появляться после физических нагрузок, при длительном нахождении тела в одном положении. В 15 лет в крови выявлен повышенный уровень антистрептолизина О до 403 ед, получала Бициллин № 5, Пантогам, Магне В₆ и Кудесан с положительным эффектом.

Домашний быт: семья живет в квартире, небольшое количество комнатных цветов, домашних животных нет. Контакты с химическими веществами не установлены. Вредных привычек нет.

Из анамнеза заболевания известно, со слов девочки, что с 2019 г. (15 лет) стала замечать одышку при физической нагрузке, которая со временем нарастает. В декабре 2019 г. на плано-вой флюорографии органов грудной клетки была заподозрена двусторонняя пневмония. В связи с этим получала стационарное лечение с диагнозом: «Двусторонняя внебольничная пневмония, средней степени». Получала антибактериальную терапию (Цефтриаксон), выписана без эффекта — сохранялась одышка. Кашель не беспокоил.

В то же время выполнена КТ органов грудной клетки, заподозрено интерстициальное поражение легких (?). Проконсультирована фтизиатром, данных о туберкулезе нет. В феврале 2020 г. (15 лет) находилась на стационарном обследовании по месту жительства, где был выставлен диагноз: «Интерстициальное поражение легких». При обследовании выявлены сомнительные потовые пробы на аппарате «Нанодакт» — 79, 77, 78 ммоль/л, повышен анти-нуклеарный фактор 1:160, антитела к ядрам клетки и ДНК отрицательные, ревматоидный фактор отрицательный. Консультирована ревматологом, реактивная артропатия (боли в коленных суставах). Хронический тонзиллит. В дальнейшем направлена на госпитализацию в НИКИ им. Ю.Е. Вельтищева, г. Москва, с подозрением на муковисцидоз.

При обследовании по спирометрии нарушения по смешанному типу: форсированная жизненная емкость легких 56%, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) — 61%. Диффузионная способность снижена до 42%, общая емкость легких по гелию 58%, остаточный объем легких 89%. Тест с 6-минутной ходьбой: снижение сатурации O₂ до 93%. ЧСС 173 уд/мин, через 4 минуты — 100 уд/мин, сатурация O₂ 98% без кислорода.

Была переведена в Российскую детскую клиническую больницу в г. Москва. При обследовании снижен альфа-1-антитрипсин до 0,7 г/л (норма 0,9–2 г/л). Антитела к стрептолизину O — 276 МЕ/л. Сомнительные результаты потовой пробы Гибсона-Кука (49 и 41 ммоль/л, при навеске пота более 100 мг) и положительная проба на аппарате «Нанодакт» — 90 ммоль/л. Рентген пазух носа без патологии. Окончательно исключить муковисцидоз не предоставлялось возможным. Был выставлен диагноз: «Интерстициальная болезнь легких. ДН 0 ст. Системный васкулит (?). Межпредсердное сообщение с лево-правым сбросом. Вагозависимая атриовентрикулярная (АВ)-блокада 1 ст. Хроническая стрептококковая инфекция. Снижение альфа-1-антитрипсина. Повышение ANCA».

Проведено молекулярно-генетическое исследование в МГНЦ им Н.П. Бочкова в июле 2020 г.: мутации (частые) в гене CFTR не выявлены.

В сентябре 2020 г (16 лет) была госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства. Произведена торакоскопия от 29.09.20 г. с забором биопсии ткани легкого. Послеоперационный период протекал с явлениями пневмоторакса, дренаж удален на 9-й послеоперационный день. На гистологическое исследование макропрепарат был отправлен в ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России 12.10.20 г. Результат: морфологическая картина может соответствовать легочному альвеолярному протеинозу (альвеолы заполнены аморфным, эозинофильным PAS-позитивным веществом с примесью эритроцитов и единичных альвеолярных макрофагов).

Проведен телемедицинский консилиум со специалистами НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева от 02.11.2020 г.: у ребенка редкое интерстициальное заболевание легких — альвеолярный протеиноз. Целесообразна консультация генетика для решения вопроса о проведении полноэкзомного секвенирования. Показано: наблюдения в динамике с выполнением БАЛ 1 раз в 6–12 месяцев.

В феврале 2021 г. плановая госпитализация в стационар Республиканской детской клинической больницы» Минздрава Чувашской Республики. 11 февраля проведен БАЛ правого легкого, 18-го — БАЛ левого легкого. Перенесла хорошо. При обследовании: по результатам УЗИ брюшной полости — эхо-признаки гепатомегалии и взвеси в просвете желчного пузыря. По эхокардиографии — трикуспидальная регургитация 1 степени, митральный клапан

1 степени, дополнительная хорда левого желудочка. Электрокардиография: нерегулярный синусовый ритм, склонность к брадикардии. Спирометрия: $ОФВ_1$ — 51%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 46%. КТ ОГК от 19.02.2021 г.: интерстициальное поражение легких. Выписана с улучшением в виде уменьшения одышки.

В апреле 2021 г. по телемедицинской консультации девочка впервые госпитализируется в наш Центр.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Состояние средней степени тяжести. Самочувствие умеренно нарушено. Положение свободное. Температура $36,7^{\circ}\text{C}$. Вес 43 кг. Рост стоя 158 см. Физическое развитие среднее (25–50 перцентиль), гармоничное (3–10 перцентиль). Индекс массы тела — $17,22 \text{ кг/м}^2$. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Катаральных явлений нет. Миндалины 2 степени, без наложений. Костная система: грудная клетка цилиндрической формы, симптома «барабанных пальцев» и «часовых стекол» нет. Носовое дыхание свободное. Кашель не беспокоил. Одышки в покое не было, но при минимальной физической нагрузке появляется в виде втяжения яремной ямки и межреберных промежутков. Частота дыхательных движений 24 в мин в покое. Перкуторно: легочный звук с участками укорочения. Аускультативно: в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются крепитирующие хрипы в нижних отделах сбоку, больше справа. Сатурация O_2 — 98% в покое.

При проведении спирометрии сатурация O_2 снизилась до 88%, после отдыха самостоятельно поднялась до нормы без дотации O_2 до 94%. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС — 88 уд/мин. Артериальное давление — 110/79 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме.

При обследовании: в клиническом и биохимическом анализах крови без патологических изменений. Синдрома цитолиза нет. Антитела к ВИЧ (ИФА) не обнаружены. HbS-антиген, анти-HCV (ИФА) не обнаружены. Реакция Вассермана отрицательная.

Исследование газового состава артериальной крови: pH — 7,4, pCO_2 — 40,8 мм рт.ст., pO_2 — 58,3 мм рт.ст. $СаO_2$ — 94% (при дыхании атмосферным воздухом). Альфа-1-антитрипсин в норме. Исключена аутоиммунная патология — ревматоидный фактор, антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (миелопероксидазе, протеиназе, базальной мембране клубочков) отрицательные. Исключена пневмоцистная инфекция методом ПЦР.

Флоуметрия: нарушения по смешанному типу.

ФЖЕЛ — 53%, $ОФВ_1$ — 59%. Снижена диффузионная способность легких до 56%. По данным ЭКГ — АВ-блокада 1 степени, эхокардиографии (ЭхоКГ) — без патологии.

КТ ОГК (рис. 1): отмечаются многочисленные сливные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», сопровождающиеся симптомом «булыжной мостовой» с двух сторон. Бронхи прослежены до уровня субсегментарных ветвей, просвет бронхов не расширен, не деформирован. Стенки бронхов умеренно утолщены. Органы средостения расположены обычно. Крупные сосуды без особенностей.

Плевральные листки четкие, ровные. Междолевая плевра не утолщена.



Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: изменения легочного рисунка по типу «матового стекла» и симптомом «булыжной мостовой» (crazy-paving). До проведения БАЛ

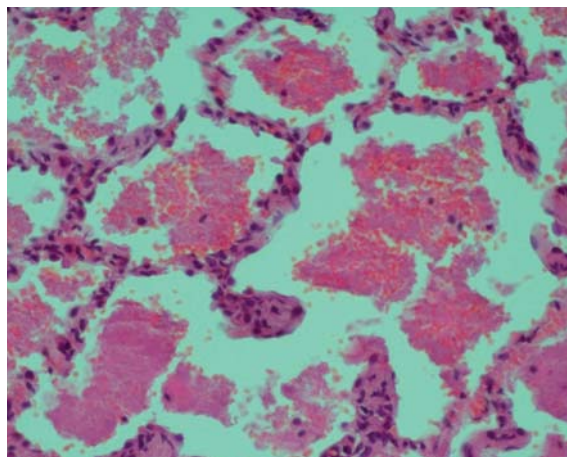
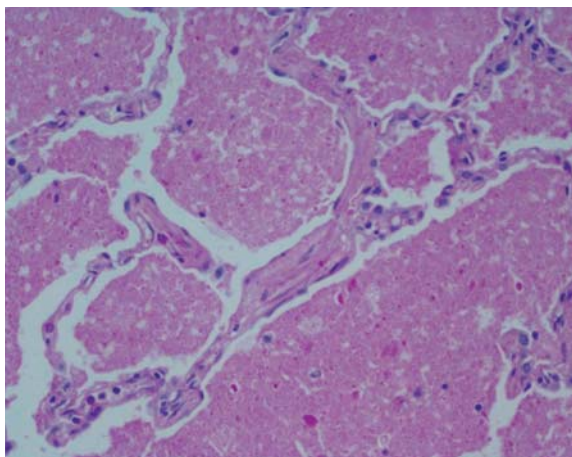


Рис. 2. Скопление аморфного эозинофильного материала в просвете альвеол, мелкоточечные геморрагии (гематоксилин-эозин, $\times 200$)

В сравнении с предыдущим КТ ОГК от 2020 г. отмечается отрицательная динамика в виде увеличения площади данных участков в нижней доле правого легкого.

Для исключения муковисцидоза дважды были проведены потовые пробы методом Гибсона-Кука. Оба результата отрицательные.

Пересмотрены стекла биопсийного материала (рис. 2). На данном препарате представлены фрагменты легкого с сохранной неутолщенной стенкой альвеол и альвеолярных ходов. Альвеолы заполнены аморфным, эозинофильным PAS-позитивным веществом с примесью эритроцитов и единичных альвеолярных макрофагов.

Таким образом, на основании данных КТ ОГК и данных морфологического исследования был сформулирован клинический диагноз: «Идиопатический легочный альвеолярный протеиноз. ДН 1 ст.»

Впервые в Центре проведен высокообъемный лечебный БАЛ с использованием пневмовибрационной системы «The Vest» (рис. 3, 4).



Рис. 3. «The Vest» система

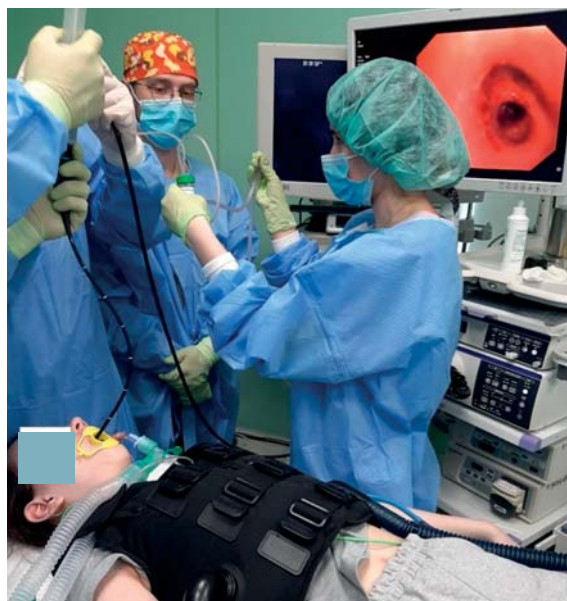


Рис. 4. Проведение БАЛ с одновременным использованием системы «The Vest»

Описание трахеобронхоскопии: гортань, голосовая щель и трахея — без особенностей. Бронхиальное дерево осмотрено до сегментарного уровня. Слизистая умеренно гиперемирована, слегка отечна. Секрет в умеренном количестве. Шпора и устья сегментарных бронхов не расширены, проходимы. Заключение: катаральный эндобронхит. Выполнено активное отмывание каждого легкого большим объемом теплого 0,9% раствора NaCl (порционно введено 2000 мл раствора, получено 1950 мл мутной жидкости белого цвета). Проведение данной процедуры проходило в два этапа с интервалом 7 дней. Сначала промывание правого легкого с интубацией левого легкого и потом наоборот. Все манипуляции девочка перенесла удовлетворительно, без осложнений (рис. 5).

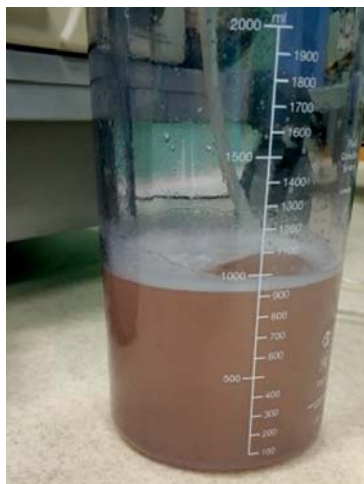


Рис. 5. Получены смывы после проведения лечебного БАЛ. При отстаивании белый осадок

Взяты смывы из каждого легкого для цитологического и микробиологического исследования.

При микроскопическом исследовании выявлено большое количество макрофагов, мезотелиальных и эпителиальных клеток.

В микробиологическом исследовании выявлен рост *St. aureus* в 10^3 .

После проведенной лечебной бронхоскопии с БАЛ была отмечена положительная динамика в виде улучшения диффузионной способности легких до 71%, по флоуметрии проводимости периферических отделах бронхов. Увеличилось ФЖЕЛ до 61% и ОФВ₁ до 68%. По КТ ОГК (рис. 6): выраженность отдельных участков стала несколько меньше. Клинически самочувствие девочки улучшилось, она отметила уменьшение одышки при физической нагрузке и более «глубокое, легкое» дыхание.

Девочка выписана домой под наблюдение специалистов, с последующей контрольной госпитализацией в Центр.



Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки после проведения БАЛ

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез

В патогенезе ЛАП ведущим звеном является нарушение обмена сурфактанта — белково-липидного комплекса: 80% комплекса составляют фосфолипиды, 10% — холестерин и 10% — белки. Комплекс секретируется пневмоцистами II типа и катаболизируется аль-

веолярными макрофагами. Этот процесс регулируется гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ).

При данном заболевании баланс между образованием и утилизацией сурфактанта нарушается. Он избыточно накапливается в альвеолах, при этом функционирующая поверхность газообмена уменьшается [5].

ЛАП делят на генетическую (мутация генов, кодирующих структуру белков сурфактанта В и С или β с-цепи рецептора для ГМ-КСФ и аутоиммунную (идиопатическую) формы. В 90% случаев ЛАП определяются аутоантитела против ГМ-КСФ. Вторичная форма (псевдопротеиноз) может развиваться вследствие вирусных инфекций, гемобластозов, воздействия неорганической пыли, токсических паров [4].

В данном клиническом примере этиология протеиноза связана с аутоиммунным процессом. Нельзя также исключить генетическую причину развития ЛАП.

Девочка проконсультирована генетиком, планируется молекулярно-генетическое исследование (секвенирование полного экзона с последующей валидацией выявленных генетических вариантов).



ПРОГНОЗ

Прогноз в целом считается благоприятным, при исключении ятрогенных факторов (курение, частые респираторные заболевания).

Однако в данном клиническом случае нельзя исключить, что легочный альвеолярный протеиноз может медленно прогрессировать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что данная патология считается редкой в детском возрасте, необходимо тщательно проводить дифференциальную диагностику с интерстициальными заболеваниями легких у детей, особенно у подростков. Единственным точным методом диагностики остается биопсия легкого. Дополняют диагностику данные КТ ОГК. Субъективными критериями являются различные клинические проявления.

На сегодняшний момент единственным методом лечения остается лечебная бронхоскопия с проведением БАЛ с регулярностью от 6 до 12 месяцев.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borie R, Danel C, Debray M-P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev.* 2011;20:98–107.
2. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *The New England Journal of Medicine.* 1958 Jun;258(23):1123–42.
3. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. академика РАМН А.Г. Чучалина. Москва, 2016. С. 593–598.
4. Гаврисюк В.К., Шадрина О.В. Легочный альвеолярный протеиноз. Киев, 2018.
5. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких, диагностика и лечение. Москва: МИА, 2016.

РЕДКИЙ ДИАГНОЗ У ПОДРОСТКА: «ДЕСКВАМАЦИОННЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ПНЕВМОНИТ»

О.И. Симонова, А.С. Игнатова, Ю.В. Горина, О.В. Кустова

ОБОСНОВАНИЕ

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) — довольно редкое заболевание из группы интерстициальных заболеваний легких. ДИП характеризуется мононуклеарно-клеточной инфильтрацией просвета альвеол.

Ключевым признаком данного заболевания является содержание большого количества макрофагов в просвете альвеол. Альвеолярные перегородки инфильтрированы лимфоцитами, эозинофилами, иногда мезенхимальными клетками. Поражена практически вся легочная паренхима.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик, 15 лет, впервые поступил в пульмонологическое отделение в январе 2017 года

Анамнез жизни

Ребенок рожден от 4-й беременности (1, 2, 3-я — медицинские аборт), на фоне угрозы прерывания (истмико-цервикальной недостаточности). Роды самостоятельные, в срок. Масса при рождении 3600 г, длина тела 56 см.

Раннее развитие без особенностей. Прививки по возрасту. Туберкулезный анамнез: БЦЖ в родильном доме. Реакция Манту и Диаскинтест — регулярно, отрицательно. Удаление аденоидов (в 3 года). Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 4 года.

В 3 года впервые выявлен систолический шум; состоял на диспансерном учете у кардиолога с диагнозом «Функциональная кардиопатия». В 7 лет с учета снят и начал активно заниматься спортом (секция плавания, футбол).

Аллергологический анамнез: в возрасте 3-х лет аллергическая реакция по типу крапивницы и отек Квинке после применения прополиса; в дальнейшем, в течение 3-х лет, периодическое возникновение крапивницы при погрешности в диете (шоколад).

Семейный анамнез: младшая сестра, 5 лет, в том же браке, здорова.

Анамнез болезни

В 14 лет впервые в жизни появилась одышка при физической нагрузке, слабость, снижение аппетита, сердцебиение. Не обследован.

Через 3 месяца появились жалобы на усиление сердцебиения, одышку в покое, снижение выносливости, в целом плохое самочувствие.

Через 6 месяцев после появления первых симптомов возникли деформация и асимметрия грудной клетки.

Через 9 месяцев после появления первых симптомов первая госпитализация в ОДКБ, где были выявлены интерстициальные изменения в легких, вентиляционные нарушения по рестриктивному типу, пролапс митрального клапана, иммуннодефицитное состояние (?) и затянувшийся бронхиолит.

Получал терапию: ингаляции Будесонидом по 250 мкг × 2 р/д, Цефтриаксон (внутримышечно).

Также отмечалось периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр. За календарный год потерял в весе 8 кг.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Кахексия: вес 47,5 кг, рост 176 см. Индекс массы тела — 15. Самочувствие значительно страдает. Выражена слабость. Присутствуют симптомы интоксикации.

Кожные покровы резко бледные, с сероватым оттенком (Hb крови 134 г/л). Выражен цианоз носогубного треугольника.

Подчелюстные лимфоузлы до 2 см, эластичные, безболезненные.

Килевидная деформация грудной клетки (рис. 1). S-образное искривление позвоночника в грудном отделе. Изменения концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»++ и «часовых стекол» (рис. 2).

Кашель редкий, сухой, непродуктивный, в течение дня. Одышка в покое выражена в виде втяжения яремной ямки, межреберных промежутков. Перкуторно: укорочение легочного звука выражено под лопатками. SatO₂=89%. Аускультативно: дыхание ослаблено



Рис. 1. Килевидная форма грудной клетки (фас и профиль)

по всем легочным полям, в нижних отделах обеих легких крепитация. Частота дыхательных движений 22/мин. ЧСС 92 уд/мин. Артериальное давление 120/70 мм рт.ст. Печень и селезенка не увеличены. Отеков и дизурии нет.

Общий анализ крови: лейкоцитоз до $15.1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез до 82%.

Биохимия крови: повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 305 ед (норма до 225), С-реактивный белок до 17 мг/л (норма до 5).

Коагулограмма без патологии.

Онкомаркеры: альфа-фетопротеин и раковый эмбриональный антиген — отрицательно.

Исключена патология щитовидной железы. Функция внешнего дыхания: ФЖЕЛ — 34% и ОФВ₁ — 38%: выраженное нарушение проходимости бронхов. ФЖЕЛ значительно снижена (рестриктивные и обструктивные нарушения).

При проведении флоуметрии возникала слабость, цианоз губ и носогубного треугольника, одышка.

По данным эхокардиографии легочной гипертензии нет.

При проведении КТ грудной полости, выполненных шириной среза 1,0 мм, на всем протяжении левого легкого, а также в субплевральных зонах правого легкого, отмечаются обширные участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла» (утолщение внутри- и междольковых перегородок). Изменения нарастают в краниокаудальном направлении и максимально выражены в нижних отделах легких с формированием в кортикальных зонах множественных мелкокистозных элементов и тракционных бронхоэктазов мелких бронхов и бронхиол. Также по ходу листков костальной, междольковой и медиастинальной плевры в верхних долях обеих легких отмечаются немногочисленные очаговоподобные образования размером 4–9 мм (нельзя исключить наличие увеличенных внутрипульмональных лимфоузлов). Бронхиальное дерево сформировано правильно. Просветы бронхов свободны. Трахея воздушна. Органы средостения не смещены. Магистральные сосуды типично расположены. Отмечается множественность и умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов парааортальной, левой трахеобронхиальной и бронхопульмональных групп, преимущественно слева, структура их без дополнительных включений. Вилочковая железа не увеличена. Плевральные листки четкие, междольговая плевра в зоне изменений утолщена, больше слева. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявляется. Подмышечные лимфатические узлы не увеличены, форма их не изменена. Костные структуры на исследованных уровнях без особенностей (рис. 3).

Заключение: КТ-картина диффузного интерстициального заболевания легких с формированием участков «сотового легкого» в субплевральных отделах, преобладанием процесса в левом легком. Умеренная внутригрудная лимфоаденопатия.

Исследование диффузионной способности легких провести не удалось из-за общей слабости пациента.



Рис. 2. Деформация концевых фаланг кистей рук выражена на 2+ по типу «барабанные пальцы» и «часовые стекла»

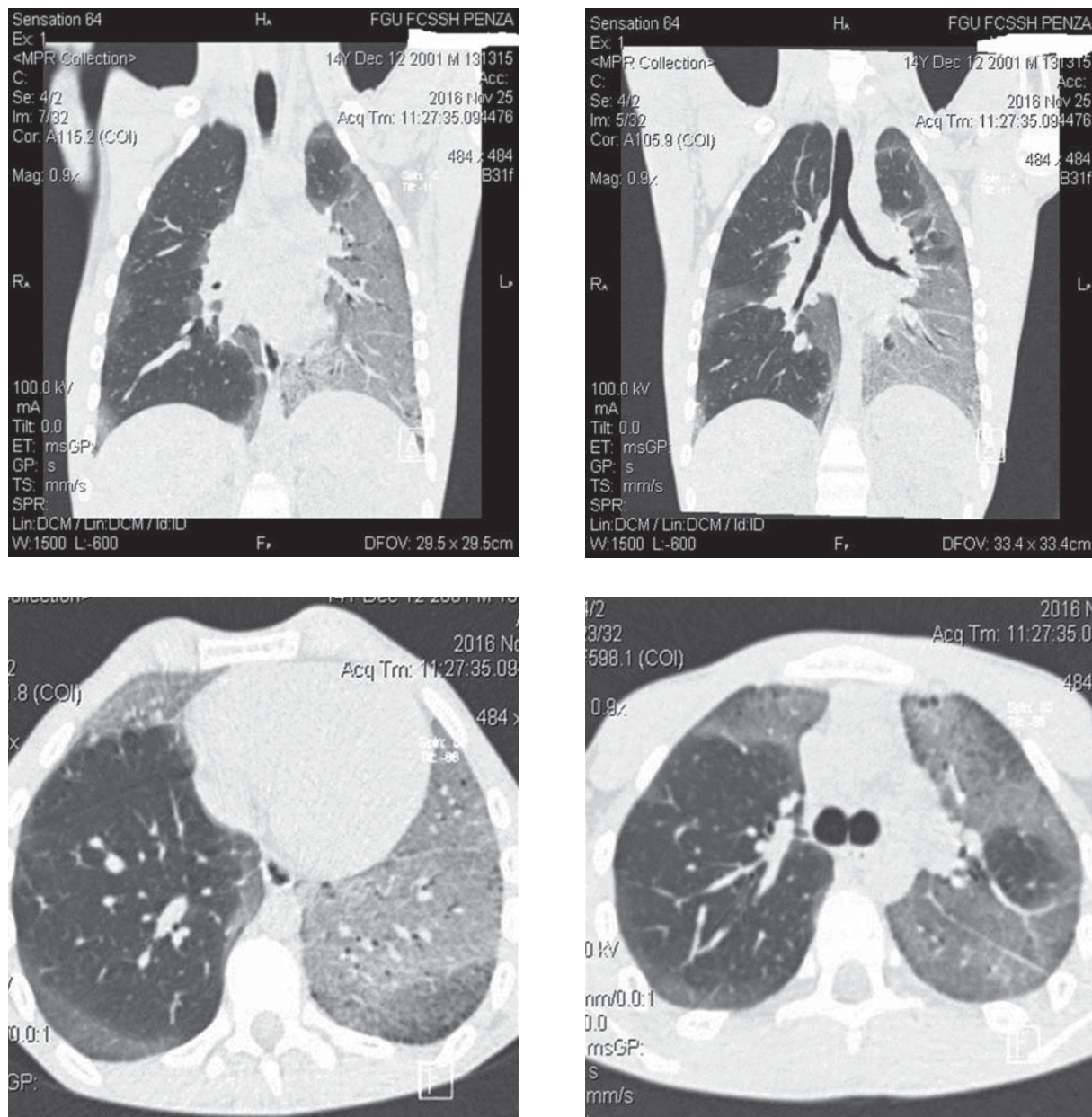


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении

Пневмосцинтиграфия показала дефицит перфузии левого легкого до 60–63%. Отмечались признаки умеренно выраженного сброса крови по легочным шунтам.

Распределение отображено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение

Треть легкого	Левое легкое	Норма	Правое легкое	Норма
Верхняя	6,3	12	20,6	12
Средняя	6,5	18	30,4	20
Нижняя	3,7	15	32,5	23



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика проводилась между лимфопролиферативным заболеванием, ретикулогистиоцитозом, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и саркоидозом.

Согласно данным биопсии легочной ткани и лимфатических узлов средостения (морфологический диагноз), обнаружена хроническая интерстициальная пневмония: ДИП-подобные изменения, респираторный и констриктивный бронхит, интерстициальный фиброз с микросотами.

Гистологические признаки: альвеолы, заполненные макрофагами, интерстициальная воспалительная инфильтрация (рис. 4).

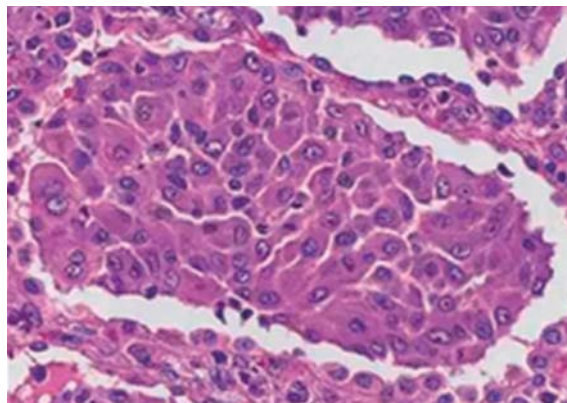


Рис. 4. Альвеолы, заполненные макрофагами



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Пациент был проконсультирован руководителем клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, д.м.н., профессором Авдеевым С.Н., который подтвердил диагноз: «Идиопатическая интерстициальная пневмония (вариант ДИП). Хроническая дыхательная недостаточность II степени».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Антибактериальная терапия: Цефтазидим внутривенно. Бронхолитическая терапия: Ипратропия бромид + фенотерол. Ингаляционная терапия: Будесонид. Глюкокортикоиды (Преднизолон, в стартовой дозе 50 мг/сут (1,5 мг/кг/сут). Через 2 месяца — снижение дозы. Отмена препарата через год.

Добавлен N-ацетилцистеин (высокая дозировка — до 1000 мг/сут) с антиоксидантной целью.

При контрольном обследовании через 10 месяцев на фоне терапии состояние постепенно нормализовалось. Улучшилось самочувствие, показатели ФВД достигли нормы, сатурация — 99%. Прибавил в весе 20 кг, вырос на 5 см.

После 18-тилетнего возраста пациент передан в НИИ пульмонологии.

Особенности данного клинического случая:

Ранний дебют заболевания: 15-й год жизни. Подросток не курит (в семье курильщиков нет). Диагноз был поставлен на основании биопсии легкого.



ПРОГНОЗ

При десквамативной форме улучшение/стабилизация наблюдаются в 2/3 случаев. 5-ти и 10-тилетняя выживаемость достигает 93 и 69%, возможна полная ремиссия.

Интерстициальные заболевания легких представляют собой большую группу различных заболеваний, в основе поражения которых лежат изменения в интерстиции легких. Единственным методом диагностики в настоящее время является биопсия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — большая группа заболеваний легких неизвестной природы, наиболее частым клиническим проявлением которых является прогрессирующая дыхательная недостаточность вследствие процессов, ведущих к формированию распространенного пневмофиброза, «сотового» легкого и др. Привычным практикующему врачу является такой диагноз, как идиопатический легочный фиброз, соответствующий морфологическому паттерну обычной интерстициальной пневмонии. Это наиболее часто встречающееся заболевание среди ИИП (около 40–60%) [1–4].

Первое описание данного заболевания было сделано Liebow в 1965 году.

На протяжении многих лет ДИП рассматривали как раннюю стадию идиопатического легочного фиброза, однако в настоящее время ДИП считается самостоятельным заболеванием.

По данным литературы, средний возраст дебюта заболевания составляет 42–46 лет. 90% среди больных ДИП являлись курильщиками.

Анализ клинических признаков, особенностей течения, рентгеноморфологических и функциональных проявлений и исходов ИИП свидетельствует о том, что многие их характеристики являются общими. Во всех случаях пациенты отмечают выраженные в различной степени одышку при физической нагрузке, кашель (как правило, непродуктивный), а аускультация выявляет такой феномен, как крепитация.

По этиологии ИИП нет однозначного ответа, что послужило началом этого интерстициального процесса. Например, идиопатический легочный фиброз определяют как хроническое прогрессирующее заболевание легких неизвестной природы, встречающееся преимущественно у лиц старшего возраста, по своим рентгеноморфологическим признакам может соответствовать паттерну обычной интерстициальной пневмонии [2, 4, 5].

Для практической врачебной работы сегодня разработаны «Клинические рекомендации. Идиопатический легочный фиброз — 2021-2022-2023 (20.09.2021)» [6].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина. Руководство. М.; 2017. 3: 13–30.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. М. 2016. 29 с.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165(2):277–304.
4. Travis WD, Costabe U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(6):733–48.
5. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia C A, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192(2):238–48.
6. Идиопатический легочный фиброз. Клинические рекомендации 2021–2023. (20.09.2021).

ОПЫТ ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ПОДРОСТКА С ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ АНГИООТЁКАМИ И ТЯЖЁЛЫМ, ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О.А. Ерешко, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин, С.С. Вязанкина

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно данным мета-анализа, распространенность хронической спонтанной крапивницы (ХСК) в детской популяции составляет 1,4% [1]. Ввиду редкой встречаемости, опыт лечения ХСК у детей и подростков недостаточен [2, 3]. Основную проблему представляют формы заболевания, резистентные к традиционным методам терапии. На второй план выходят сложности диагностики, требующие мультидисциплинарного подхода [1, 4].

Клинически ХСК проявляется возникновением и развитием зудящих волдырей и/или ангиоотёков, сохраняющихся более 6 недель [5]. Длительное, упорное течение болезни, изнуряющий зуд и косметические дефекты оказывают негативное влияние на качество жизни детей и членов их семей, а у 30% пациентов отмечаются сопутствующие психические нарушения, включая депрессию и соматоформные расстройства [6].

Основными принципами ведения детей с хронической крапивницей являются устранение возможных причин/триггеров, своевременная фармакотерапия, индукция толерантности, самоконтроль состояния пациентами и их родителями [3, 5].

Современный алгоритм фармакотерапии ХСК предполагает ступенчатый подход [3, 5]. На первой ступени назначаются неседативные H1-антигистаминные препараты второго поколения (АГП2) в стандартной дозе. При неэффективности стандартной дозировки АГП2 в течение 2–4 недель или ранее, в случае непереносимости симптомов заболевания, проводится увеличение их дозы в зависимости от массы тела и возраста ребенка (двукратное, согласно отечественным рекомендациям, и четырехкратное, согласно зарубежным) — вторая ступень терапии [3, 5]. Однако у 40% пациентов увеличение дозы уменьшает лишь зуд, но не количество и выраженность уртикарных высыпаний на коже [7]. Ведение детей, страдающих ХСК, резистентной к терапии удвоенными дозами АГП2, представляет собой наибольшую сложность [3, 8, 9]. В таких случаях рекомендуется применение лекарственных препаратов третьей и четвертой ступени терапии (Омализумаб и Циклоспорин А) [3, 5]. Омализумаб является препаратом выбора в лечении тяжелых форм хронической крапивницы и рекомендован к применению в течение 6 месяцев перед переходом на четвертую ступень в случае отсутствия эффекта или ранее, если симптомы непереносимы. Циклоспорин А показал эффективность при лечении тяжелых форм ХСК в педиатрической практике [10]. Назначение данного препарата рекомендовано при торпидности к омализумабу или отсутствию эффекта и требует регулярного контроля функции почек, артериального давления, концентрации в крови

для предупреждения побочных эффектов. Удвоение дозы антигистаминных препаратов и назначение циклоспорина А проводится по решению врачебной комиссии медицинской организации при наличии подписанного родителем или пациентом после достижения им возраста 14 лет информированного согласия [3, 5].

При обострении хронической крапивницы на любом этапе лечения возможно проведение короткого курса терапии системными глюкокортикостероидными препаратами (сГКС) в течение 3–7 дней. [3, 5]. Однако зачастую пациенты обращаются уже с выраженными побочными симптомами ввиду длительного применения ГКС и невозможности их отмены из-за непрерывно рецидивирующего течения болезни.

Ввиду низкой распространенности хронической крапивницы среди детей, заболевание часто недооценивается врачами и приводит к серьезным органическим нарушениям и инвалидизации. С целью обмена опытом, разработки и внедрения новых алгоритмов в рамках прецизионной медицины значимыми являются не только результаты мультицентровых клинических исследований, но и детальный анализ терапии каждого пациента.

С момента регистрации показаний, на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центра) Омализумаб был назначен трем пациентам с ХСК: двум мальчикам и одной девочке в возрасте от 12 до 16 лет. Длительность клинических проявлений варьировалась от 7 месяцев до 2,5 лет. Все подростки имели тяжелую степень ХСК. Эффект от проводимой терапии первой и второй ступеней отсутствовал. Одна пациентка на постоянной основе получала лечение сГКС.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Представляем реальный пример из клинической практики, демонстрирующий важность мультидисциплинарного подхода в верификации диагноза и высокую эффективность практического использования иммунобиологического препарата в лечении хронической спонтанной крапивницы, сопровождающейся ангиоотеками и тяжелым неконтролируемым течением бронхиальной астмы.

Девочка К., 16 лет, из Ханты-Мансийского автономного округа. 11.05.2021 г. поступила в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии с жалобами на распространенные зудящие высыпания на коже по типу волдырей, отеки лица, кистей рук и нижних конечностей, эпизоды затрудненного дыхания при физической нагрузке и эмоциональном напряжении. Кроме того, пациентку эпизодически беспокоили боли в локтевых суставах и животе, подергивания верхних конечностей.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей физиологически, первых самостоятельных родов в срок. При рождении масса тела 2800 г, длина 50 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. Домашние условия удовлетворительные, элиминационный режим соблюдает. До подросткового периода росла и развивалась без особенностей.

В 14 лет после серии перенесенных острых респираторных вирусных инфекций у пациентки появились рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции. Аллергологом по месту жительства проведено аллергообследование, по данным которого выявлена умеренная сенсibilизация к аллергенам плесневых грибов, специфические IgE-антитела

к клещам домашней пыли не обнаружены. Установлен диагноз: «Атопическая бронхиальная астма без уточнения тяжести и степени контроля». В базисной терапии получала ингаляционные глюкокортикостероиды: 500 мкг/сутки через небулайзер, контроль над астмой оставался неполным. Далее был назначен комбинированный препарат Формотерол/Будесонид (4,5/80 мкг по 1 инг. 2 раза в день). На фоне лечения отмечалось временное улучшение, далее приступы возобновились. С 16 лет объем ежедневной базисной терапии был увеличен до высоких доз по флутиказона пропионату: Формотерол/Будесонид (4,5/160 по 1 инг. 2 раза в день). На этом фоне приступы затрудненного дыхания беспокоили 1–2 раза в месяц, сохранялась одышка при физической нагрузке и в ночное время.

В 15 лет отмечен дебют кожного процесса в виде уртикарных высыпаний, отеков лица, кистей рук и нижних конечностей. На фоне приема Цетиризина в возрастной дозировке состояние было купировано в течение суток. Спустя три дня вновь появились отеки и уртикарные высыпания различной локализации. Связи с употреблением продуктов или иными триггерными факторами установлено не было. В терапию был возвращен Цетиризин, однако на фоне лечения высыпания появлялись ежедневно в количестве >50 элементов, беспокоили также отеки прежней локализации. Девочка неоднократно госпитализировалась в стационары по месту жительства, дозировка Цетиризина была увеличена до 20 мг/сут, для купирования обострений проводились короткие курсы сГКС — с временным положительным эффектом. В дальнейшем ввиду частых рецидивов болезни дозировка Цетиризина была увеличена до 40 мг/сут, в терапию на длительный период (более месяца) был назначен преднизолон 40 мг/сут *per os*, однако симптомы болезни сохранялись, состояние оставалось нестабильным.

Эпизоды уртикарных высыпаний и отеков сопровождалась выраженными болями в животе. Появились также боли в локтевых суставах и подергивания верхних конечностей.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При осмотре: кожные покровы умеренно сухие, распространенные уртикарные, места сливные, высыпания с выраженным зудом. Пастозность лица, кистей рук и нижних конечностей (рис. 1). Индекс активности крапивницы за 7 суток (UAS7 — Urticaria Activity Score 7) [5] 35 баллов, соответствует тяжелому течению болезни. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. На внутренней поверхности бедер и подколенных ямок обнаружены багрово-фиолетовые стрии. Дыхание через нос свободное. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. При форсированном выдохе закашливается. Частота дыхательных движений (ЧДД) 19 в мин. Тест по контролю над астмой (АСТ-тест) [11] — 20 баллов, соответствует частичному контролю. Границы относительной тупости сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС — 78 уд/мин. Живот мягкий,



Рис. 1. Состояние кожного процесса до начала анти-IgE терапии Омализумабом

безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Умеренная болезненность при движении в локтевых суставах. Однократное вздрагивание мышц плечевого пояса и рук по типу миоклонического пароксизма. Физиологические отправления не нарушены.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании жалоб, данных анамнеза и физикального осмотра был поставлен предварительный диагноз: «Хроническая спонтанная крапивница. Ангионевротический отек. Бронхиальная астма, аллергическая форма, тяжелое, частично контролируемое течение. Сенсибилизация к плесневым грибам».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Учитывая тяжесть состояния и разнообразие клинических проявлений, протокол обследования девочки в отделении включал как обязательные, так и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования и консультации узких специалистов.

Показатели клинического и биохимического анализа крови в пределах референсных значений. С-реактивный белок — 1,02 мг/л (норма 0–5).

При проведении иммунологического анализа крови общий IgE 80,03 МЕ/мл (норма <200); IgG — 5,57 мг/мл (5,3–16,5), IgA — 0,42 мг/мл (0,8–4,0), IgM — 2,04 мг/мл (0,5–2,0).

Для дифференциальной диагностики с наследственным ангионевротическим отеком были проанализированы уровни С3-, С4-компонентов комплемента: 1,2 г/л при норме 0,9–1,8; 0,19 г/л, норма 0,1–0,4 соответственно) и С1-ингибитора эстеразы — 1,01 УЕ/мл, норма 0,70–1,30. Отсутствие отклонений от референсных значений и характерной клинической картины позволили исключить данную патологию.

Значимые уровни IgG к токсокарам, аскаридам, эхинококку, описторхису в сыворотке крови и антиген лямблий в фекалиях не обнаружены.

При определении уровней гормонов щитовидной железы: АТ-ТГ 32,2 Мед/мл (норма до 40), АТ-ТПО — 27 Мед/мл (норма до 35), ТТГ — 1 мМЕд (норма до 4), Т4 — 13,04 пмоль/л (норма 10–17), отклонений не выявлено.

Антитела к глиадину, тканевой трансглутаминазе и эндомиозию не обнаружены.

Ревматоидный фактор 9 МЕ/мл (норма <14), антистрептолизин О <27,59 МЕд/мл (норма <200) в пределах референсных значений.

Титры антител к антинуклеарному фактору не выявлены.

При дообследовании на анализаторе ImmunoCap специфические IgE-антитела к аллергенам молока, яичного белка, клейковины и пшеницы не обнаружены.

Оценка функции внешнего дыхания выявила умеренные нарушения проходимости периферических бронхов. Форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха в норме. После пробы с бронхолитиком обратимость — 19% (510 мл). При проверке техники ингаляции выявлены недочеты, проведено обучение. В базисную терапию добавлен Монтелукаст 10 мг 1 раз на ночь.

По данным УЗИ брюшной полости обнаружены признаки вторичных изменений поджелудочной железы. Гастродуоденит. Консультирована гастроэнтерологом, назначена фиброгастродуоденоскопия, выявленные изменения соответствуют течению хронического гастродуоденита, уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. Даны рекомендации



Рис. 2. Состояние кожи через 4 месяца после начала анти-IgE терапии омализумбом

по лечению (Эзомепразол 40 мг/сут, Тримебутин 600 мг/сут, алюминия фосфат 3 пакетика в сутки, урсодезоксихолевая кислота 250 мг/сут).

Проведена консультация ревматолога, рекомендована КТ локтевых суставов. По результатам исследования костно-деструктивных изменений в зоне сканирования не выявлено.

Консультирована генетиком, для исключения аутовоспалительного синдрома назначено исследование таргетных областей 83 генов — мутаций не обнаружено.

Учитывая наличие неврологической симптоматики, консультирована неврологом, назначено обследование. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирован фотопароксизмальный ответ на фоне фотостимуляции, Waltz IV. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, органической патологии не выявлено. Рекомендовано соблюдение режима дня и отдыха, наблюдение в динамике.

Таким образом, в результате проведенных обследований триггерный фактор не был установлен, что подтверждало ранее установленный предварительный диагноз.

Ввиду длительного, непрерывно-рецидивирующего течения крапивницы, наличия ангиоотечков и сопутствующей тяжелой, частично контролируемой бронхиальной астмы, а также резистентности к проводимой терапии, в том числе сГКС, после подписания информированного согласия родителей инициирована терапия иммунобиологическим генно-инженерным препаратом Омализумаб в стандартной рекомендуемой дозе: 300 мг подкожно каждые 4 недели [3, 5]. Нежелательных реакций на введение препарата не отмечалось. В терапии также оставался преднизолон 40 мг/сут и Цетиризин 20 мг/сут.

Со слов подростка и данных медицинской документации, спустя 2 недели с момента выписки из стационара было отмечено резкое уменьшение уртикарных высыпаний, исчезновение ангиоотечков. Под контролем эндокринолога по месту жительства постепенно была снижена доза сГКС с последующей их отменой, а также уменьшена доза АГП2 до 10 мг/сут. После проведения трех инъекций Омализумаба наблюдалось выраженное клиническое улучшение, единичные уртикарии появлялись 1–2 раза в месяц. Спустя 4 месяца биологической терапии был отмечен регресс симптомов крапивницы (UAS7 — 0) (рис. 2), купировались боли в животе и локтевых суставах, уменьшилась частота и выраженность неврологических симптомов, эпизодов бронхообструкции не было. При оценке состояния, после 6 месяцев биологической терапии обострений крапивницы не отмечалось, состояние оставалось стабильным.



ПРОГНОЗ

Учитывая отсутствие у девочки патологических изменений (идиопатический характер болезни), являющихся поддерживающим триггером крапивницы, хороший ответ на таргетную терапию, прогноз течения заболевания благоприятный. Однако такие факторы, как высокий пер-

воначальный балл (35) по шкале UAS7, сопутствующие ангиоотеки, эпизоды обострений, сохранение симптомов на фоне применения стандартных доз неседативных H1-антигистаминных препаратов могут влиять на течение заболевания и сокращать сроки ремиссии [6, 12]. Наличие данных факторов указывает на необходимость длительного лечения Омализумабом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует важность использования мультидисциплинарного подхода, взаимодействие и преемственность врачей различных специальностей в ведении пациентов с тяжелыми формами заболевания. Также показана высокая эффективность и безопасность применения иммунобиологического препарата Омализумаб в лечении хронической спонтанной крапивницы, сопровождающейся ангиоотеками и тяжелым, частично контролируемым течением бронхиальной астмы у подростка 16 лет.

Эффективность и безопасность использования биологической терапии в аллергологии была доказана ранее при лечении тяжелых форм атопической бронхиальной астмы [12, 13]. Назначение омализумаба при ХСК официально стало возможным с 2014 года. На сегодняшний день в Европейском согласительном документе по определению классификации, диагностике и лечению крапивницы (EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO) Омализумаб указан в качестве единственного биологического препарата, разрешенного к применению при резистентности к АГП2 [3].

После завершения клинических исследований III фазы ASTERIA I и II, а также GLACIAL, Омализумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейским агентством лекарственных средств для лечения ХСК у детей в возрасте 12 лет и старше и зарегистрирован в России [14, 15, 16]. В 2015 году были опубликованы результаты мета-анализа 7 рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности Омализумаба с участием 1312 пациентов, страдающих ХСК. Данные мета-анализа обеспечили доказательство высокой эффективности и безопасности Омализумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели, не зависимо от массы тела и уровня общего IgE [17].

Периодичность оценки состояния пациента на фоне терапии Омализумабом — каждые 3 месяца. Оптимальная продолжительность лечения не установлена, рекомендуемый курс Омализумабом при ХСК — 6 месяцев. Быстрая отмена препарата может спровоцировать появление рецидива [5]. У нашей пациентки неполный ответ на терапию был отмечен уже через 2 недели после первой инъекции, ремиссия была достигнута через 4 месяца лечения, однако, учитывая выраженность исходных высыпаний (высокий первоначальный балл по шкале UAS7 — 35), наличие ангиоотеков и коморбидный фон, девочке было рекомендовано длительное лечение генно-инженерным препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая спонтанная крапивница является актуальной медико-социальной проблемой. Ввиду отсутствия стандартизованных для детской категории пациентов тестов для определения фенотипа заболевания, а также установленных возрастных ограничений

на использование лекарственных средств, купирующих симптомы, ведение детей с ХСК вызывает трудности. Омализумаб — единственный биологический препарат, обладающий высокой безопасностью и эффективностью, разрешенный к применению при ХСК у пациентов с 12 лет.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037
2. Ulrich W. Anti-IgE for chronic urticaria — are children little adults after all? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):488–489. doi: 10.1111/pai.12424
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/ EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018. doi: 10.1111/all.13397
4. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):664–672. doi: 10.1067/ mai.2000.105706
5. Allergology and clinical immunology. Clinical recommendations. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (Series “Clinical recommendations”). (In Russ).
6. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226–236. doi: 10.1111/bjd.19561
7. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
8. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):31. doi: 10.1186/1939-4551-7-31
9. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):434–438. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.011
10. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):409–413. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00869.x
11. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59–65. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008
12. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(3): 876–882. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035
13. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210–1216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021
14. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/ spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306
15. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372
16. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/ spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101–109. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013
17. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials // *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(6):1742–1750.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ТН2-АССОЦИИРОВАННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ)

С.Г. Макарова, А.А. Галимова, С.С. Вязанкина, О.А. Ерешко, Н.Н. Мурашкин,
М.М. Лохматов, Р.В. Епишев, Т.Н. Будкина, С.К. Аршба

ОБОСНОВАНИЕ

Рост атопических заболеваний является серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей людей в развитых и развивающихся странах [1].

Несмотря на то, что такие заболевания как атопический дерматит (АтД), бронхиальная астма (БА), пищевая аллергия и другие, представляют собой гетерогенный набор расстройств, влияющих на различные органы-мишени, они имеют общие фундаментальные механизмы аллергического воспаления [2]. Ведение пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением аллергических заболеваний, таких как АтД, БА, эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), является серьезной задачей для врачей, при этом для пациентов детского возраста терапевтические возможности часто ограничены. Лечение системными глюкокортикостероидами (ГКС) и иммуносупрессорами имеет неблагоприятные последствия в долгосрочной перспективе, кроме того, значительная часть пациентов остается резистентной к проводимой терапии. В этих случаях применение новых биологических препаратов является действительно инновационным терапевтическим подходом [3, 4].

В мировой педиатрической практике описан один случай пациента с бронхиальной астмой и сопутствующей аллергопатологией, который достиг объективного улучшения при всех имеющихся у него атопических заболеваниях (БА, АтД, ЕоЕ, ЭоЭ, поллиноз, хронический синусит) при лечении дупилумабом — генноинженерным биологическим препаратом, действие которого основано на ингибировании рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 [5].

В нашем Центре успешно проводится таргетная терапия тяжелого течения АтД, БА, но данный случай уникален тем, что сочетает в себе более трех коморбидных состояний, отягощающих течение друг друга.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик С., 5 лет 11 месяцев, поступил в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для динамического наблюдения и коррекции терапии тяжелого АтД.

Жалобы при поступлении: распространенные кожные высыпания, сопровождающиеся выраженным зудом; рецидивирующие эпизоды бронхообструкций; проявления ринита, конъюнктивита в течение года, с усилением в период цветения деревьев; недостаточный набор массы тела, периодические эпизоды затруднения глотания, рвоты, отрыжки.

Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у матери — БА, АтД; у старшего брата — ПА, аллергический ринит.

Ребенок от второй беременности, протекавшей физиологически, вторых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 2550 г, длина 52 см. Оценка по шкале APGAR 7/7 баллов. На грудном вскармливании находился до 1 года 5 месяцев, прикорм введен с 6 месяцев.

С первого месяца жизни беспокоили проявления ПА в виде высыпаний на коже. В возрасте 1,5 лет по результатам проведенного аллергологического обследования, выявлена сенсibilизация к белку коровьего молока. Ребенок был переведен на питание смесью на основе козьего молока, в результате чего отмечалось ухудшение кожного процесса, появились вздутие и боли в животе, запоры, прожилки крови в стуле. В 2 года 6 месяцев переведен на смесь на основе частично гидролизованного молочного белка, клинического улучшения также не отмечалось. При повторном обследовании выявлено расширение спектра сенсibilизации к пищевым аллергенам.

С 3 лет течение АтД носило тяжелый непрерывно-рецидивирующий характер, проводимая наружная противовоспалительная терапия — с временным непродолжительным эффектом.

Одновременно с ухудшением состояния кожного патологического процесса усилились боли в животе, появилась отрыжка, эпизодически возникала рвота, прожилки крови в стуле. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), проведенных в возрасте 3 и 4 лет выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит, эрозивный бульбит, поверхностный антральный гастрит, по поводу чего мальчик наблюдался гастроэнтерологом. Однако отмечалось усиление выраженности симптомов ПА: при употреблении молочных продуктов и яиц — рвота, отрыжка; гречки и риса — удушье; яблок — риноконъюнктивальный синдром. Ребенок неоднократно консультирован диетологом, назначена безмолочная безглютеновая гипоаллергенная диета, проведена коррекция рациона, на фоне чего отмечалась некоторая положительная динамика, а также временное уменьшение болей в животе и нормализация стула, но диета строго не соблюдалась.

С четырех лет стали беспокоить эпизоды малопродуктивного кашля, одышки, приступы затрудненного дыхания на фоне острых респираторных инфекций, физической нагрузки, смены погоды, в период активного пыления деревьев, купирующиеся ингаляциями короткодействующих бронхолитиков и ингаляционных ГКС. В этот же период присоединились проявления риноконъюнктивального синдрома в течение года, с усилением преимущественно весной. Выявлена бытовая и пыльцевая сенсibilизация. Аллергологом был установлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма среднетяжелого течения. Поллиноз: риноконъюнктивальный синдром. Аллергический персистирующий ринит. Атопический дерматит, детская форма, распространенный, тяжелого течения. Множественная пищевая аллергия». Назначена базисная ингаляционная терапия флутиказоном пропионатом — 200 мкг в сутки. Регулярно проводилась наружная и симптоматическая терапия, рекомендовано соблюдение строгой безмолочной и безглютеновой диеты с исключением яиц.

Однако из-за сохраняющихся эпизодов бронхообструкций и еженедельной потребности в короткодействующих бронхолитиках, нарушений проходимости на уровне периферических бронхов и положительной пробы с бронхолитиком, проведена замена базисной

терапии на комбинированный препарат (салметерол + флутиказона пропионат) в дозе 25/250 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки. На этом фоне частота приступов сократилась

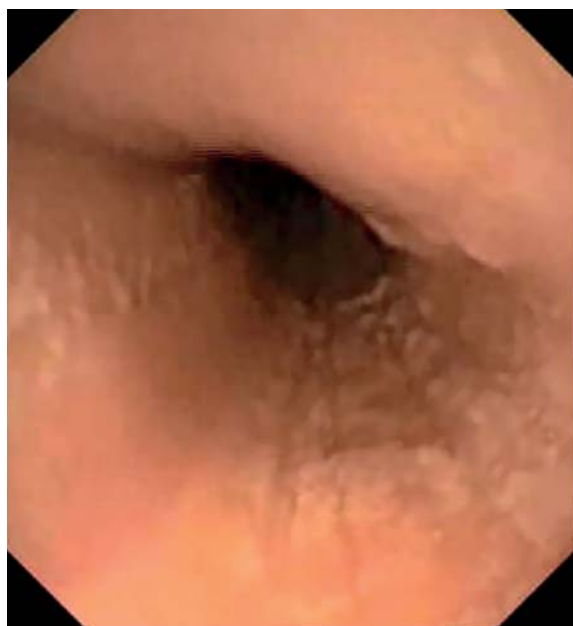


Рис. 1. Слизистая оболочка пищевода с проявлениями эозинофильного эзофагита (до лечения). Слизистая оболочка отёчна с продольной исчерченностью (с углублениями слизистой оболочки), белыми облаковидными налётами, занимающими по площади около 10% слизистой оболочки

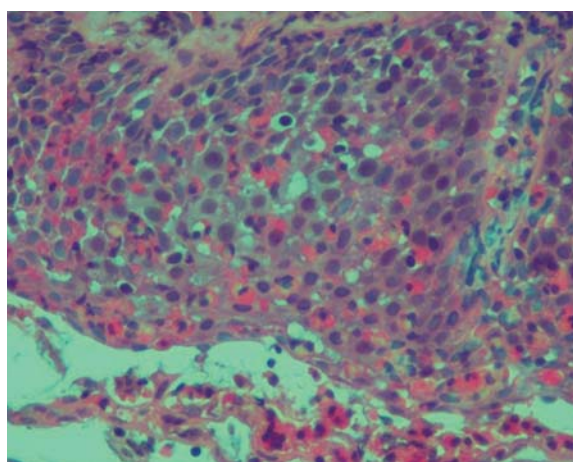


Рис. 2. Гистологический препарат. Пищевод (до лечения). Многослойный плоский неороговевающий эпителий, множественные межэпителиальные эозинофильные гранулоциты. Увеличение объектива $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

до 3–4 раз в месяц. После коррекции базисной терапии (с 5 лет) стали отмечаться эпизоды дисфагии, учащение отрыжки, рвоты, дефицит массы тела, несмотря на соблюдение таргетной диетотерапии.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении общее состояние тяжелое. Масса тела 17,9 кг. Рост 110 см (z-score: WAZ -1,93; HAZ -2,27; BAZ -0,52). Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный островоспалительный характер и локализован на коже головы, лица, туловища и конечностей. Субъективно — интенсивный зуд. Дыхание через нос не затруднено. Аускультативно дыхание с жестким оттенком, равномерно проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. ЧДД — 25 в минуту. ЧСС — 118 уд/мин. Корень языка обложен белым налетом. Стул 1 раз в 2 дня, оформленный, без патологических примесей. Дизурии нет.

При лабораторном обследовании выявлена умеренная эозинофилия: $0,96 \times 10^9/\text{л}$ (14%), выраженное повышение уровня общего IgE — 5285 МЕ/мл.

По результатам УЗИ органов брюшной полости — признаки увеличения желчного пузыря, вторичных изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии, изменений паренхимы печени, мезаденита.

Учитывая сохраняющиеся боли в животе, развитие дисфагии, недостаточного эффекта от проводимой медикаментозной терапии и элиминационной диетотерапии, была проведена диагностическая ЭГДС со взятием биопсии, выявлены эндоскопические признаки ЭоЭ (EREFS — 5 б.) (рис. 1), гистологическая картина соответствует проявлениям ЭоЭ (эозинофилы до 37–50 в поле зрения при увеличении $\times 400$) (рис. 2).



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Атопический дерматит, детская форма, распространенный, тяжелое течение, стадия обострения, осложненный вторичным инфицированием и экзематизацией. Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, частично контролируемая. Поллиноз: сезонная бронхиальная астма, риноконъюнктивальный синдром, подострое течение. Аллергический персистирующий ринит вне обострения. Пищевая аллергия. Эозинофильный эзофагит».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В составе комплексной терапии лечения АтД, БА, назначена терапия ЭоЭ oral viscous budesonide (OVВ): суспензия будесонида + антацидный препарат 2 раза в сутки через 30 минут после еды, эзомепразол 20 мг на ночь, а также продолжено соблюдение безмолочной и безглютеновой диеты с исключением яиц, в питание введена аминокислотная смесь.

Для оценки результатов терапии ЭоЭ через 3 месяца повторно проведена ЭГДС со взятием биопсии. Диагностирован дистальный катаральный эзофагит. Незначительно выраженные эндоскопические признаки ЭоЭ (EREFS — 1–2 б.). Антральный гастрит. Морфологическая картина биоптата соответствует проявлению ЭоЭ с положительной динамикой (эозинофилы до 25–36 в поле зрения при увеличении $\times 400$).

На основании проводимой терапии можно отметить положительную динамику показателей z-score (WAZ -0,43; HAZ -0,32; BAZ -0,37), а также уменьшение болей в животе и нормализация стула, купирование симптомов дисфагии, рвоты.

В связи с тяжестью распространенного кожного патологического процесса, резистентного к проводимому лечению топическими ГКС, местными иммуносупрессорами, наличием сопутствующих аллергических заболеваний, а также отсутствием противопоказаний, ребенку дополнительно назначена терапия генно-инженерным биологическим препаратом дупилумабом, которая инициирована в феврале 2021 г. На фоне проводимой комплексной терапии через 8 месяцев была отмечена выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса, удалось достичь более продолжительных ремиссий АтД, снизилась частота обострений БА, что позволило уменьшить дозу базисной терапии, объем и потребность в симптоматической терапии. Также удалось ввести в рацион молочные продукты и яйца в составе выпечки.



ПРОГНОЗ

Несмотря на прогрессирование развившихся у данного ребенка Th2-ассоциированных заболеваний, отмечается положительная динамика (уменьшение частоты и тяжести обострений АтД и приступов БА, улучшение состояния верхних отделов пищеварительной системы как морфологически, так и клинически) на фоне проводимого комплексного мультидисциплинарного патогенетического терапевтического подхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря пониманию патофизиологии аллергии стало понятно, что атопический марш представляет собой стереотипное прогрессирование состояний, которые имеют общие генетические и экологические предрасполагающие факторы, а также общие иммунологические

признаки воспалительной реакции Th2-типа, которая приводит к образованию специфических IgE, активации гранулоцитов и другим особенностям, таким, как образование слизи и отек. Классически марш начинается с АтД и прогрессирует до IgE-опосредованной ПА, БА и аллергического ринита [6]. Также существуют данные, позволяющие предположить, что ЭоЭ может быть одной из ступеней атопического марша [2]. Описанный патогенетический механизм находит свое подтверждение в частоте выявляемости сопутствующих аллергических заболеваний у пациентов с ЭоЭ. По данным исследования с участием 449 пациентов с ЭоЭ, примерно 3/4 пациентов имели хотя бы одно заболевание (БА, АтД или аллергический ринит), 1/2 — два атопических заболевания, а 1/4 пациентов имели все три варианта подобной патологии [8]. Кроме того, ЭоЭ имеет общие генетические черты со всеми другими проявлениями марша, включая полиморфизм в тимусном стромальном лимфопоэтине (TSLP) и преобразователе сигнала и активаторе транскрипции 6 (STAT6) [9, 10]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что ЭоЭ является поздним проявлением аллергического марша.

В Центре с 2019 по 2022 год зарегистрирован 21 ребенок с эндоскопически и морфологически подтвержденным диагнозом ЭоЭ, 14 (67%) из которых имеют отягощенный аллергологический анамнез.

Приведенный клинический пример педиатрического пациента уникален разнообразием и тяжестью форм проявлений атопического марша, а также выраженной положительной динамикой состояния при комплексном подходе к лечению аллергических заболеваний, включая назначение таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопические заболевания возникают в результате Th2-воспалительного ответа, вызванного широким спектром аллергенов, которые приводят к различным иммунным реакциям, кульминацией которых является выработка иммуноглобулина E. Решающее значение в патогенезе атопического дерматита и других аллергических заболеваний, включая астму, ПА, аллергический ринит, ЭоЭ играют два ключевых цитокина — интерлейкин 4 (ИЛ-4) и 13 (ИЛ-13).

Дупилумаб, моноклональное антитело человека, которое одновременно ингибирует рецепторы ИЛ-4 и ИЛ-13, продемонстрировало значительную клиническую эффективность при АтД и БА [11]. Тот факт, что эти заболевания часто возникают как сопутствующие, реагируя на одну и ту же терапию, подтверждает, что ИЛ-4 и ИЛ-13 играют центральную роль в регулировании патогенеза данных атопических заболеваний. Хотя дупилумаб не одобрен для лечения ЭоЭ, в настоящее время проводится вторая фаза исследования у взрослых, которая показала уменьшение как симптомов дисфагии, так и количества внутриэпителиальных эозинофилов [12].

Данный случай подчеркивает значимость патогенетической терапии, назначенной ребенку с коморбидной атопической патологией.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: a 12-year population-based study. *Dig Liver Dis.* 2019;51:55–62.
2. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Feb;120(2):131–7.

3. Benzecri V, Pravettoni V, Segatto G, Marzano AV, Ferrucci S. Type 2 Inflammation: Atopic Dermatitis, Asthma, and Hypereosinophilia Successfully Treated With Dupilumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Jun 22;31(3):261–263. doi: 10.18176/jiaci.0614
4. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Parisi GF, Salpietro C, Leonardi S, Marseglia GL. Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Paediatr Drugs*. 2019 Aug;21(4): 215–237. doi: 10.1007/s40272-019-00345-7
5. Bawany F, Franco AI, Beck LA. Dupilumab: One therapy to treat multiple atopic diseases. *JAAD Case Rep*. 2020 Sep 9;6(11):1150–1152. doi: 10.1016/j.jdcr.2020.08.036
6. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Feb;120(2):131–7.
7. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1528–1533.
8. Mohammad AA, Wu SZ, Ibrahim O, Bena J, Rizk M, Piliang M, et al. Prevalence of atopic comorbidities in eosinophilic esophagitis: A case-control study of 449 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):559–60.
9. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Ruschendorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015 Nov 6;6:8804.
10. Hirota T, Nakayama T, Sato S, Yanagida N, Matsui T, Sugiura S, et al. Association study of childhood food allergy with GWAS-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1713–1716. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.034
11. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020 Jan;50(1):5–14. PMID: 31505066.
12. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111–122.e10.

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ПОДРОСТКА

О.И. Симонова, А.А. Красюкова, О.В. Кустова, А.А. Пушков

ОБОСНОВАНИЕ

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (CYSTIC FIBROSIS CF, OMIM 219700) — редкое/орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез. Среди орфанных заболеваний МВ считается одним из самых часто встречающихся. Причина — мутации в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР; CFTR — англ., Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [1–3]. Ген МВ находится на длинном плече 7-й хромосомы и отвечает за работу белка на мембранах эпителиальных клеток. Происходит нарушение движения ионов хлора через клеточную мембрану, что приводит к образованию вязкого секрета всех экзокринных желез. Затем нарушается функционирование органов и систем организма, прежде всего — дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта [1]. В дыхательной системе развивается т.н. «порочный круг», когда вязкий секрет «прилипает» к стенкам бронхов, блокирует работу мукоцилиарного транспорта, развивается мукостаз, начинается инфицирование, затем развивается хроническое бактериальное воспаление. В поджелудочной железе и в печени также происходят большие изменения. Вязкий секрет obturates внутренние каналы поджелудочной железы, уменьшая подачу пищеварительных ферментов в кишечник, что приводит к нарушению всасывания основных питательных веществ. Закупорка желчевыводящих путей приводит к развитию болезни печени, ассоциированной с МВ, с исходом в билиарный цирроз [4].

В 50-е годы прошлого столетия такие больные не доживали до 10-тилетнего возраста. Сегодня средняя продолжительность их жизни, например, в России составляет $13,2 \pm 9,8$ лет [3].

Неонатальный скрининг на муковисцидоз в РФ был введен с 2006 года. Считается, что каждый ребенок, родившийся в России после 2006 года, должен проходить неонатальный скрининг. И, казалось бы, проблема ранней диагностики МВ решена. Но, к сожалению, диагноз выставляется по скринингу менее чем в половине случаев. А на прием к педиатру с жалобами приходят дети, которые были рождены еще до внедрения в практику неонатального скрининга. Тогда диагноз МВ ставится по критериям: ДНК диагностика, потовый тест [5].

Современная многофункциональная помощь увеличила ожидаемую продолжительность жизни до 44 лет [1]. Первым фактором, который влияет на продолжительность и качество жизни, является своевременная ранняя диагностика. Именно с этого момента начинается базисная терапия. Понятно, что чем раньше начинается медицинский уход за ребенком с МВ, тем лучше у него прогноз. Сегодня лечение состоит не только из медикаментозной помощи (антибактериальной и муколитической терапии, ферментотерапии, витаминотерапии), но и т.н. немедикаментозной помощи, которая включает в себя: кинезитерапию (специальную дыхательную гимнастику), диетотерапию, психологическую помощь, паллиативную, юридическую [1]. С 2022 года в нашей стране становится доступной патогенетическая терапия муковисцидоза. Зарегистрирован препарат Ивакафтор + Люмакафтор (так называемый Оркамби), но только для пациентов с гомозиготой по самой частой мутации «дельта F 508». Поэтому разработанные к сегодняшнему дню подходы к диагностике и комплексному лечению МВ пока сохраняют свою актуальность.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Впервые в пульмонологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр) поступила девочка 16 лет, с направляющим диагнозом: «Саркоидоз. Хронический бронхит неуточненный». При поступлении — жалобы на длительный влажный кашель.

Из анамнеза жизни известно: ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды в срок самостоятельные. Масса при рождении 3450 г, длина 53 см. Прививки по национальному календарю.

Контакт с туберкулезными больными не установлен, реакция Манту и диаскинтест — отрицательные с 2008 по 2020 г. Аллергоанамнез: наблюдалась у дерматолога и аллерголога с 5 лет по поводу атопического дерматита, пищевой аллергии, угрожаема по развитию бронхиальной астмы (указано в медицинской документации).

Семейный анамнез не отягощен.

Анамнез болезни: рождена до введения неонатального скрининга.

Со слов матери, с 3-х месяцев жизни наблюдались рецидивирующие бронхиты, антибактериальная терапия проводилась всегда с положительным эффектом.

С 6 лет начал беспокоить длительный влажный кашель с мокротой, антибиотики и бронхолитики оказывали кратковременный эффект, кашель все равно сохранялся.

В 14 лет впервые проведена КТ ОГК, на которой выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, увеличение внутригрудных лимфоузлов средостения. Заподозрен саркоидоз. Консультирована фтизиатрами по месту жительства.

После консультации по телемедицине с Центром решено принять ребенка на госпитализацию для уточнения диагноза.

При осмотре обращало на себя внимание высокое физическое развитие девочки: рост 171 см (90–97 перцентиль), гармоничное, вес 62 кг (75–90 перцентиль). Индекс массы тела (ИМТ) — 21.2. Z-scores (WHO AnthroPlus): Рост/возраст = 1.22 ИМТ/возраст = 0,5 (норма от -1 до +1).

Небольшая бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз. Голос «гнусавый». Носовое дыхание значительно затруднено, но отделяемого нет. Одышки в покое нет, но появляется при минимальной физической нагрузке в виде выраженного втяжения яремной ямки. $\text{SatO}_2=99\%$ в покое. Перкуторно отмечается укорочение легочного звука в средних и нижних отделах легких справа. Аускультативно: дыхание в легких жесткое, ослаблено в нижних отделах, больше справа, хрипы не выслушивались, но после кашля и форсированного выдоха можно услышать сухие свистящие хрипы. Кашель влажный, частый, мокрота светло-желтая, отделяется с трудом. Отсутствие симптомов «барабанные палочки» и «часовые стекла». Живот визуально не увеличен, мягкий при пальпации. Печень у края реберной дуги, край при пальпации плотный, гладкий, ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул, со слов девочки, оформленный, ежедневный, без признаков жира, 1 раз в день.

При обследовании: в клиническом анализе крови признаков воспаления не обнаружено. СРБ в норме. В биохимическом анализе крови снижен витамин D до 16 (норма 30–100 нг/мл).

В копрограмме признаки стеатореи, умеренное количество нейтральных жиров. Панкреатическая эластаза-1 кала <50 мкг Э/г, что указывает на тяжелую степень панкреатической недостаточности. По данным спирометрии, функция внешнего дыхания

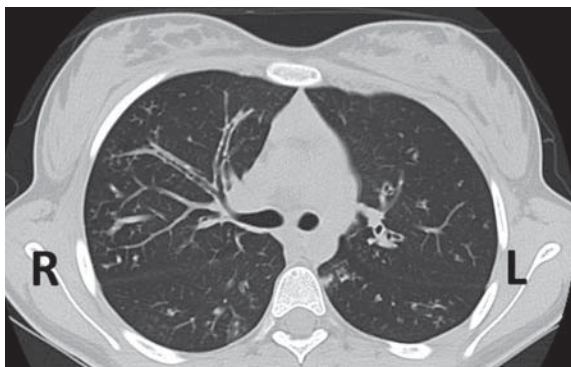


Рис. 1. КТ органов грудной полости.
Двусторонние цилиндрические
бронхоэктазы. Мукостаз

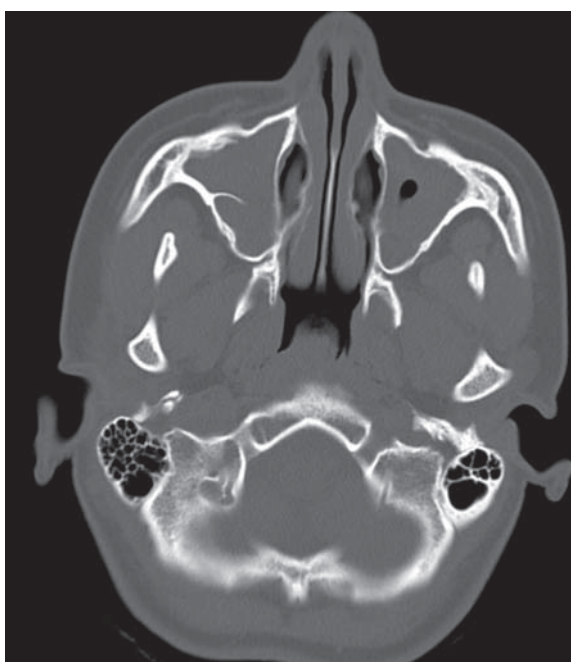


Рис. 2. КТ придаточных пазух носа. Правая
и левая верхнечелюстные пазухи тотально
заполнены мягкотканым субстратом
с ремоделированием медиальных стенок

нарушена по смешанному типу: ФЖЕЛ — 79%, ОФВ₁ — 70%. По КТ ОГК с захватом органов брюшной полости: признаки хронического бронхита, двусторонние цилиндрические бронхоэктазы (рис. 1), с перибронхиальной инфильтрацией, мукостаз, ткань поджелудочной железы негомогенна вследствие фиброза.

По КТ томографии придаточных пазух носа: хронический риносинусит с ремоделированием медиальных стенок верхнечелюстных пазух (рис. 2).

Выявлен слабый фиброз печени по данным фиброэластографии (F1 по шкале METAVIR). По микробиологическому посеву мокроты: рост *P. aeruginosa*, в связи с чем назначена антибактериальная противосинегнойная терапия.

Потовый тест на аппарате Нанодакт проведен дважды: оба результата положительные (электролиты = 112 и 108 ммоль/л).

Суммируя все данные, выставлен впервые клинический диагноз: «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит, обострение по пневмоническому типу. Двусторонние цилиндрические бронхоэктазы. Мукостаз. Дыхательная недостаточность 1 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Фиброз печени (F1 по шкале METAVIR). Хронический полипозный риносинусит». Диагноз в дальнейшем был подтвержден молекулярно-генетическим анализом. Выявлено два патогенных варианта в гене *CFTR* (F508del/2184insA), относящихся к мутациям II и I классов.

Назначена базисная терапия: ингаляции

Дорназой альфа по 2,5 мг/2,5 мл, добавлена ферментозаместительная терапия панкреатином 10 000 Ед до 5 капсул в сутки, назначена урсодезоксихолевая кислота из расчета 20 мг/кг/сут и витаминотерапия. Рекомендовано проведение кинезитерапии, ЛФК, дыхательной гимнастики, массажа грудной клетки, использование пневмовибрационной системы жилета «The Vest». С девочкой и мамой работал клинический психолог, получено следующее заключение: нестабильное психологическое состояние с тенденцией к возбуждению у демонстративно впечатлительной девушки со склонностью к отрицанию проблем в ситуации адаптации к болезни, особенности детско-родительских отношений.

Пациентка была выписана домой под наблюдение специалистов по муковисцидозу по месту жительства.



ПРОГНОЗ

Прогноз данного заболевания умеренно неблагоприятный и зависит от своевременной ранней диагностики. Необходимо минимизировать риск осложнений. Но с развитием таргетной терапии качество и продолжительность жизни пациента увеличилось. В данном клиническом случае генотип подходит для применения препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор (т.н. Трикафта).

Особенности данного клинического случая: диагноз «Муковисцидоз» был поставлен подростку в возрасте 16 лет, что довольно поздно, хотя клиника с респираторными проявлениями заболевания отмечалась с раннего возраста. Проблема была в том, что течение данного заболевания было не тяжелым, и ребенку с длительным кашлем неправильно интерпретировали данные КТ ОГК. Не был проведен потовый тест, который является «золотым стандартом» в диагностике муковисцидоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Муковисцидоз — это одно из самых часто встречающихся орфанных заболеваний. Он имеет множество «клинических масок» и пациент долгое время может наблюдаться с другими диагнозами. Чем раньше ставится диагноз: «Муковисцидоз», тем более благоприятно под контролем протекает заболевание. Патогенетическая (таргетная) терапия дает сегодня возможность пациенту полностью поддерживать функции жизнеобеспечения и психосоциальный статус.

Основными диагностическими критериями на сегодня являются:

- гипертрипсиногемия по неонатальному скринингу;
- положительный потовый тест (по методу Гибсона-Кука, аппаратом Нанодакт или Макродакт);
- выявленные две мутации в гене *CFTR*.

Дополнительные диагностические критерии:

- хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, которой может не быть;
- рецидивирующие бронхиты, бронхолиты, повторные и с затяжным течением пневмонии, особенно с высевом *P. aeruginosa*;
- двусторонние бронхоэктазы по данным КТ;
- фиброз или цирроз печени;
- хронический синусит, полипы носа;
- меконеальный илеус и его эквиваленты;
- синдром нарушенного кишечного всасывания;
- нарушение роста и развития, задержка полового развития.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- синдром Швахмана-Даймонда;
- туберкулезная инфекция;
- иммунодефицитное состояние;
- первичная цилиарная дискинезия и др.

При муковисцидозе практически всегда потовые пробы будут положительными. Исключением могут быть больные, в генотипе которых имеются мягкие мутации. Панкреатическая эластаза-1 кала (фекальная эластаза) при муковисцидозе может быть в пределах нормальных значений, если он протекает с сохранением экзокринной функции поджелудочной железы при определенном генотипе. Как правило, показатели панкреатической эластазы-1 кала у больных снижены, иногда до нулевых значений. Это характерный признак муковисцидоза. Признаки хронического бронхита и пансинусита, часто с полипозными разрастаниями, в той или иной степени всегда присутствуют при муковисцидозе.

Лечение имеет базисный и комплексный подход:

- кинезитерапия: дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, спортивная активность;
- ежедневные ингаляции с дорназой альфа;
- заместительная ферментотерапия панкреатином в форме мини-микросфер без метакриловой кислоты (начальная доза панкреатина от 2000 МЕ по липазе /кг/сут);
- урсодезоксихолевая кислота (из расчета 20–30 мг/кг/сут);
- жирорастворимые витамины (А, Е, К, D);
- антибактериальная терапия либо при обострении бронхолегочной патологии, либо при хронической синегнойной инфекции;
- таргетная терапия, при которой восстанавливается функция белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, ее назначение зависит от генотипа больного МВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ребенок с данной патологией должен наблюдаться у специалиста по муковисцидозу, педиатра, пульмонолога, гастроэнтеролога, оториноларинголога, эндокринолога.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муковисцидоз. Издание 2-е., переработанное и дополненное / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021. 680 с.
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2-й выпуск). Москва, 2019. Доступно: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. / Под редакцией Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, И.К. Ашеровой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021. 68 с.
4. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis.* 2014;46:865e74.
5. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Взрослые, дети. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество. 2021–2023. ID: 372. 180 с.

АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Е.А. Рославцева, Е.А. Кулебина, А.О. Анущенко, О.В. Глоба, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева

ОБОСНОВАНИЕ

Абеталипопротеинемия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное биаллельной патогенной мутацией в гене *MTTP*, кодирующем синтез микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТТР). Синонимы: синдром Бассена-Корнцвейга, болезнь дефицита микросомального белка, (переносчика триглицеридов), дефицит липопротеинов низкой плотности, дефицит МТТР, синдром дефицита беталипопротеина.

Дефицит МТТР нарушает сборку липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, в кишечнике и печени, что приводит к мальабсорбции жира и жирорастворимых витаминов и тяжелой гипополипдемии.

Всего в литературе описано немногим более 100 пациентов; частота встречаемости 1:1 000 000.

У пациентов с абеталипопротеинемией, начиная с младенческого возраста, наблюдаются полифекалия, стеаторея, рвота, вздутие живота, задержка развития.

Характерны очень низкие уровни триглицеридов, холестерина, фосфолипидов в плазме. Диагностические критерии: липопротеины низкой плотности (LDL-C) <15 mg/dL и аполипопротеин В <15 mg/dL.

Дефицит жирорастворимых витаминов приводит к развитию спектра следующих симптомов:

- гематологических — акантоцитоз эритроцитов, анемия, кровоточивость;
- нервно-мышечных — спинномозжечковая атаксия, периферическая нейропатия, миопатии;
- офтальмологических — пигментный ретинит [1–3].

Клиническая картина абеталипопротеинемии

Акантоцитоз эритроцитов (рис. 1), описанный с 1950 г. Бассеном и Корнцвейгом, может являться «скринингом», наводящим врача на мысль о диагнозе. Автоматический анализатор не дает сведений о наличии акантоцитов; при подозрении на абеталипопротеинемию необходимо запрашивать лабораторию о микроскопическом исследовании мазка крови.

При акантоцитозе развивается анемия со всеми сопутствующими симптомами: бледность, слабость, сонливость, утомляемость, головные боли, раздражительность. Нарушения свертывания крови из-за дефицита витамина К приводят к кровотечениям, в т.ч., жизнеугрожающим, из желудочно-кишечного тракта. Могут развиваться: жировой гепатоз, реже — фиброз и цирроз печени. Между 2 и 20 годами развиваются неврологические осложнения: прогрессивная потеря способности координировать произвольные движения, (мозжечковая атаксия,

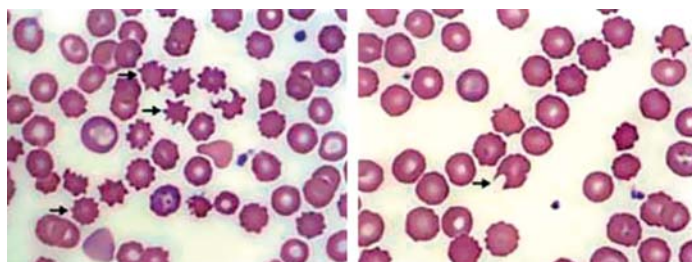


Рис. 1. Акантоцитоз эритроцитов



Рис. 2. Синдром «конской стопы»

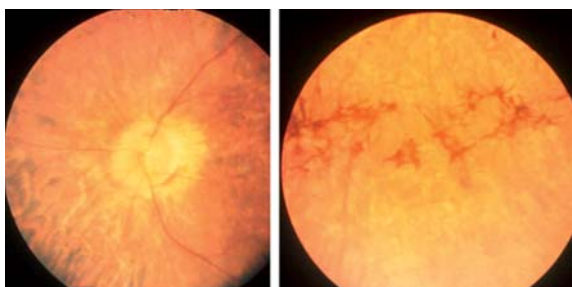


Рис. 3. Пигментный ретинит



Рис. 4. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки — симптом «gelee blanche»

дисметрия), потеря глубоких сухожильных рефлексов, нарушение речи (дизартрия), тремор, моторные тики, мышечная слабость.

Со стороны периферической нервной системы наблюдаются: мышечная слабость в руках и ногах, парестезии, жжение или онемение конечностей.

Умственное развитие детей, как правило, нормальное, однако описаны случаи задержки.

Могут наблюдаться скелетные аномалии: лордоз, кифосколиоз, невропатия малоберцового нерва или синдром «конской стопы» (рис. 2), косолапость. В результате пациенты могут утратить способность к самостоятельному стоянию/ходьбе.

С возрастом (обычно к 10 годам) у некоторых пациентов развивается пигментный ретинит (рис. 3), связанный с дефицитом витаминов А и Е, который проявляется в сужении поля зрения, потере цветового зрения, ночной («куриной») слепоте, снижении остроты зрения, и без лечения приводит к полной слепоте на 4-м десятилетии жизни.

Реже наблюдаются нистагм, птоз, страбизм, анизокория, офтальмоплегия. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта характеризуется как «снежный налет» или «gelee blanche», «белое желе» на поверхности слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки (рис. 4).

Гистологическое исследование показывает инфильтрацию апикальной части нормальных по высоте ворсинок жировыми каплями (рис. 5, А, Б) [4].

При отсутствии лечения болезнь приводит к инвалидности и даже к смерти к третьему десятилетию жизни из-за серьезных осложнений: слепоты, нейромиопатии, дыхательной недостаточности.

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России за последние 10 лет абетаалипопротеинемия диагностирована у 4-х детей в возрасте от 9 мес до 14 лет.

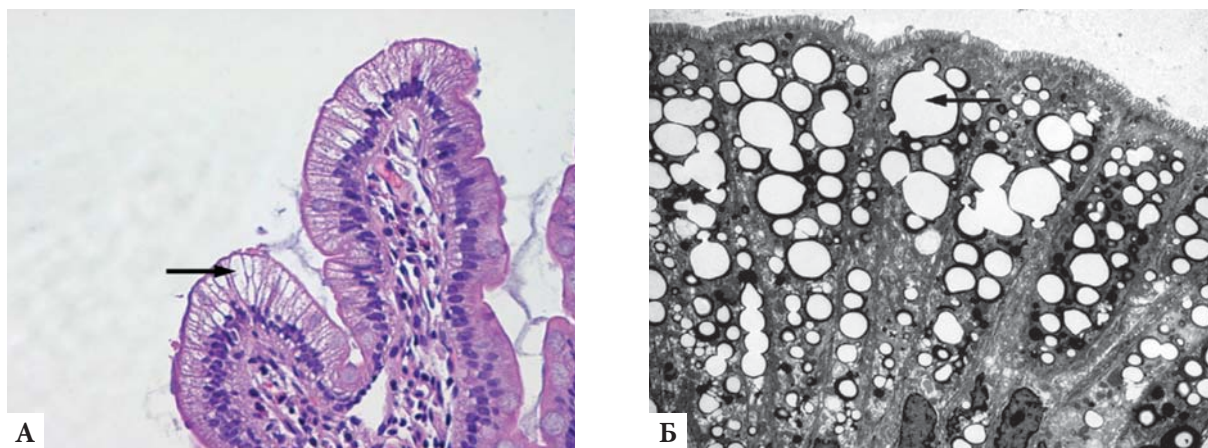


Рис. 5. Гистологические препараты слизистой оболочки тонкой кишки: инфильтрация жировыми каплями

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Возраст на момент поступления 5 лет 1 мес.

Жалобы: задержка психоречевого и физического развития, снижение мышечного тонуса, быстрая утомляемость при физических нагрузках, плаксивость, негативизм, нарушение дневного и ночного сна, изменения коагулограммы, эпизоды кровотечений в анамнезе, увеличение размеров живота, нарушение сумеречного зрения, эпизоды рвоты с запахом ацетона; кожные высыпания, пищевая аллергия.

Анамнез жизни: родители русские, брак неродственный. У матери аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. Мальчик от 1-й беременности, протекавшей физиологически, 1-х срочных родов кесаревым сечением. Масса тела при рождении 3770 г, рост 53 см, оценка по шкале APGAR 9/10 баллов.

Анамнез болезни: на грудном вскармливании с рождения. За первый месяц в весе не прибавил, далее прибавлял недостаточно (по 200 г в месяц). С возраста 1 мес наблюдались кожные высыпания, по месту жительства выставлен диагноз «Атопический дерматит, функциональные нарушения пищеварения, вторичные нарушения паренхимы печени, гипотрофия 1 ст.». Психомоторное развитие с задержкой: сам переворачивается, сидит с 1 года, стоит с 1 г 9 мес, ходит с 2,5 лет. Фразовая речь с 2,7 лет.

Наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом: «Перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) — гипоксически-ишемическое + цитомегаловирусная внутриутробная инфекция, умеренная смешанная гидроцефалия, смешанный тетрапарез». Неоднократно получал курсы ноотропов без эффекта.

В 1 год консультирован генетиком, кариотип 46 XY, проведена энзимодиагностика, исключены болезнь Помпе, Гоше, Нимана-Пика А и Б, мукополисахаридоз (МПС) 1-го типа. Тандемная масс-спектрометрия крови: уровень аминокислот, органических кислот и ацилкарнитинов в норме.

В 3 года была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. Признаков объемных образований, атрофических изменений гемисфер не выявлено.

В 3,5 года возникла повторная рвота с примесью крови, геморрагическая сыпь на лице, кровоточивость из мест инъекций. Госпитализирован по месту жительства, выявлен положительный ДНК цитомегаловируса в крови и в моче (ПЦР), диагноз «Цитомегаловирусная инфекция приобретенная. Гепатит, тяжелая форма, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание — ДВС-синдром», проводилось симптоматическое лечение.

В этом же возрасте отмечено ухудшение сумеречного зрения.

В 4 года: повторная рвота, боли в животе, снижение аппетита, гипертермия. При обследовании в инфекционном отделении по месту жительства выявлены коагулопатия, повышение трансаминаз. Проводилось переливание свежезамороженной плазмы. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия, которая выявила кандидозный эзофагит, поверхностный антральный гастрит и дуоденит; однако биопсия слизистой оболочки тонкой кишки взята не была. На КТ органов брюшной полости зафиксированы признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени.

Мальчик поступил в отделение психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с направляющим диагнозом: «Перинатальное поражение ЦНС, внутренняя ассиметричная гидроцефалия, начальная резидуальная стадия. Судорожный синдром в анамнезе. Умеренные нарушения статодинамических функций. Болезнь накопления липидов неуточненная. Субклинический гипотиреоз».

При обследовании: утренняя и ночная гипогликемия — 1,17–1,9 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 52-115-173/217 ед, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 72-163-131/242 ед, холестерин 0,96 мм/л, липопротеины высокой плотности 0,48-0,77-0,89 ммоль/л, мм/л, апоЛП1 0,52 ммоль/л, вит. Е 0,0001 мг/дл (0,8–1,5 мг/дл).

Эластография печени: фиброз (F2 по Metavir), уровень стеатоза S3.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Миопатический, атактический синдром. К-зависимая коагулопатия, умеренный фиброз печени. Абеталипипропротеинемия».

Ребенок переведен в отделение гастроэнтерологии с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении в отделение гастроэнтерологии вес ребенка составил 17 кг, рост — 101 см.

Z-scores вес/возраст = -0,72 (норма), рост/возраст = -2,1 (задержка роста), индекс массы тела/возраст = +1,01 (норма). Индивидуальные особенности: широкая переносица, диспластичные ушные раковины, широкие межзубные промежутки.

Живот увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень увеличена (+4 см из-под реберной дуги). Походка с элементами миопатической/атактической, быстро устает, ходьба на носочках/пяточках затруднена, моторная неловкость. Сухожильные рефлексы сохранены, патологических рефлексов нет. Понимание речи не нарушено, экспрессивная речь по возрасту, звукопроизношение нарушено. Зрение снижено.

При обследовании: гемоглобин 109 г/л; акантоцитоз.

Биохимический анализ крови (указаны только измененные по сравнению с нормами значения): АСТ — 63,04 ед/л (<42), аланинаминотрансфераза — 31,48 ед/л (<40), глюкоза — 3,1 ммоль/л (3,3–5,5), лактатдегидрогеназа — 332 ед/л (91–295), креатинкиназа — 237,32 ед/л (25–194), TG-B — 0,05 ммоль/л (0,34–1,6), холестерин — 0,9 ммоль/л (3,1–5,2), липопротеины высокой плотности — 0,59 ммоль/л (0,78–1,68), липопротеины низкой плотности — 0,37 мм/л (1,55–3,63), аммиак — 52,6 мкмоль/л (11–35).

УЗИ органов брюшной полости — гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени по типу жирового гепатоза, вторичные изменения поджелудочной железы.

Фиброэластография — F1 по Metavir.

КТ органов брюшной полости — гепатомегалия, диффузное снижение плотности паренхимы печени.

Коагулограмма: гипокоагуляция, в связи с чем эзофагогастродуоденоскопия с биопсией не выполнена.

Осмотр офтальмолога: пигментный ретинит.

Молекулярно-генетическое исследование: исследованы экзоны 03 и 11 гена *MTTP*. В экзоне 03 выявлен нуклеотидный вариант *c.175delA* в гетерозиготном состоянии. В интроне 17 выявлен нуклеотидный вариант *c2342+1del* в гетерозиготном состоянии, ранее не описанный.

Таким образом, диагноз: «Абеталипопротеинемия» у ребенка был подтвержден.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Дети с абеталипопротеинемией нуждаются в ведении мультидисциплинарной командой: невролог, гастроэнтеролог/гепатолог, офтальмолог, нутрициолог. Каждые 6–12 мес рекомендуется проводить неврологическое и офтальмологическое обследование, определение трансаминаз и альбумина, уровня жирорастворимых витаминов, УЗИ печени и сердца.

Основу лечения составляет диетотерапия. Рекомендуется специальная низкожировая диета, которая, прежде всего, устраняет гастроэнтерологические симптомы.

Младенцам рекомендуются специализированные молочные смеси с низким содержанием жира (1,8–2 г на 100 мл), с максимальным исключением насыщенных длинноцепочечных жиров и с заменой до 80% жиров среднецепочечными триглицеридами (СЦТ): «Хумана-ЛП+СЦТ», (Хумана, Германия), «Моноген», (Нутриция, Нидерланды, зарегистрирован в РФ в 2021 г.), Lipano (dr Schaer, Италия, зарегистрирован в РФ в 2021 г.)

Для обеспечения нормального роста и развития дополнительно вводят специализированные продукты СЦТ (эмульсия Liquigen Nutricia, масла Kanso/Ceres Comida /dr. Schaer), т.к. СЦТ транспортируются без участия апоВ-липопротеинов.

Назначение высоких доз жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) предотвращает или лечит большинство симптомов абеталипопротеинемии. Витамины А и Е предотвращают неврологические симптомы и ретинопатию, витамин D — нарушение роста костей, К — коагулопатию. Дозы витаминов многократно превышают физиологические и подбираются под контролем их содержания в крови.

Рекомендуемые дозы витамина Е — 100–300 МЕ/кг×сут, А — 100–400 МЕ/кг×сут, D — 800–1200 МЕ/сут, К — 5–35 мг/нед.

Оптимально использование водорастворимых форм жирорастворимых витаминов AquADEKs, DEKAs, Токоферсолан (Vedrop, вит. Е) или в СЦТ-капсулах (Cystisorb) — не зарегистрированы в РФ.

Семьям детей с абетаалипопротеинемией рекомендуется генетическое консультирование. Пациенту было рекомендовано:

- строгое соблюдение низкожировой диеты + 20 мл масла СЦТ;
- сырой кукурузный крахмал по 10 г на ночь с целью профилактики гипогликемии; токоферсолан 60 мг/кг×сут (340 мг × 3 раза в день) — препарат Vedrop;
- ретинола ацетат 5000 МЕ через день;
- витамин D в водорастворимой форме 1000 МЕ летом, 2000 МЕ — осенью-зимой-весной;
- витамин К по 15 мг через день;
- урсодезоксихолевая кислота по 250 мг длительно.

Контроль гликемии глюкометром натошак; контроль содержания жирорастворимых витаминов (Е, А, D) 1 раз в 3–6 мес.

Контроль печеночных проб, липидограммы, коагулограммы, общий анализ крови 1 раз в 3 мес.

Повторная госпитализация в 2022 г.



ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания зависит от ранней диагностики и начала лечения, что предотвращает формирование необратимых неврологических и офтальмологических изменений; известны случаи долгожительства до 80 лет. Однако это лечение не может заместить утраченную функцию белка МТТР, поэтому в настоящее время разрабатывается патогенетическая терапия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Абетаалипопротеинемия встречается крайне редко, поэтому заподозрить это заболевание может помочь оценка синдромального состояния ребенка: гастроэнтерологических, гематологических, неврологических симптомов, а также наличие информации о нем у врачей: педиатров, гастроэнтерологов, неврологов.

В качестве «скрининга» может применяться микроскопическое исследование мазка крови — обнаружение акантоцитоза эритроцитов.

Дифференциальный диагноз абетаалипопротеинемии следует проводить у младенцев и детей раннего возраста с синдромами мальабсорбции с полифекалией и стеатореей (муковисцидоз, синдром Швахмана, дефицит лизосомной кислой липазы) [1].

Семейная гипобетаалипопротеинемия — редкое аутосомно-доминантное заболевание с большой вариабельностью клинических проявлений, которые в тяжелых случаях не отличаются от абетаалипопротеинемии (стеаторея, атаксия, пигментный ретинит, нейроропатии, акантоцитоз). Гипобетаалипопротеинемия вызвана мутацией в генах *APOB*, *PCSK9* и *ANGPTL3*. Лечение проводится так же, как абетаалипопротеинемии [5].

Болезнь накопления хиломикрон (Chylomicron retention disease, CMRD) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное биаллельной мутацией в гене *SAR1B*, кодирующем белок *SAR1B* ответственный за секрецию хиломикрон. Клиника: стеаторея, рвота, задержка развития. В отличие от абетаалипопротеинемии и гипобетаалипопротеине-

мии, уровни холестерина LDL, HDL снижены более, чем на 50%, но уровень триглицеридов нормальный [6].

У подростков, начиная с 10–15 лет, в спектр дифференциальной диагностики включают атаксию Фридрейха (FRDA) и атаксию с дефицитом витамина E (AVED) — аутосомно-рецессивные нейродегенеративные заболевания, с похожей клиникой атаксии, полинейропатии, миопатии, кардиомиопатии, изменений стопы («конская стопа»), сколиоза, глазных изменений [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ребенок до 5 лет наблюдался с диагнозом: «Перинатальное поражение ЦНС» при том, что физиологическое течение беременности и баллы 9/10 по шкале APGAR отрицают ишемическое поражение головного мозга.

При гастроскопии, проведенной по месту жительства, не были взяты биоптаты слизистой оболочки тонкой кишки, хотя гистологическое исследование могло бы способствовать ранней диагностике.

Подтвердить диагноз абеталипопротеинемии могут специфические изменения в обычном биохимическом анализе крови: крайне низкие уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности и более специфические, соответственно, менее доступные для общей практики показатели: уровень аполипопротеина В и витамина E. Весьма информативна также гастроскопия с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки, однако в нашем случае мы отказались от ее проведения ввиду гипокоагуляции.

Молекулярно-генетическое исследование, благодаря которому были обнаружены биаллельные мутации гена *MTTP* — полностью подтвердило диагноз абеталипопротеинемии у нашего пациента.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, Ogura M, Ishibashi S, Okazaki S, Hirayama S, Hori M, Matsuki K, Yokoyama S, Harada-Shiba M. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021. Oct 1.28(10):1009–1019. Available from: <http://doi: 10.5551/jat.RV17056>
2. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. *GeneReviews*. 2018. Oct 15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532447>
3. Abetalipoproteinemia. *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/abetalipoproteinemia/>
4. Zamel R, Khan, Pollex RL, et al. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 3, 19. 2008. Available from: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-19>
5. Abetalipoproteinemia. *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2876/familial-hypobetalipoproteinemia>
6. Abetalipoproteinemia. *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/9683/chylomicron-retention-disease>

ЯТРОГЕННЫЙ ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫЙ СВИЩ У ПАЦИЕНТА, ДЛИТЕЛЬНО НАХОДЯЩЕГОСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

С.И. Апросимова, И.В. Киргизов, А.Е. Александров

ОБОСНОВАНИЕ

Ятрогенный трахеопищеводный свищ у пациентов, длительно находящихся на ИВЛ, является достаточно редким осложнением и встречается в среднем у 0,5–5% пациентов длительно находящихся на ИВЛ. Еще в 1969 году Соорер и Grillo установили, что причиной возникновения является ишемия стенки трахеи, вызванная давлением на нее манжетки трахеостомической (или эндотрахеальной) трубки. Они показали, что некроз слизистой трахеи может развиваться даже через 2 часа. Причина возникновения данного осложнения в основном заключается в эрозии мембранозной части трахеи [1–4, 8, 9]. Присоединение инфекции в зоне некроза приводит к формированию гнойно-некротического трахеита, а последующий некролиз стенки трахеи и пищевода — к формированию свища [1, 4, 5]. Длительность интубации напрямую влияет на формирование данного осложнения. Важным моментом является и то, из каких материалов сделаны эндотрахеальные трубки и назогастральные зонды, так как при использовании жесткого назогострального зонда между ним и манжетой эндотрахеальной или трахеостомической трубки возникает узкая зона ишемии и некроза, при пропрессировании которых происходит формирование патологического соустья [3, 4, 6, 7].

В литературе в основном встречаются данные о таких осложнениях у взрослых, что делает данный клинический пример актуальным для детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Пациент Ч., 3 года.

Из анамнеза известно, что за 2 месяца до перевода в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России ребенок был госпитализирован в многопрофильный детский городской стационар по месту жительства с подозрением на двустороннюю пневмонию. Через 4 дня появились признаки деструкции легочной ткани, в связи с чем ребенка перевели в областную детскую больницу, где он получал дальнейшее лечение. При контрольном обследовании через 2 дня был установлен диагноз: «Пневноцистная двухсторонняя пневмония». Несмотря на проводимую терапию в динамике отмечалось ухудшение состояния, и на 7 сутки госпитализации ребенок был переведен в отделение реанимации на ИВЛ. На 14-е сутки госпитализации при кормлении через зонд зафиксировано отхождение смеси и слюны по интубационной трубке. Проведено рентгеноконтрастное исследование (с водоразство-

римым контрастом), установлен диагноз: «Трахеопищеводный свищ на уровне Th1-Th2». На 17-е сутки госпитализации проведена фиброэзофагоскопия, по передней поверхности пищевода определялся округлый дефект около 1 см в диаметре на расстоянии 14 см от резцов. При проведении трахеоскопии в мембранозной части трахеи на расстоянии 4–5 см от бифуркации определялся такой же дефект, что и в пищеводе. На 23-и сутки госпитализации в течение 5 минут пациенту проводили реанимационные мероприятия, в связи с остановкой сердечной деятельности. Результат положительный.

Пациента консультировали специалисты Федерального центра по стабилизации гемодинамических нарушений. Учитывая тяжесть состояния пациента, рекомендовано консервативное лечение и наложение гастростомы с проведением антирефлюксной операции по Ниссену. Гастростомия была проведена на 25-е сутки. Операция по Ниссену в связи с тяжелым состоянием ребенка (нестабильность респираторных и гемодинамических показателей) не выполнена. Проводилось частичное парентеральное и энтеральное питание через гастростому 10 мл/час.

Через 2 месяца от начала заболевания ребенок был переведен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При поступлении состояние ребенка крайне тяжелое. Он находился на вспомогательной вентиляции легких в состоянии медикаментозной седации и был госпитализирован в отделение реанимации.



ПЕРВИЧНЫЙ ОСМОТР

Состояние ребенка крайне тяжелое. Положение на спине. Уровень сознания — медикаментозная седация (ГОМК, эсмерон). Зрачки узкие, фотореакция сохранена. Отмечаются периодические спонтанные движения в верхних конечностях. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, умеренной влажности, теплые. Тургор тканей снижен. Субфебрильно лихорадит до 37,2–37,5°C. Дыхание аппаратом Maquet Servo-S, через оральную интубационную трубку, в режиме АС с контролем по давлению.

Аускультативно дыхание проводится с обеих сторон, над всеми полями легких выслушиваются разнокалиберные хрипы, влажные. При санации мокроты отмечается слизистогнойное отделяемое, в небольшом количестве. Тоны сердца приглушены, аускультативно патологические шумы не выслушиваются. Артериальное давление 120–130/70–90 мм рт.ст., ЧСС 120–130 в минуту. Перистальтика вялая. При поступлении стула не было. Мочеиспускание по уретральному катетеру, диурез достаточный. Через гастростому был установлен зонд в двенадцатиперстную кишку (по месту прошлой госпитализации).

Выполнены лабораторные исследования:

Общий анализ крови: гемоглобин — 113 г/л, эритроциты — $3,94 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 33,9%, лейкоциты — $14,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты — $2,05 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 523×10^9 /л.

Кислотно-щелочное состояние: водородный показатель — 7,318, PCO_2 — 37,7 мм рт.ст., PO_2 — 59,8 мм рт.ст., функциональное насыщение кислородом — 86,1%, ионы калия — 5,3 ммоль/л, ионы натрия — 141,0 ммоль/л, ионы кальция — 1,36 ммоль/л., ионы хлора — 112,0 ммоль/л, глюкоза — 8,2 ммоль/л, лактат — 2,3 ммоль/л.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 14 ед/л, АСТ — 22 ед/л, альбумин — 29 г/л, белок общий — 66 г/л, билирубин общий — 5,9 мкмоль/л, билирубин прямой — 1,2 мкмоль/л, глюкоза — 7,03 ммоль/л, креатинин — 18 мкмоль/л, мочевины — 2,2 ммоль/л, амилаза панкреатическая — 17,0 ед/л, мочевая кислота — 184 мкмоль/л, триглицериды — 1,47 ммоль/л, холестерин общий — 3,49 ммоль/л, фосфор неорганиче-

ский — 2,5 ммоль/л, железо — 9,5 мкмоль/л, иммуноглобулин G — 10,01 г/л, иммуноглобулины M — 1,87 г/л, иммуноглобулин A — 1,33 г/л, С-реактивный белок — 17,16 мг/л, ферритин — 170,73 нг/мл, прокальцитонин — 1,02 нг/мл.

Рептилазное время — 17,50 сек.

Инструментальные методы диагностики:

УЗИ органов брюшной полости и мочевыделительной системы: патологических изменений со стороны органов брюшной полости и мочевыделительной системы не выявлено.

Рентген ОГК: в обоих легочных полях отмечается неравномерная пневматизация, в верхней доле правого легкого — участок пониженной воздушности;

Эзофагогастродуоденоскопия: сужение пищевода на границе верхней и средней трети за счет дефекта овальной формы по передней стенке пищевода и мембранозной части трахеи размером 1,5 до 2 см. Грануляционный эзофагит. Гастродуоденит. Носитель гастростомы. Примечание: на уровне верхней трети и средней трети пищевод сужен и деформирован за счет дефекта по передней стенке пищевода и мембранозной части трахеи размером от 1,5 до 2 см. В просвете дефекта видна корина, правый и левый главные бронхи, а также конец интубационной трубки. В просвете главных бронхов незначительное количество светлой слизи, слизистая оболочка не изменена. Напротив дефекта — единичные грануляции слизистой пищевода.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая анамнез заболевания и данные проведенного обследования, ребенку был выставлен диагноз: «Трахеопищеводный свищ (ятрогенный)».

Сопутствующий диагноз: «Правосторонняя верхнедолевая пневмония. Эзофагит. Гастродуоденит. Носитель гастростомы. Туберозный склероз Бурневилля Прингла. Симптоматическая генерализованная эпилепсия (синдром Веста). Гиганто-клеточная астроцитомы справа. Задержка психомоторного развития. Синдром гипервозбудимости».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

После госпитализации проведено общеклиническое обследование и консультация профильных специалистов, выполнены бактериологические исследования. С целью определения тактики ведения пациента при госпитализации выполнены эзофагоскопия и бронхоскопия. На основании полученных данных отмечено увеличение размеров дефекта стенки трахеи и пищевода (рис. 1), свидетельствующие о прогрессировании заболевания. После проведенного консилиума принято решение о проведении хирургического лечения.

Ребенку выполнено хирургическое лечение, операционный доступ определен в объеме правосторонней торакотомии. С целью поддержки функции органов дыхания использовался метод высокочастотной ИВЛ. Учитывая величину дефекта (интраоперационно до 4 см), выраженный воспалительный и инфильтративный процесс стенки пищевода в области дефекта, проведение пластики пищевода местными тканями не представлялось возможным. В связи с этим была выполнена резекция пищевода с формированием эзофагостомы (рис. 2).

При ревизии трахеи определялся дефект длиной до 1,5 см и шириной до 0,8 см. Было принято решение выполнить пластику местными тканями. Края дефекта деликатно иссечены, адаптированы для формирования сводящих швов, тем самым дефект был устранен (рис. 3). Грудная полость дренирована. Операционная рана послойно ушита.

В послеоперационном периоде в течение 5 дней ребенок находился на принудительной ИВЛ, с последующим переходом на самостоятельное дыхание к 7-м суткам.

Через 2 недели после операции ребенку выполнена контрольная бронхоскопия. В области послеоперационного шва определялось углубление до 2 мм, эндобронхит.

Ребенок был выписан под наблюдение специалистов по месту жительства на 21-е сутки госпитализации с рекомендациями по реабилитационному и восстановительному лечению.

Через 3 месяца после первого этапа хирургического лечения ребенок госпитализирован повторно с целью проведения этапного хирургического лечения. Ребенку была выполнена заградительная колоэзофагопластика с формированием антирефлюксного механизма.

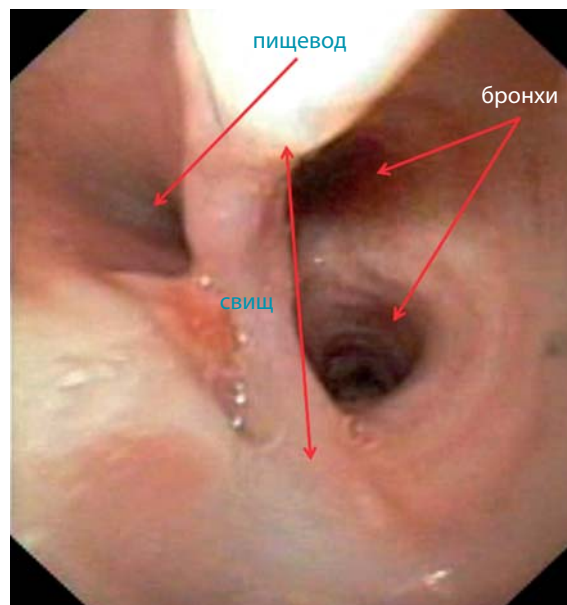


Рис. 1. Вид просвета пищевода при эзофагогастродуоденоскопии пациента Ч. при госпитализации

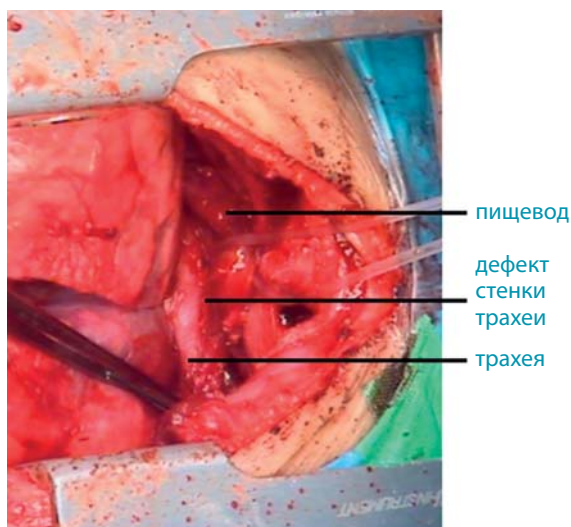


Рис. 2. Интраоперационный вид (торакотомия справа) трахеи и пищевода

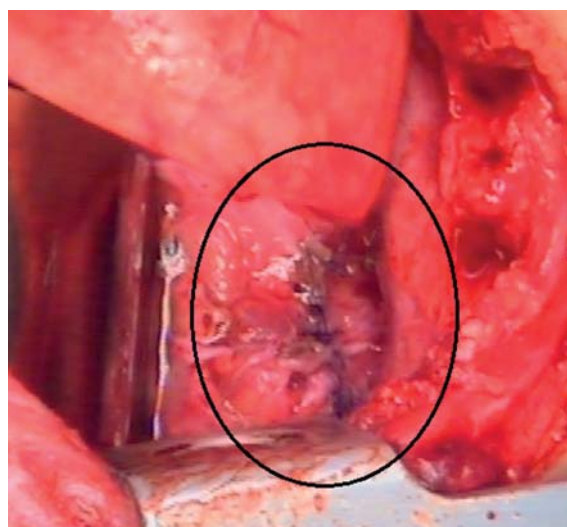


Рис. 3. Интраоперационный вид — пластика трахеи в зоне дефекта местными тканями

Учитывая необходимость проведения интубации трахеи, перед операцией была выполнена бронхоскопия, при которой определялось сужение просвета на 1/4, а в области операционного рубца — поперечная складка над каринной (занимающая 1/3).

Гастростома была удалена по месту жительства через 3 месяца.



ПРОГНОЗ

По основному заболеванию прогноз для пациента благоприятный, учитывая незначительный стеноз трахеи (1 степени) без функциональных нарушений. В течение 5 лет после

выписки ребенок наблюдался в нашем Центре ежегодно. Эпизодов пневмонии и затяжных бронхитов не отмечено. В настоящее время наблюдение проводится по месту жительства с дистанционным консультированием пациента специалистами Центра. Со стороны неопищевода ребенок полностью адаптирован, пассаж удовлетворительный.

В настоящее время ребенок ест самостоятельно, с предварительной обработкой пищи механическим (нарезка продуктов или измельчение в блендере) и/или термическим способом. Рацион ребенка не ограничен (диета по возрасту). В весе прибавляет удовлетворительно, физическое развитие соответствует возрасту, нервно-психологическое — с задержкой в силу сопутствующей патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ятрогенные трахеопищеводные свищи таких размеров в практике детского (торакального) хирурга встречаются крайне редко. С целью предотвращения такого рода осложнений у детей, длительно находящихся на искусственной вентиляции легких, необходимо регулярно оценивать давление в манжете интубационной трубки (оно не должно превышать 20–30 мм вод.ст.), периодически снижая его до минимального, и проводить изменение положения интубационной трубки (в том числе ее замену). Стараться использовать противолежневые назогастральные зонды и регулярно их менять. В ситуациях, когда прогноз у пациента не благоприятный и планируется длительное проведение ИВЛ, необходимо своевременно определять тактику в отношении наложения трахеостомы и гастростомы — это может быть основным профилактическим методом предотвращения формирования ятрогенных трахеопищеводных свищей.

Учитывая, что в патогенезе заболевания неотъемлемая роль принадлежит и течению бактериального процесса, необходимо проводить своевременную санацию бронхиального дерева, микробный мониторинг бронхиального секрета и противомикробную терапию с учетом антибактериальной чувствительности.

В вопросе диагностики ятрогенные свищи не вызывают сомнений, и их верификация доступна при помощи эндоскопических и рентгенологических (в том числе рентгеноконтрастных) методов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении длительной ИВЛ у пациентов любого профиля (соматического или хирургического) необходимо сохранять настороженность в отношении ятрогенных осложнений, проявляющихся в том числе формированием трахеопищеводных свищей. Проведение профилактических мероприятий, направленных на предотвращение данного осложнения, является основополагающим в ведении таких пациентов. При выявлении формирования данного осложнения в начальной фазе (грануляция и отек в области интимного прилегания манжеты эндотрахеальной трубки со стороны трахеи и назогастрального зонда со стороны пищевода) без признаков активного сообщения не исключена возможность проведения консервативной терапии (использование назогастрального зонда меньшего диаметра, периодическое изменение позиции эндотрахеальной трубки, при необходимо-

сти — смена противомикробной терапии). В случае отрицательной динамики необходимо определить тактику своевременного хирургического лечения, направленную на разобщение сообщения между трахеей и пищеводом и восстановлением целостности их стенки.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Louvier P, Bernaldez B, Gomez S. Tracheoesophageal Fistula due to Prolonged Mechanical Ventilation. *Archivos de Bronconeumologia*. 2019; pii: S0300-2896(19)30276-5. doi: 10.1016/j.arbres.2019.06.002
2. Rana R, Sapkota R, Shakya B, Gautam S. Prolonged Intubation Induced Tracheoesophageal Fistula in Suspected Meningococcal Sepsis with ARDS: A Case Report. *JNMA*. 2019;56(214):980–982.
3. Sapicheva YuYu, Skripkin YuV, Zhgulev DA, Prishchepo MI, Likhvantsev VV. Intensive Therapy of the Patient With Viral-bacterial Pneumonia, Prolonged Ventilation (137 days) and Tracheoesophageal Fistula (clinical case). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(2):147–150. (In Russian).
4. Sikka K, Singh CA, Agrawal R, Kumar R, Thakar A, Sharma SC. Acquired Non-malignant Cervical Trachea-Esophageal Fistula: A Case Series. *The Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2019; 71: 286–290. doi: 10.1007/s12070-018-1281-z
5. Abramova SM. Diagnosis and Treatment of Combined Tracheoesophageal Fistulas and Cicatricial Stenosis of the Trachea. *Actual Problems of Modern Medicine and Pharmacy-2017*. Minsk: Belarus state medical university. 2017. 1602 p. (In Russian).
6. Cooper JD. Tracheal injuries complicating prolonged intubation and tracheostomy. *Thoracic Surgery Clinics*. 2018; 28(2):139–144.
7. Foroulis CN, Nana C, Kleontas A, Tagarakis G, Karapanagiotidis GT, Zarogoulidis P, Tossios P, Anastasiadis K. Repair of Post-intubation Tracheoesophageal Fistulae Through the Left Pre-sternocleidomastoid Approach: a Recent Case Series of 13 Patients. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(1):20–26. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439
8. Bibas BJ, Francisco P, Cardoso PFG, Minamoto H, Pêgo-Fernandes PM. Surgery for intrathoracic tracheoesophageal and bronchoesophageal fistula. *Ann. Transl. Med*. 2018;6(11):210.
9. Bolca C, Pavaloiu V, Fotache G, Dumitrescu M, Bobocea A, Alexe M, Cadar G, Stoica R, Paleru C, Cordos I. Postintubation Tracheoesophageal Fistula. *Diagnosis Treatment and Prognosis Chirurgia*. 2017;112:696–704.

ПЕНТАДА КАНТРЕЛЛА В ПРАКТИКЕ НЕОНАТОЛОГА*

Н.А. Харитонова, М.А. Басаргина, Е.Н. Басаргина, М.И. Нестерович, М.С. Илларионова

ОБОСНОВАНИЕ

Пентада Кантрелла (торакоабдоминальная эктопия сердца, эктопия сердца, синдром Кантрелла-Хеллера-Равича (Cantrell-Heller-Ravich)) — редкий врожденный порок, характеризующийся поражением сердечно-сосудистой системы, а также диафрагмы и брюшной стенки. Пять признаков синдрома включают: дефекты брюшной стенки, диафрагмы, нижней части грудины, перикарда и наличие врожденных пороков сердца [1–3].

Нарушения дифференцировки внутриэмбриональной мезодермы (отсутствие латерального сегмента), возникшие примерно на 14–18 день внутриутробного развития плода, определяют клиническую картину заболевания [1, 4–6]. Поражение поперечной перегородки обуславливают формирование дефектов диафрагмы и перикарда, тогда как неправильная миграция мезодермальных структур лежит в основе возникновения дефектов грудины и брюшной стенки [1, 7].

Впервые синдром был описан в 1958 году Cantrell J.R. с соавт. [1, 3].

Частота встречаемости заболевания по данным зарубежной литературы составляет от 1:65 000 до 1:200 000 живорожденных [1, 8], с соотношением мальчик/девочка, равным 2,7:1 [1, 9, 10].

В нашем Центре за последние 10 лет это второй случай у новорожденного ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Ребенок поступил в отделение патологии новорожденных детей Центра на 4-е сутки жизни с направительным диагнозом: «Ишемия мозга. Врожденный порок сердца: тетрада Фалло. Транзиторное тахипноэ. Дыхательная недостаточность. Пупочная грыжа (?). Аневризма пупочной артерии (?)».

Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей с гестационным сахарным диабетом на всем протяжении, с угрозой прерывания на 8 неделе гестации, первых срочных самопроизвольных родов на фоне медикаментозной стимуляции в связи со слабостью родовой деятельности, у матери 38 лет, соматически здоровой. Отцу мальчика 42 года, здоров. У деда по материнской линии — врожденный порок сердца.

При проведении ранней пренатальной ультразвуковой диагностики выявлен врожденный порок сердца (тетрада Фалло), который подтвердился при повторных исследованиях. Во второй половине беременности диагностирован умеренный стеноз легочной артерии с гипоплазией ствола и ветвей и декстрокардией.

Масса при рождении 2930 г, рост 48 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов, состояние после рождения тяжелое, обусловленное гипоксическим поражением ЦНС, проявлением дыхательной недостаточности. На 30 минуте жизни ребенок был интубирован, находился на СРАР, экстубирован к концу первых суток жизни.

* Материал опубликован в журнале «Российский педиатрический журнал» 2020;23(3):204–208.

В родильном доме при ультразвуковом исследовании передней брюшной стенки в артериальном спектре параумбиликально обнаружен сосуд (диаметр 12×10 мм).

По данным ЭХО-КГ: дэкстрокардия, тетрада Фалло, умеренный стеноз легочной артерии с гипоплазией ствола и ветвей.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении в отделение обращало на себя внимание выпячивание передней брюшной стенки округлой формы, которое визуализировалось над пуповинным остатком. В верхнем полюсе образования пульсировал сосуд (рис. 1). Пальпаторно определялось расхождение прямых мышц живота.

По внутренним органам и системам без патологических изменений. В неврологическом статусе отмечалось снижение мышечного тонуса и угнетение рефлексов новорожденных.



Рис. 1. Округлое выпячивание в области передней брюшной стенки, в верхнем полюсе которого пульсирует сосуд



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основываясь на результатах проведенных в родильном доме обследований, а также данных физикального осмотра, предположительный диагноз: «Пентада Кантрелла».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

УЗИ органов брюшной полости: обнаружен участок размером до 8 мм, внутри которого визуализировался сальник (пупочная грыжа).

ЭКГ: миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия, отклонение электрической оси сердца резко вправо. Выраженная аритмия, признаки блокады внутрипредсердного проведения. Вероятны позиционные особенности сердца: срединное положение сердца. Нельзя исключить гипертрофию миокарда желудочков. Нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков.

Для определения гемодинамических особенностей сердечно-сосудистой системы, а также уточнения анатомии порока выполнено ЭХО-КГ, на котором выявлены дефект размером 7,3×7,0 мм, с лево-правым сбросом в перимембранозной части межжелудочковой перегородки и открытое овальное окно 3 мм (также с лево-правым сбросом). Клапанный стеноз легочной артерии, праволежащая дуга аорты. По передней поверхности брюшной стенки над пупком визуализировалось каплевидное слепо заканчивающееся полостное образование с пульсирующим типом кровотока, размером до 24×12 мм, исходящее из верхушки левого

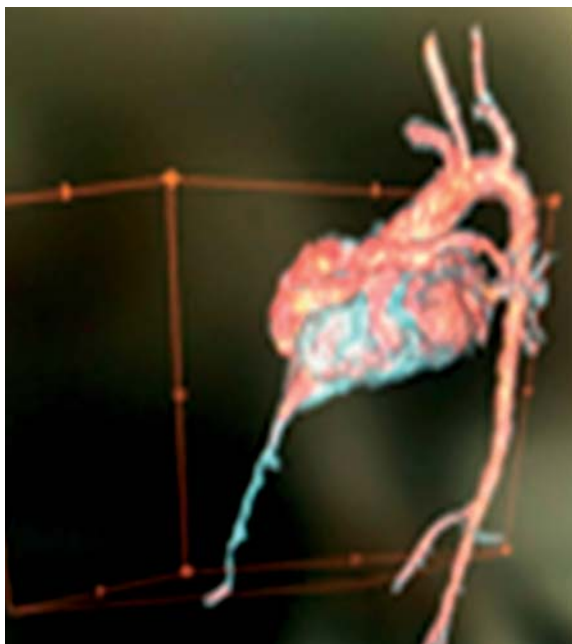


Рис. 2. КТ с внутривенным контрастированием: дивертикул, исходящий из верхушки левого желудочка, протяженностью до пупочного кольца

желудочка и сообщается с его полостью узким перешейком диаметром 3–4 мм, проходящее подкожно вдоль срединной линии — дивертикулит левого желудочка.

Решающее значение в верификации диагноза имело проведение КТ с внутривенным контрастированием, на котором были выявлены сужение ствола легочной артерии до 5 мм и локализующийся подкожно на 19 мм выше пупочного кольца дивертикул левого желудочка, размером 6×12×9 мм, исходящий из апикального отдела левого желудочка и соединенный с его полостью перешейком линейной формы (рис. 2), диаметром до 2,5–3 мм, протяженностью до 40 мм, расположенный по средней линии. Помимо этого обнаружен локальный дефект диафрагмы в переднем отделе.

На основании данных осмотра и инструментальных методов исследований выставлен диагноз: «Ишемия мозга. Пентада Кантрелла (включающая врожденный порок сердца — тетраду Фалло (крупный дефект межжелудочковой перегородки, клапанный

стеноз легочной артерии, праволезающую дугу аорты), а также дивертикул апикального сегмента левого желудочка, дефект диафрагмы в переднем отделе и омфалоцеле)».

Дифференциальная диагностика проводилась между такими заболеваниями, как изолированная торакальная эктопия сердца, эктопия сердца в сочетании с синдромом амниотических перетяжек, изолированное омфалоцеле, гастрошизис, синдром Беквита-Видемана, хромосомные аномалии плода [1, 11].

С целью определения дальнейшей тактики лечения мальчик был переведен в кардиологическое отделение.

По данным ангиографии выявлено, что полость левого желудочка имеет достаточные размеры, развернута вправо от верхушки левого желудочка. В направлении передней брюшной стенки отходит дивертикул с расширением в дистальной части. Стенки дивертикула сокращаются синхронно, кровоток реверсивный.

Проведено молекулярно-генетическое исследование–панель: кардиологические заболевания (синдромальные и несиндромальные формы кардиомиопатий, некомпактный миокард, нарушения ритма сердца) — патологии не выявлено. По результатам тандемной масс-спектрометрии (ТМС) крови выявлено изолированное повышение аспарагиновой кислоты. При повторном исследовании крови методом ТМС и анализе мочи на спектр аминокислот с помощью газовой хроматографии, патологии не выявлено.

В ходе проведенного консилиума решено провести хирургическую коррекцию порока в объеме резекции дивертикула (ввиду опасности его разрыва, тромбоза и фатальных нарушений ритма сердца), а также ушивание дефекта диафрагмы и пластику передней брюшной стенки.

В возрасте 6 месяцев ребенку выполнен последний этап оперативной коррекции порока: радикальная коррекция тетрады Фалло с трансанулярной пластикой выводного отдела правого желудочка. В удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра и кардиолога.

В возрасте 1 года 5 месяцев мальчик был повторно госпитализирован в кардиохирургическое отделение с целью наблюдения в динамике. В ходе обследования патологии не обнаружено.



ПРОГНОЗ

Дети с синдромом Кантрелла имеют достаточно низкую продолжительность жизни, которая находится в прямой зависимости от размера дефекта передней брюшной стенки, степени тяжести поражения сердца и наличия сочетанных аномалий [1, 12].

Изредка при легкой форме заболевания возможно проведение отсроченной хирургической коррекции порока [1, 13]. Своевременная резекция дивертикула желудка играет важную роль в предотвращении самопроизвольного разрыва и преждевременной смерти ребенка [1, 14], что и было выполнено у нашего пациента.

В случаях, когда у больного диагностирована эктопия сердца и органов брюшной полости, прогноз неблагоприятный [1, 15–18]. Смерть пациентов возникает в первые дни жизни вследствие развития различных нарушений ритма, сердечной недостаточности, кардиогенного шока [1, 9, 19] и составляет около 50% [1, 20].

Учитывая накопленный опыт, общепризнанным является тот факт, что при установлении данного диагноза в первом триместре беременности, прерывание является более предпочтительным. Поэтому, родители должны быть своевременно извещены о возможном неблагоприятном исходе [1, 21].

ОБСУЖДЕНИЕ

Пентада Кантрелла представляет собой совокупность следующих признаков:

- эктопия / врожденные пороки сердца,
- дефект передней брюшной стенки (омфалоцеле или гастрошизис),
- врожденные аномалии развития связанных между собой структур: диафрагмального отдела перикарда, передней части диафрагмы и нижнего отдела грудины [1, 3].

Дефект межжелудочковой перегородки встречается в 72% случаев заболевания [1, 22]. Также описаны: дефект межпредсердной перегородки, дивертикул левого желудочка, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, декстрокардия и транспозиция магистральных сосудов [1, 23–28]. У 75% пациентов может отсутствовать перикард [1, 3].

К экстракардиальным проявлениям синдрома относятся: черепно-лицевые аномалии (расщелина губы и/или нёба) [1, 9, 29], пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалия, дефекты нервной трубки) [1, 30–33], пороки развития скелета (косолапость, отсутствие большеберцовой или лучевой костей) [1, 34–37], а также пороки развития органов брюшной полости (агенезия желчного пузыря, аномалии развития селезенки) [1, 38–41].

К патологиям развития грудины относятся: расщелина грудины (26%), отсутствие мечевидного отростка (10%), отсутствие нижних 2/3 грудины (9%) [1, 42]. Если стернальный дефект достаточно велик, у новорожденного может развиваться эктопия сердца, при которой сердце находится за пределами грудной клетки [1, 43].

Дефекты передней брюшной стенки чаще локализуются выше пупка и по средней линии — омфалоцеле (63%), диастаз прямых мышц живота, пупочные грыжи, гастрошизис. Вентральный заградный дефект диафрагмы встречается в 91% случаев [1, 33, 44].

Полный комплекс дефектов встречается редко. В 1972 г. Тояма W.M. предложил следующую классификацию Пентады [1, 20]:

Класс 1: точный диагноз, с наличием всех пяти дефектов.

Класс 2: вероятный диагноз, с наличием четырех имеющихся дефектов, включая аномалии сердечной перегородки и брюшной стенки.

Класс 3: неполные проявления, с различными комбинациями дефектов, включая патологию грудины.

Представленный случай по классификации относится к классу 2.

Для диагностики заболевания возможно использование молекулярно-генетического анализа. Так, у пациентов с данным синдромом могут быть выявлены мутации в гене *Xq25-q26.1*, а также трисомия 13 и 18 хромосом [1, 45].

Steiner M. B., Vengoechea J. и соавт. отметили роль гена *ALDH1A2* в патогенезе развития синдрома Кантрелла, а именно диафрагмальной грыжи и врожденного порока сердца (в частности, тетрады Фалло). Кроме того ген, расположенный в 15 хромосоме, кодирующий фермент ретинол-дегидрогеназу, опосредованно через ретиноевые кислоты, влияет на внутриутробный органогенез [1, 46, 47].

Также существует гипотеза о возможной мутации гена *BMP2* (костный морфогенетический белок II типа), играющего ключевую роль в раннем эмбриогенезе, кардиогенезе, децидуализации, а также в скелетогенезе [1, 48].

Пренатальная диагностика патологии возможна при помощи УЗИ уже на 10 неделе беременности [1, 49]. Использование 2D- и 3D-ультразвука помогают визуализировать аномалию плода в разных плоскостях [1, 50]. Для исключения хромосомных аномалий рекомендуется проведение кариотипирования [1, 40].

McMahon CJ и соавт. предположили, что использование пренатальной МРТ плода наряду с пренатальной эхокардиографией помогает улучшить визуализацию аномалий и позволяет обнаружить дефекты, характерные для синдрома [1, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай отражает необходимость диагностики врожденных патологий у детей на самых ранних этапах развития с применением современных методов исследований. Именно мультидисциплинарный подход к диагностике и своевременное оперативное лечение данного заболевания позволили избежать развития жизнеугрожающих состояний и в итоге сохранили жизнь ребенку.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Евлоева Х.С. Ранняя диагностика пентады Кантрелла у новорожденного ребенка // Российский педиатрический журнал. 2020;23(3):204–208.
2. Reese HE, Stracener CE. Congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm and pericardium: case report and review of embryologic factors. *Ann Surg* 1966;163(3):391–439. doi: 10.1097/00000658-196603000-00010
3. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet*. 1958;107:602–614.
4. Косовцова Е.В., Поздняков А.В., Пилугов Н.Г. и др. Лучевая диагностика врожденных пороков сердца у детей при экстрастернальной эктопии сердца (Пентада Кантрелла) // Педиатр. 2017;8(4):92–98. doi: 10.17816/PED8492-98

5. Carmi R, Barbash A, Mares AJ. The thoracoabdominal syndrome (TAS): a new X-linked dominant disorder. *Am J Med Genet* 1990;36:109–114. doi: 10.1002/ajmg.1320360122
6. Diana W, Bianchi TMC, Mary E. D'Alton. *Fetology: Diagnosis & Management of the Fetal Patient*. Columbus: McGraw Hill; 2000.
7. Morales JM, Patel SG, Duff JA, Villareal RL, Simpson JW. Ectopia cordis and other midline defects. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:111–114. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01388-6
8. Williams AP, Marayati R, Beierle EA. Pentalogy of Cantrell. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28(2):106–110. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2019.04.006
9. Carmi R, Boughman J A. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet*. 1992;42(01):90–95. doi: 10.1002/ajmg.1320420118
10. Martin R A, Cunniff C, Erickson L, Jones K L. Pentalogy of Cantrell and ectopia cordis, a familial developmental field complex. *Am J Med Genet*. 1992;42(06):839–840. doi: 10.1002/ajmg.1320420619
11. Jafarian AH, Omid AA, Fazel A, Sadeghian H, Joushan B. Pentalogy of Cantrell: A case report. *J Res Med Sci*. 2011; 16:105–109.
12. Sowande O A, Anyanwu L J C, Talabi A O, Babalola O R, Adejuyigbe O. Pentalogy of Cantrell: A Report of Three Cases. *J Surg Tech Case Rep*. 2010 Jan-Jun;2(1):20–23. doi: 10.4103/2006-8808.63717
13. Korver AM, Haas F, Freund MW, Strengers JL. Pentalogy of Cantrell: successful early correction. *Pediatr Cardiol*. 2008 Jan; 29(1):146–149. doi:10.1007/s00246-007-9032-z
14. Vazquez-Jimenez JF, Muehler EG, Daebritz S, Keutel J, Nishigaki K, Huegel W, Messmer BJ. Cantrell's syndrome: a challenge to the surgeon. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(4):1178–1185. doi: 10.1016/s0003-4975 (98) 00089-7
15. Zidere V, Allan LD. Changing findings in pentalogy of Cantrell in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:835–837. doi: 10.1002/uog.6223
16. Grethel EJ, Hornberger LK, Farmer DL. Prenatal and postnatal management of a patient with Pentalogy of Cantrell and left ventricular aneurysm. A case report and literature review. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22:269–273. doi: 10.1159/000100788
17. Takaya J, Kitamura N, Tsuji K, et al. Pentalogy of Cantrell with a double-outlet right ventricle: 3.5-year follow-up in a prenatally diagnosed patient. *Eur J Pediatr*. 2008;167:103–105. doi: 10.1007/s00431-007-0579-8
18. van Hoorn JH L, Moonen RM J, et al. Pentalogy of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J Pediatr*. 2008;167(1):29–35. doi: 10.1007/s00431-007-0578-9
19. Peixoto-Filho FM, do Cima LC, Nakamura-Pereira M. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell in the first trimester: is 3-dimensional sonography needed? *J Clin Ultrasound* 2009;37(2):112–114. doi: 10.1002/jcu.20498
20. Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics*. 1972;50:778–792.
21. Grigore M, Gafitanu D, Socolov D, Grigore A, Nemeti G, Micu R. The role of 4D US in evaluation of fetal movements and facial expressions and their relationship with fetal neurobehaviour. *Med Ultrason*. 2018;4;1(1):88–94. doi: 10.11152/mu-1350
22. Vazquez-Jimenez J F, Muehler E G, Daebritz S, et al. Cantrell's syndrome: a challenge to the surgeon. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(04):1178–1185. doi: 10.1016/s0003-4975 (98) 00089-7
23. Zidere V, Allan LD. Changing findings in pentalogy of Cantrell in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:835–837. doi: 10.1002/uog.6223
24. Abehsera D, de la Calle M, Rodríguez R, Revello R, Brunel I, Bartha JL. Bipolar cord coagulation for selective fetocide in a monochorionic twin pregnancy complicated by pentalogy of Cantrell. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55:135–137. doi:10.1016/j.tjog.2014.10.013
25. Gjørup V, Ramsing M, Vestergaard E, Vogel I, Petersen OB. P26.16: First trimester diagnosis of Pentalogy of Cantrell and hypercoiling of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 40:272–273. doi: 10.1002/uog.12128
26. Arıkan DC, Yancar S, Güçer F, Zencir E, Beyazıt H. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell with increased nuchal translucency: case report. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2011;17:173–176.
27. Kubba T, Khalil A, Abu-Rustum R, et al. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell at 11–13 weeks: Evidence for a hexalogy. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33:85–86. doi: 10.3109/01443615.2012.730079
28. Yang TY, Tsai PY, Cheng YC, Chang FM, Chang CH. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell using three-dimensional ultrasound. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52:131–132. doi: 10.1016/j.tjog.2013.01.017
29. Oudesluijs G. Pentalogy of Cantrell and supernumerary naris. *Genet Couns*. 2011;22(3):305–307.
30. Dane C, Dane B, Yayla M, Cetin A. Prenatal diagnosis of a case of pentalogy of Cantrell with spina bifida. *J Postgrad Med*. 2007;53(2):146–148. doi: 10.4103/0022-3859.32223

31. Polat I, Gul A, Aslan H, Cebeci A, Ozseker B, Caglar B, et al. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell in three cases, two with craniorachischisis. *J Clin Ultrasound JCU*. 2005; 33(6):308–311. doi: 10.1002/jcu.20134
32. Atis A, Demirayak G, Saglam B, Aksoy F, Sen C. Craniorachischisis with a variant of pentalogy of Cantrell, with lung extrophy. *Fetal Pediatr Pathol*. 2011;30(6):431–436. doi: 10.3109/15513815.2011.587500
33. Doganay S, Kantarci M, Tanriverdi EC. Pentalogy of Cantrell with craniorachischisis: MRI and ultrasonography findings. *Ultraschall in der Medizin*. 2008;29(5):278–280. doi: 10.1055/s-2008-1027996
34. Smigiel R, Jakubiak A, Lombardi MP, Jaworski W, Slezak R, Patkowski D, et al. Co-occurrence of severe Goltz-Gorlin syndrome and pentalogy of Cantrell: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155A(5):1102–1105. doi: 10.1002/ajmg.a.33895
35. Uygur D, Kis S, Sener E, Gunce S, Semerci N. An infant with pentalogy of Cantrell and limb defects diagnosed prenatally. *Clin Dysmorphol*. 2004;13(1):57–58. doi: 10.1097/00019605-200401000-00018
36. Pivnick EK, Kaufman RA, Velagaleti GV, Gunther WM, Abramovici D. Infant with midline thoracoabdominal schisis and limb defects. *Teratology*. 1998;58(5):205–208.
37. Jagtap SV, Shukla DB, Jain A, Jagtap SS. Complete pentalogy of Cantrell (POC) with phocomelia and other associated rare anomalies. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(5):FD04–FD05. doi: 10.7860/JCDR/2014/7648.4345
38. Rashid RM, Muraskas JK. Multiple vascular accidents: pentalogy of Cantrell in one twin with left sided colonic atresia in the second twin. *J Perinat Med*. 2007;35(2):162–163. doi: 10.1515/JPM.2007.037
39. Ludwig K, Salmaso R, Cosmi E, Iaria L, De Luca A, Margiotti K, et al. Pentalogy of Cantrell with complete ectopia cordis in a fetus with asplenia. *Pediatr Dev Pathol*. 2012;15(6):495–498. doi: 10.2350/12-03-1169-CR.1
40. Bittmann S, Ulus H, Springer A. Combined pentalogy of Cantrell with tetralogy of Fallot, gallbladder agenesis, and polysplenia: a case report. *J Pediatr Surg*. 2004;39(1):107–109. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.09.030
41. Pollio F, Sica C, Pacilio N, Maruotti G, Mazzarelli L, Cirillo P, et al. Pentalogy of Cantrell: first trimester prenatal diagnosis and association with multicystic dysplastic kidney. PMID: 14581862.
42. Singh N, Bera ML, Sachdev MS, Aggarwal N, Joshi R, and Kohli V. Pentalogy of cantrell with left ventricular diverticulum: a case report and review of literature. *Congenit Heart Dis*. 2010; 5:454–457. doi: 10.1111/j.1747-0803.2009.00375.x
43. Hornberger LK, Colan SD, Lock JE, et al. Outcome of patients with ectopia cordis and significant intracardiac defects. *Circulation*. 1996;94(9):II32–7
44. Emanuel PG, Garcia GI, Angtuaco TL. Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. *Radiographics*. 1995;15:517–530. doi: 10.1055/s-2008-1027996
45. Onderoğlu L, Baykal C, Tulunay G, Talim B, Kale G. Prenatal diagnosis of Cantrell's pentalogy: a case report. *Turk J Pediatr*. 2003; 45:357–358.
46. Steiner MB, Vengoechea J, Collins RT. Duplication of the ALDH1A2 Jgene in association with pentalogy of Cantrell: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:287. doi: 10.1186/1752-1947-7-287
47. Zile MH. Vitamin A-not for your eyes only: requirement for heart formation begins early in embryogenesis. *Nutrients*. 2010;7:532–550. doi: 10.3390/nu2050532
48. Singh AP, Castranio T, Scott G, Guo D, Harris MA, Ray M, et al. Influences of reduced expression of maternal bone morphogenetic protein 2 on mouse embryonic development. *Sex Dev*. 2008;2:134–141. doi: 10.1159/000143431
49. Liang RI, Huang SE. Prenatal diagnosis of ectopia cordis at 10 weeks of gestation using two-dimensional and three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Aug;10(2):137–139. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.10020137.x
50. Grigore M, Iliev G, Gafiteanu D, Cojocaru C. The fetal abdominal wall defects using 2D and 3D ultrasound. Pictorial essay. *Med Ultrason*. 2012;14:341–347.
51. Norton ME. Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2017: 603.
52. McMahon CJ, Taylor MD, Cassady CI, et al. Diagnosis of pentalogy of cantrell in the fetus using magnetic resonance imaging and ultrasound. *Pediatr Cardiol*. 2007;28:172–175. doi: 10.1007/s00246-006-0032-1

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ С РАЗВИТИЕМ СТЕНОЗА ПИЩЕВОДА

М.М. Лохматов, С.Г. Макарова, А.Н. Сурков, А.П. Фисенко, В.И. Олдаковский,
Т.Н. Будкина, О.А. Ерешко, С.С. Вязанкина, А.В. Тупыленко,
К.А. Куликов, Е.А. Романова

ОБОСНОВАНИЕ

В связи с совершенствованием диагностических подходов в настоящее время эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) не является редким заболеванием у детей.

Среди детей, перенесших эзофагогастродуоденоскопию, распространенность ЭоЭ составляет 2,3–6,8% [1]. В настоящее время отмечается устойчивый рост распространенности и заболеваемости ЭоЭ в детской популяции [2].

Распространенность ЭоЭ, по данным ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр), с июля 2020 года по настоящее время составляет 21 случай на 5361 ЭГДС (1 случай на 255 ЭГДС).

Известно, что патогенез ЭоЭ связан с формированием стенозов и стриктур пищевода при длительном течении заболевания и отсутствии лечения [3, 4]. Длительное повреждение слизистой оболочки (СО) пищевода иммунокомпетентными клетками приводит к нарушению ее структуры и функции, прогрессирующему субэпителиальному фиброзу, и впоследствии к формированию стриктур пищевода. Несмотря на то, что стенозы и стриктуры пищевода больше характерны для взрослых, они могут встречаться и у детей, преимущественно старшего возраста (старше 11 лет) [5].

Данный случай уникален тем, что у ребенка со стенозом пищевода на фоне ЭоЭ удалось достичь значительного клинического и эндоскопического (разрешение стеноза) улучшения на фоне консервативной терапии, хотя на основании начальной эндоскопической картины даже решался вопрос о проведении оперативного лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик Я., 12 лет 8 мес, русский, проживает в одном из регионов РФ. При поступлении в марте 2021 г. жалобы: затруднения при глотании твердой пищи, поперхивания, плохая прибавка массы тела.

Из анамнеза заболевания известно, что явления дисфагии (затруднение при глотании твердой пищи) отмечались у мальчика с дошкольного периода, однако стеноз пищевода заподозрен не был. В 10 лет был эпизод острого отравления, в стационаре по месту жительства попытка установки назогастрального зонда была безуспешной. В течение последнего года стали чаще возникать поперхивания при приеме твердой пищи, отмечалась плохая прибавка массы тела. При этом аппетит не был снижен, в рационе ребенка присутствовали все виды продуктов, в том числе и довольно твердые, однако ретроспективно констатирова-

но, что требовалось длительное разжевывание твердой пищи. В феврале 2021 г. ребенок был консультирован гастроэнтерологом по месту жительства, проведено обследование.

По данным эзофагографии: пищевод контрастирован на всем протяжении, отмечается равномерное сужение пищевода, начиная от 3-го грудного позвонка, примерно до 5 мм. Заподозрен пептический стеноз пищевода, в связи с чем проведена телемедицинская консультация со специалистами Центра, рекомендована госпитализация в хирургическое торакальное отделение для определения тактики оперативного лечения по поводу стеноза пищевода. Лечение до поступления не получал.

Аллергологический анамнез: отмечаются аллергические реакции на арахис (отечность СО полости рта), мед (першение в горле), икру (зуд во рту), при употреблении молока — диарея. Со слов ребенка, с апреля по конец мая выраженный зуд глаз, заложенность носа. В июне при прогулке по полю легкий зуд глаз. Бывает чихание при контакте с плесенью (в квартире у бабушки — ранее отмечались плесневые вегетации).

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, пиелонефрита, кольпита; первых оперативных родов. Масса тела при рождении 3540 г, длина 52 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов.

Раннее физическое и психомоторное развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: тонзиллит, скарлатина, инфекционный мононуклеоз, бронхит, редкие ОРВИ, операция по поводу крипторхизма в 5 лет, аденотонзиллэктомия в 6 лет. Профилактические прививки проводились согласно Национальному календарю.

Наследственный анамнез отягощен сердечно-сосудистой патологией по линии отца, по линии матери заболеваниями ЦНС.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении общее состояние средней тяжести. Температура 36,6°C, вес 33,1 кг, рост стоя — 147 см. Физическое развитие снижено, дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Z-score HAZ -0,94, BAZ -1,59, что соответствует белково-энергетической недостаточности легкой степени. Язык обложен белым налетом. Зев розовый. Лимфатические узлы без системного увеличения. Костная система: воронкообразная деформация грудной клетки. Частота дыхательных движений 21 в минуту. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Со стороны сердечной и легочной системы патологических изменений нет. Аппетит не снижен, избирательный, отмечается длительное жевание пищи. Живот доступен пальпации во всех отделах, болезненный в эпигастрии. Печень, селезенка не увеличены. Стул ежедневный, оформленный, без патологических примесей.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Мальчик поступил в хирургическое торакальное отделение с предварительным диагнозом «Пептический стеноз пищевода. Непроходимость пищевода».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

По данным лабораторных исследований: в клиническом анализе крови относительное повышение числа эозинофилов до 7,6% при норме 1–5% (абс. значение — $0,47 \times 10^9$ /л,

норма — $0,1-0,6 \times 10^9/\text{л}$), остальные показатели в норме. В биохимическом анализе крови повышение концентрации общего IgE до 529,2 МЕ/мл (норма до 200 МЕ/мл), остальные показатели в пределах нормы.

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки умеренных вторичных изменений поджелудочной железы, косвенные признаки гастродуоденита.

Проведено рентгенологическое исследование пассажа контрастного вещества по верхним отделам желудочно-кишечного тракта: Пищевод свободно проходим, контуры пищевода ровные, четкие, диаметр пищевода в верхней трети — $12,6 \times 7,6$ мм, в средней трети — $3,4-5,8 \times 2,3-4,8$ мм, в нижней — $3,9 \times 4,1$ мм. При проведении водно-сифонной пробы в горизонтальном положении отмечается обратный заброс контраста из желудка в нижнюю треть пищевода с пролапсом кардиального отдела желудка. Заключение: рентгенологическая картина продолжительного сужения пищевода (на уровне средней и нижней третей). Гастроэзофагеальный рефлюкс I степени. Рентгенологическая картина замедленной эвакуации контрастного вещества из желудка.

Была проведена ЭГДС под общей анестезией (рис. 1): начиная с границы верхней и средней трети пищевода, отмечается протяженный, несколько неравномерный, стеноз, (на протяжении около 15 см, приблизительно с 18–19 см от резцов и до кардии, которая определяется на 35 см от резцов). Стеноз непроходим для эндоскопа диаметром 8 мм, а для эндоскопа диаметром 5,9 мм проходим с затруднением. Слизистая оболочка пищевода на всем протяжении рыхлая, отечная, контактно ранима, с продольной исчерченностью. Пристеночно имеется слизь, белые наложения по типу мелких и облаковидных бугорков, которые с трудом удаляются механически. Z-линия смазана, на уровне хиатального сужения, соответствует пищеводно-желудочному соединению; сосудистый рисунок на всем протяжении обеднен. Кардия смыкается неплотно. Желудок и двенадцатиперстная кишка без особенностей.

Заключение: протяженный стеноз средней и нижней трети пищевода, непроходимый для эндоскопа диаметром 8 мм, проходимый с затруднением для эндоскопа 5,9 мм. Распространенный эзофагит — эозинофильный (?), (E2R0E2F1S1 — 6 баллов.)

Взята биопсия: 6 фрагментов СО пищевода по 2 фрагмента из каждой трети.

Согласно современным рекомендациям по ЭоЭ у взрослых и детей, при первичной ЭГДС рекомендовано проведение также биопсии СО желудка и 12-перстной кишки для исключения гастроинтестинальной эозинофилии. Однако в данном случае отмечался выраженный стеноз пищевода, фактически было проведено аппаратное бужирование и выполнение

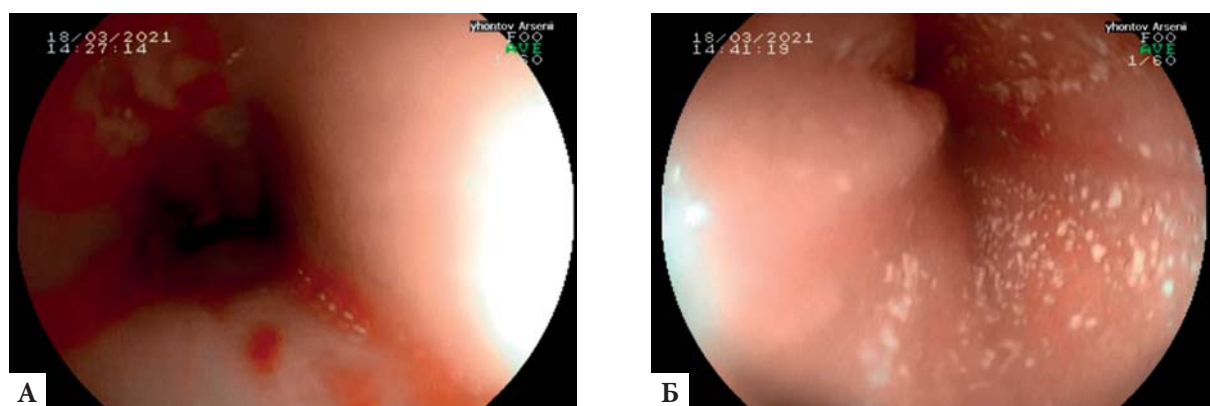


Рис. 1. Пищевод при проведении ЭГДС, до лечения: А — участок стеноза, контактная ранимость СО пищевода. Б — выраженный отек слизистой оболочки (отсутствие сосудистого рисунка), белые налеты, продольная исчерченность

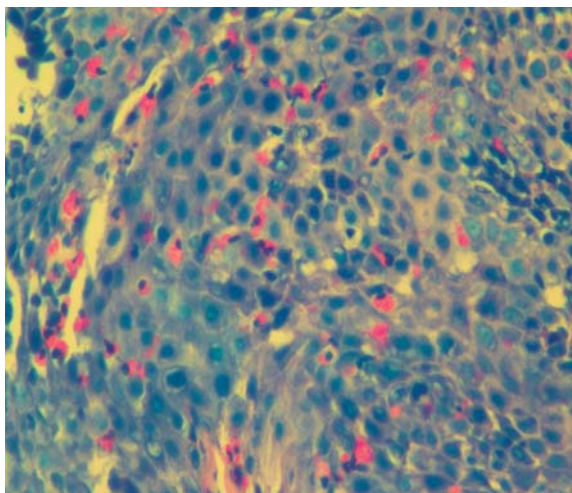


Рис. 2. СО пищевода при морфологическом исследовании (до лечения). Окраска гематоксилин и эозин, Гимза, Гроккот; увеличение $\times 400$

биопсий из желудка и 12-перстной кишки в рамках данной процедуры было невозможно. При последующих исследованиях эти биопсии были получены: патологических изменений в СО желудка и тонкой кишки не выявлено.

Выполнено морфологическое исследование СО пищевода: представлены фрагменты многослойного плоского неороговевающего эпителия с пролиферацией базального слоя. В эпителиальной пластинке отмечаются очаговые скопления многочисленных эозинофилов (на отдельных участках более 30 при увеличении $\times 400$). В одном из фрагментов имеется маленький участок подслизистой основы с многочисленными эозинофилами. Окраска по Гроккоту отрицательная. Морфологическая картина не противоречит эозинофильному эзофагиту (рис. 2).

Проведен консилиум гастроэнтеролога, диетолога, аллерголога: у ребенка с впервые диагностированным ЭоЭ имеются данные за пищевую аллергию, аллергию на белки коровьего молока, белково-энергетическую недостаточность легкой степени. Наиболее эффективным диетическим подходом является соблюдение элементной диеты — питания только смесью на основе аминокислот. При невозможности организации элементной диеты может быть рекомендована гипоаллергенная безмолочная диета из расчета 2500 ккал/сут (с ограничением глютенсодержащих продуктов) с использованием аминокислотной смеси.

Следует отметить, что до проведения полного обследования, в том числе ЭГДС и морфологического исследования, ребенку планировалось проведение бужирования пищевода и даже решался вопрос о возможном оперативном вмешательстве.

Лечение: суспензия будесонида (1 мг) + кальция карбонат + натрия алгинат + натрия гидрокарбонат 10 мл 2 раза в день утром и вечером в течение 3 месяцев; эзомепразол 20 мг 2 раза в день в течение недели, затем 20 мг один раз в день длительно; алгедрат + магния гидроксид 10 мл 3 раза в день в течение недели, затем 10 мл один раз в день; гипоаллергенная безмолочная диета с использованием аминокислотной смеси.

Затруднений при приеме назначенных препаратов и соблюдении диеты мальчик не испытывал.

Клинический диагноз был установлен 24.03.21 г.: «Эозинофильный эзофагит, осложненный стенозом пищевода. Хронический гастрит, *Helicobacter pylori*-не ассоциированный, неполная ремиссия. Хронический дуоденит, неполная ремиссия. Белково-энергетическая недостаточность, легкая степень».

Сопутствующие заболевания: риноконъюнктивальный синдром поллиноза, вне обострения. Аллергический персистирующий ринит вне обострения. Множественная пищевая аллергия. Перекрестная пищевая сенсибилизация

На фоне проводимой терапии, включая диетотерапию, отмечена положительная динамика в состоянии ребенка: улучшился аппетит, полностью купированы явления дисфагии.

При повторной госпитализации ребенка через месяц прибавка массы тела 900 г. Состояние питания соответствует белково-энергетической недостаточности легкой степе-

ни. Отмечается положительная динамика показателя роста (прибавка на 3 см).

Для контроля эффективности терапии проведена повторная ЭГДС (рис. 3): просвет пищевода свободный на всем протяжении; слизистая оболочка пищевода розовая, с умеренно выраженным белесоватым налетом в нижней трети; сосудистый рисунок смазан в нижней трети. Взяты множественные биопсии СО пищевода. Заключение: эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита E0-1R0E1F0S0 (1–2 балла).

При морфологическом исследовании фрагмента СО пищевода признаков эозинофильного эзофагита не обнаружено (рис. 4).

Проведено аллергологическое обследование ребенка: по результатам кожных проб выявлена резко положительная сенсibilизация (4+) к аллергенам пыльцы березы (11 мм пс), ольхи (9 мм пс), полыни (8 мм пс); средняя (2+) к лещине (5 мм), дубу (4 мм). По данным ImmunoCap выявлен 4-й (умеренно высокий) класс сенсibilизации к аллергенам пшеницы, яичного белка и березы бородавчатой, 3-й (средний) класс сенсibilизации к аллергенам молока, яблока, яичного желтка, тимopheевки луговой и амброзии высокой, а также наличие сенсibilизации к перхоти собаки, смеси клещей домашней пыли и смеси грибковых аллергенов.

Даны рекомендации по питанию с учетом проведенного аллергообследования для коррекции сохраняющейся белково-энергетической недостаточности легкой степени.



Рис. 3. Пищевод при проведении ЭГДС (после лечения). СО пищевода с четким сосудистым рисунком, слабо выраженный белесоватый налет в нижней трети

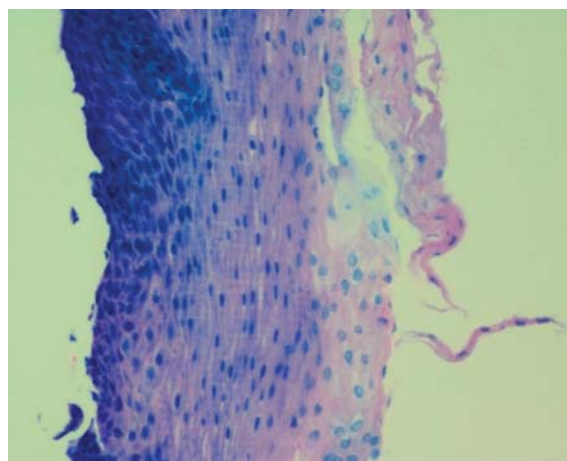


Рис. 4. СО пищевода при морфологическом исследовании (после лечения)



ПРОГНОЗ

По данным многочисленных исследований, ЭоЭ — медленно прогрессирующее, не являющееся предраковым заболеванием [6]. ЭоЭ характеризуется благоприятным течением: медикаментозное лечение приводит, как правило, к многомесячной ремиссии заболевания [4].

Однако пациенту необходимо проводить регулярные ЭГДС с биопсиями слизистой оболочки пищевода. В настоящее время наиболее распространенным является мнение о необходимости поддерживающей терапии при ЭоЭ. Однако в настоящее время не определена ее продолжительность и эффективная дозировка препаратов [6].

Согласно современным гайдлайнам, рекомендовано использование длительной терапии местными кортикостероидами для поддержания ремиссии у пациентов, реагирующих на стероиды, с уменьшением дозы на 50% [6].

При выписке ребенку и родителям даны следующие рекомендации:

- продолжать терапию непрерывно до следующей госпитализации (запланирована через 6 мес): кальция карбонат + натрия альгинат + натрия гидрокарбонат 10 мл + будесонид 1 мг 2 раза в день утром и вечером. Препараты смешать, пить строго через 30 минут после завтрака и после ужина, после приема в течение 30 минут ничего не пить, не есть;
- применение нетрадиционных методов лечения, БАД, иммуномодуляторов/стимуляторов противопоказано;
- соблюдать рекомендации диетолога: строгая безмолочная безглютеновая диета 6 мес. С целью коррекции рациона использовать в питании смеси на основе аминокислот «Неокейт джуниор» в объеме 200–400 мл в день. Исключить определенные продукты (даны в рекомендациях родителям) на период цветения причинно-значимых деревьев и сорных трав;
- соблюдать рекомендации аллерголога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью обсуждения данного клинического случая является демонстрация первичного выявления ЭоЭ у ребенка с выраженным стенозом пищевода. Особенностью описанного случая является скудность клинической симптоматики ЭоЭ, что описано в педиатрической практике, а также быстрое обратное развитие стеноза на фоне консервативной патогенетической терапии.

В настоящее время большинство исследований свидетельствует о, хотя и медленном, но прогрессирующем течении данного заболевания [3, 4, 7]. Так, в недавнем мультицентровом исследовании, включавшем 721 пациента (в том числе 117 детей) было показано, что во время естественного течения ЭоЭ происходит прогрессирование воспалительного фенотипа в фибростенотический. И с каждым дополнительным годом не диагностированного ЭоЭ риск наличия стриктуры увеличивается на 9% [3].

Возникновение сужений пищевода приводит к серьезным симптомам: дисфагии, включая «застревание» пищи.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует осложненное течение ЭоЭ у ребенка. Мальчик 12 лет с отягощенным аллергологическим анамнезом в течение нескольких лет испытывал симптомы дисфагии. Однако обращает на себя внимание скудная клиническая симптоматика и отсутствие активных жалоб со стороны ребенка, что в целом характерно для течения ЭоЭ именно у детей [8]. Известно, что диагностика этого заболевания у детей, особенно раннего и дошкольного возраста, может быть сложна из-за неспецифичности жалоб и неспособности ребенка четко описать свои ощущения. Так, в данном случае мальчик в течение нескольких лет имел склонность к длительному пережевыванию пищи, но не предъявлял жалоб. Также данный случай демонстрирует прогрессирующее течение заболевания в отсутствие терапии и переход воспалительного фенотипа в фиброзирующий. И, наконец, показана высокая эффективность комплексной консервативной терапии. Выявление и подтверждение ЭоЭ у ребенка, назначенное консервативное лечение позволили избежать дилатации и бужирования пищевода. В этом клиническом случае были применены все три компонента лечения ЭоЭ: элиминационная диета, ингибиторы протонной

помпы и топические кортикостероиды. Через месяц на фоне лечения отмечалось значительное улучшение как эндоскопической (сужение пищевода отсутствовало), так и морфологической картины пищевода (эозинофилы в СО отсутствовали).

Для диагностики стенозов пищевода при ЭоЭ применяется рентгеноконтрастное исследование, поскольку оно позволяет оценить протяженность и диаметр сужения, дает дополнительную информацию врачу-эндоскописту перед проведением эндоскопического исследования. Однако для окончательной верификации ЭоЭ необходимо проведение ЭГДС с взятием множественных биопсий для морфологического исследования. В нашем клиническом случае эти клинические методы были проведены ребенку в указанной последовательности.

При развитии стенозов и стриктур пищевода баллонная дилатация рассматривается, как эффективный и безопасный метод лечения [6, 9, 10]. Она проводится при сужениях, которые не разрешаются на фоне консервативной терапии или в тех ситуациях, когда необходимо быстрое купирование симптомов. Во всех случаях баллонная дилатация должна сопровождаться назначением консервативного лечения ЭоЭ. Имеются данные о регрессе сужений пищевода (преимущественно воспалительных) на фоне консервативной терапии ЭоЭ у детей. При этом возможность обратного развития сужений пищевода только на медикаментозной и диетической терапии была показана в лишь небольшом количестве исследований и требует дальнейшего изучения [11, 12]. В нашем клиническом случае проведение сеансов баллонной дилатации не потребовалось.

В дальнейшем для поддержания клинической и гистологической ремиссии ребенку показана: длительная поддерживающая консервативная терапия с проведением контрольных ЭГДС, а также наблюдение аллерголога с учетом полученных данных о множественной сенсибилизации и решением вопроса о продолжительности элиминационных мероприятий с контролем их эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЭоЭ дебютирует преимущественно в детском возрасте, и сложность диагностики этого заболевания у детей, и в том числе в этом клиническом случае, связана с постепенным нарастанием симптомов, отсутствием четких жалоб и приспособлением ребенка к своему состоянию. Проблемой эндоскопической диагностики ЭоЭ является сложность взятия множественных биопсий у ребенка при проведении ЭГДС без наркоза. С другой стороны, частое проведение наркозов не рекомендовано детям, особенно раннего возраста. В связи с этим методы диагностики и мониторинга ЭоЭ продолжают развиваться. Перспективными направлениями будущих исследований являются развитие малоинвазивных методов диагностики и генетические исследования. Актуальным вопросом является отработка схемы терапии ЭоЭ (в том числе, поддерживающей) у детей. Также необходимы исследования безопасности длительного применения топических стероидов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, et al. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:72–80.
2. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(9):1116–1125. doi: 10.1111/apt.15231

3. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijckerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018. Jun;113(6):836–844. doi: 10.1038/s41395-018-0052-5
4. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные// Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(2):50–72. doi: 10.17116/dokgastro2019802150
5. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1534–1544.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.038
6. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(3):335–358. doi: 10.1177/2050640616689525
7. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:577–585. doi: 10.1016/j.gie.2013.10.027
8. Будкина Т.Н., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Олдаковский В.И., Тупыленко А.В., Мухаметова Е.М. Новое в диагностике эозинофильного эзофагита у детей // Педиатрия. 2021;100(2):146–152.
9. Dougherty M, Runge TM, Eluri S et al. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86: 581–591.e3
10. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):96–105. doi: 10.1111/apt.14123
11. Abu-ultaneh SM, Durst P, Maynard V, Elitsur Y. Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:97–102.
12. Silva D, Santos F, Piedade S, Morais-Almeida M. Can esophageal dilation be avoided in the treatment of severe esophageal stricture caused by eosinophilic esophagitis? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:132–136.

ГЛЮКОЗО-ГАЛАКТОЗНАЯ МАЛЬАБСОРБЦИЯ

Е.А. Рославцева, М.А. Варичкина, К.А. Казакова, Т.В. Бушуева,
Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, А.Г. Тимофеева

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные диарейные заболевания (Online Mendelian Inheritance in Man/OMIM 251850) представляют собой группу редких хронических энтеропатий различной этиологии, которые связаны с генетическим дефектом, обычно передающимся по аутосомно-рецессивному типу. Эти заболевания представляют собой одну из самых сложных проблем для детских гастроэнтерологов из-за тяжести клинической картины и широкого спектра состояний в плане их дифференциальной диагностики. Они проявляются тяжелой диареей с первых недель жизни пациента, которая в течение нескольких часов приводит к опасному для жизни состоянию — дегидратации, метаболическому ацидозу и зависимости от парентерального питания (кишечная недостаточность).

Врожденные энтеропатии возникают вследствие дефектов в структуре и функции абсорбирующих, иммунных или энтероэндокринных клеток кишечника, вызванных мутациями в генах, экспрессируемых в клетках разных сегментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для большинства таких заболеваний в настоящее время известен генный дефект и основные молекулярные механизмы патогенеза [1]. Ярким примером дефекта всасывания (абсорбции) углеводов в тонкой кишке является мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Углеводы являются основным энергетическим субстратом пищи, обеспечивая 40–60% суточной калорийности. К хорошо усвояемым в организме человека углеводам относятся полисахариды (крахмал, гликогены, декстрины), дисахариды (лактоза, сахароза, мальтоза, трегалоза) и моносахариды (глюкоза, галактоза, фруктоза). В тонкой кишке происходит расщепление поли- и дисахаридов на составляющие их моносахариды (глюкозу, фруктозу, галактозу), которые в норме всасываются в тонкой кишке. Небольшое количество моносахаридов всасывается путем диффузии (по градиенту концентрации) и конвекции (по градиенту осмотического давления). Основным механизмом всасывания реализуется с помощью белков-переносчиков. Глюкоза и галактоза имеют общую Na^+ - и энергозависимую транспортную систему — белок-переносчик SGLT1, расположенный на апикальной мембране энтероцита.

Нарушения гидролиза или всасывания углеводов проявляются схожими клиническими симптомами: так называемой бродильной (кислой) или осмотической диареей. Ее симптомы: частый жидкий пенистый стул с кислым запахом, вздутие, урчание, боли в животе, колики. Не всосавшиеся и оставшиеся в просвете кишечника углеводы, обладая высокой осмотической активностью, способствуют выходу воды и электролитов в просвет кишечника, стимулируют моторику верхнего отдела ЖКТ, в результате чего избыток углеводов поступает в толстую кишку. В толстой кишке они активно ферментируются кишечной микробиотой с образованием органических кислот, газообразного водорода, метана, углекислого газа и воды, что и вызывает метеоризм, колики, усиленную перистальтику и ускорение пассажа химуса по кишечнику [2].

Врожденная глюкозо-галактозная мальабсорбция (ГГМ) — орфанное аутосомно-рецессивное жизнеугрожающее заболевание, вызванное дефектом транспорта глюкозы и галакто-

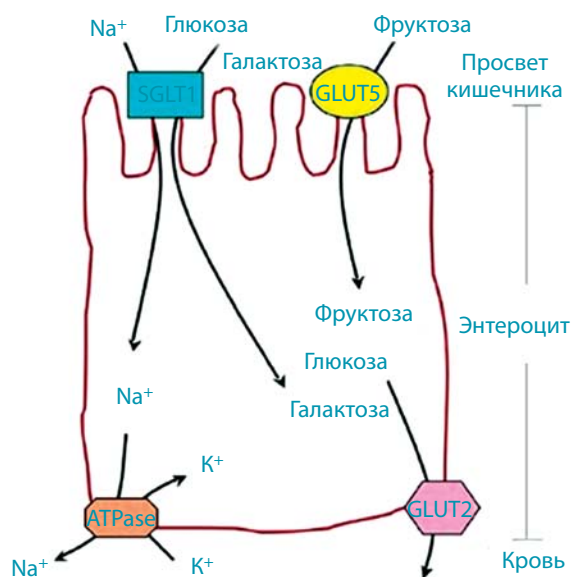


Рис. 1. Всасывание глюкозы/галактозы и фруктозы через апикальную мембрану энтероцита

зы через апикальную мембрану энтероцита вследствие мутации в гене *SLC5A1*, локализованном на хромосоме 22. В результате кодируемый данным геном транспортный белок SGLT1 не выполняет свою функцию. На сегодняшний день у пациентов с ГГМ описано более 40 мутаций в гене *SLC5A1* [3].

При ГГМ нарушается всасывание глюкозы, галактозы, а также ди- и полисахаридов, в состав которых они входят: крахмала, декстринов, мальтозы, сахарозы, лактозы. Единственным углеводом, способным всасываться в кишке, остается фруктоза, которая селективно переносится через апикальную мембрану с помощью транспортера GLUT5/SLC2A5, функция которого остается сохранной. Всасывание фруктозы также в значительной степени зависит от градиента ее концентрации в просвете кишки / энтероците (рис. 1).

Частота встречаемости заболевания неизвестна. Всего в мире насчитывается около 300 больных ГГМ, из них половина рождена в родственных браках.

Клинические симптомы ГГМ — тяжелая водянистая осмотическая диарея, которая начинается с первых дней жизни, как правило, после первых кормлений грудным молоком или молочной смесью, с быстрым развитием дегидратации и метаболического ацидоза. Замена грудного молока на безлактозные смеси на любой основе (цельный молочный белок, изолят соевого белка, полный гидролизат молочного белка или аминокислоты) не дает эффекта. При этом осмотическая диарея прекращается при переходе на полное парентеральное питание, что может быть использовано для дифференциальной диагностики с другими неонатальными секреторными диареями, такими как болезнь включений микроворсинок или врожденная интестинальная дисплазия [4]. У детей наблюдается умеренная глюкозурия вследствие отсутствия функционирующего белка SGLT1 и нарушения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах.

Эндоскопическая картина верхних отделов ЖКТ и морфологическая структура биоптата слизистой оболочки тонкой кишки у детей с ГГМ соответствуют норме.

Если удастся компенсировать потерю жидкости и электролитов, стабилизировать состояние ребенка, то в дальнейшем у него наблюдаются симптомы хронической мальабсорбции: увеличение живота, низкий рост, гиперкальциемия, со временем нефрокальциноз, сохраняется диарея.

Этиотропного лечения ГГМ не существует, однако эффективным способом терапии является специальная диета с исключением продуктов, содержащих глюкозу и галактозу. При этом из рациона необходимо элиминировать также любые источники лактозы, сахарозы, мальтозы, мальтодекстринов и крахмалов.

Лечение младенцев начинают с внутривенной регидратации, коррекции электролитных нарушений и метаболического ацидоза. Важно помнить, что использование обычных растворов для оральной регидратации, содержащих глюкозу или крахмал, противопоказано.

При стабилизации состояния переходят на оральную регидратацию 2–4%-ными растворами фруктозы.

У детей грудного и раннего возраста по жизненным показаниям необходимо использование специализированных молочных смесей, в которых углеводный компонент представлен фруктозой. В Российской Федерации в настоящее время существует одна специализированная смесь, где глюкоза и галактоза полностью заменены фруктозой, — это Galactomin-19 (Nutricia), зарегистрированная в 2016 г., свидетельство о регистрации RU.77.99.19 004.E 002 564.06.16 от 17.06.2016.

В возрасте от 4 до 6 месяцев ребенку с ГГМ рекомендуется введение прикорма из продуктов, содержащих минимальное количество крахмала, декстринов, сахарозы, глюкозы, галактозы.

В дальнейшем у таких детей свободно используются натуральные продукты — источники белка (мясо, птица, яйца, рыба, твердые сыры) и жира (разнообразные растительные масла, сливочное топленое масло). В питании детей с ГГМ младшего возраста также могут использоваться овощи и фрукты, содержащие <1 г глюкозы и галактозы на 100 г продукта. К таковым относятся спаржа, брокколи, сельдерей, цикорий салатный, фенхель, артишок, проростки бамбука, огородная зелень, кабачок, шпинат, авокадо, ревень, консервированные проростки фасоли, латук, водяной кресс, консервированные виноградные листья, грибы.

С возрастом организм ребенка адаптируется, и всасывание глюкозы/галактозы может у части больных улучшаться. Поэтому для детей более старшего возраста разрешается использовать овощи, фрукты и ягоды, содержащие 1–2 г глюкозы и галактозы на 100 г продукта: баклажан, стручковая фасоль, брюссельская капуста, белокочанная капуста, цветная капуста, огурцы-корнишоны, порей, окра (бамия), зеленый перец, редис, зеленый лук, турнепс, брюква, крыжовник, красная смородина, а также лимонный сок [5].

Поддержание нормального физического и психомоторного развития детей с ГГМ по-прежнему требует пристального внимания, особенно это касается долгосрочного управления питанием в связи с тем, что малое количество наблюдений не позволяет определить особенности течения болезни и влияние специфической диеты на характер метаболизма у пациентов в подростковом и взрослом возрасте [5]. Поэтому каждый клинический случай ГГМ представляет большой интерес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка С. поступила в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 5 месяцев. Состояние тяжелое за счет выраженного эксикоза и электролитных нарушений, тяжелой белково-энергетической недостаточности, кишечной недостаточности, ребенок зависим от парентерального питания. Внешний вид ребенка при поступлении представлен на рис. 2.

Анамнез жизни: у матери рассеянный склероз, миома матки. Ребенок от первой беременности, протекающей с истмико-цервикальной недостаточностью в 19–20 недель, на 32 неделе — тазовое предлежание, гепатоз беременных, преэклампсия. Роды оперативные (экстренное кесарево сечение) на 36-й неделе, масса тела при рождении 2309 г, длина 46 см, оценка по шкале APGAR 7/9 баллов.



Рис. 2. Пациентка в возрасте 5 мес. при поступлении (согласие матери на демонстрацию фотографий ребенка получено)

Анамнез заболевания: с рождения у ребенка отмечались вялое сосание, частый жидкий стул, обильные срыгивания, отсутствие прибавки в весе. Лабораторные исследования выявили электролитные нарушения, требующие коррекции и инфузионной терапии.

С рождения девочка находилась на грудном вскармливании, далее в связи с ухудшающимся состоянием и отсутствием положительной динамики была переведена на частичное парентеральное питание через периферическую вену. Частичное энтеральное питание осуществлялось смесью на основе аминокислот.

Результаты лабораторного обследования: анемия (гемоглобин 73–79–83–86 г/л (110–140), эритроциты $2,61\text{--}2,75 \times 10^{12}$ /л ($3,5\text{--}4,8 \times 10^{12}$ /л), лейкоциты $10,49 \times 10^9$ /л ($6\text{--}17,5 \times 10^9$ /л), СОЭ 8 мм/ч, лейкоцитарная формула без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий белок 47–52 г/л (снижен), глюкоза, электролиты в норме (на фоне инфузионной терапии), железо 1,04 мкмоль/л (резко снижено), кислотно-щелочное состояние — умеренный метаболической ацидоз.

УЗИ органов пищеварения: расширены петли кишечника, вторичные изменения поджелудочной железы;

УЗИ почек, надпочечников, сердца, щитовидной железы без патологии.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении: состояние тяжелое, кахексия. Кожные покровы бледные, сухие, тургор тканей резко снижен. Отеков нет. Аппетит резко повышен, энтеральное питание (аминокислотную смесь) не срыгивает. Живот вздут, пальпируются перераздутые петли кишечника, печень и селезенка не увеличены. Стул до 10–15 раз в сутки и более, жидкий, без патологических примесей.

Масса тела 3100 г, длина 57 см (оценка физического развития по шкале WHO Anthro соответствует тяжелой хронической белково-энергетической недостаточности: Z-score масса тела/длина -5,65; масса тела/возраст -6,2; длина/возраст -3,82; индекс массы тела/возраст -6,11. Внешний вид ребенка представлен на рис. 2.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В направительной выписке указано несколько предполагаемых диагнозов: «Синдром мальабсорбции, синдром метаболических нарушений, первичный иммунодефицит, болезнь Вольмана». Сопутствующие диагнозы: «Задержка внутриутробного развития, анемия смешанного генеза».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

К моменту поступления ребенка в отделение мы имели результаты молекулярно-генетического обследования (NGS): в гене *SLC5A1* был выявлен нуклеотидный вариант с.82G>A в гетерозиготном состоянии, ранее описанный как патогенный, и нуклеотидный вариант с.1680T>G в гетерозиготном состоянии — вероятно патогенный. Благодаря этим данным был выставлен диагноз: «Глюкозо-галактозная мальабсорбция».

Лечение: установлен центральный венозный катетер, начато полное парентеральное питание. На фоне парентерального питания, ввиду отсутствия на момент поступления ребенка в отделение специализированной смеси на фруктозе и с учетом возраста ребенка, начато введение допустимых продуктов прикорма.

Режим кормлений: 7 раз через 3 часа. Состав одного кормления: мясное пюре 15 г, овощное пюре 100 мл, растительное масло 3,5 мл. Для компенсации углеводного компонента сухую фруктозу добавляли в овощи с мясом/маслом, а также выпаивали ребенка водой с добавлением фруктозы. Дополнительно ребенок получал 1000 МЕ витамина D, 25 МЕ витамина Е, 1250 МЕ витамина А и 500 мг кальция в сутки.

Расчет суточного фактического питания ребенка приведен в табл. 1.

Таблица 1. Фактическое питание пациента после введения прикорма на основе фруктозосодержащих продуктов

Продукты и блюда прикорма	Количество	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Мясное пюре из грудки индейки/курицы	105 г	10,4	3,8	-	91,4
Овощное пюре цветная капуста/брокколи	700 мл	-	-	28	112
Растительное масло	22 г — 24 мл	-	22	-	196
Фруктоза сухая	27 г	-	-	27	108
Итого		7,28	25,8	55	507,4
На 1 кг фактической массы тела		2,6	6,45	13,75	126,8
Норма физиологической потребности на 1 кг массы тела		2,6	6	13	115



Рис. 3. Состояние пациентки при выписке



Рис. 4. Пациентка в возрасте 10 месяцев,
масса тела 10,2 кг

Через 3 недели интенсивной терапии (пероральное питание + парентеральное питание) достигнута стабилизация состояния: прибавка в массе тела составила +1,2 кг, достигнута нормализация частоты стула, купированы электролитные нарушения. Парентеральное питание было прекращено с рекомендациями продолжать специализированную диету на основе ранее рассчитанного питания, девочка выписана домой в стабильном состоянии (рис. 3).

В данном случае ребенку была необходима смесь Galactomin-19 (Nutricia), углеводный компонент которой полностью представлен фруктозой. По жизненным показаниям пациентка была обеспечена данной смесью и начала получать ее с 9-месячного возраста.

Введение в рацион ребенка специализированной лечебной смеси, которая полностью компенсирует возрастные физиологические потребности в основных питательных веществах, витаминах и микроэлементах, в дополнение к продуктам прикорма, преимущественно содержащим фруктозу, значительно повысило эффективность лечения, способствовало адекватной прибавке массы тела, нормализации темпов физического и психомоторного развития (рис. 4).

В табл. 2 приведен расчет фактического питания ребенка с учетом введения в рацион специализированной смеси Galactomin-19.

Таблица 2. Фактическое питание ребенка с глюкозо-галактозной мальабсорбцией при использовании специализированной смеси на основе фруктозы

Продукты и блюда прикорма	Количество	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г (фруктоза)	Энергия, ккал
Смесь Galactomin-19	600	11,4	26,6	38,4	420
Мясное пюре из грудки индейки/курицы	105 г	10,4	3,8	-	91,4
Овощное пюре цветная капуста/брокколи	700 мл	-	-	28	112
Растительное масло	40 г	-	40	-	360
Фруктоза сухая	50 г	-	-	50	200
Итого		21,8	70	116,4	1183
На 1 кг фактической массы тела		2,18	6,8	12	116
Норма физиологической потребности на 1 кг массы тела		2,6	6	13	115



ПРОГНОЗ

В данном случае прогноз заболевания благоприятный при условии соблюдения диеты. С возрастом возможно улучшение всасывания глюкозы/галактозы. Однако учитывая, что у большинства пациентов формируется гиперкальциемия и со временем нефрокальциноз, требующий, как правило, хирургического лечения, необходимо контролировать показатели фосфорно-кальциевого обмена и состояние почек.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик Х.Т. 7 лет 4 месяца (рис. 5).

Диагноз: «Глюкозо-галактозная мальабсорбция (патогенный вариант chr22:32506121del в гомозиготном состоянии в гене SLC5A1). Мочекаменная болезнь, 2-сторонние конкременты лоханок, мочеточников. Хроническая болезнь почек 1 стадии».

Наблюдается в отделении патологии детей раннего возраста, гастроэнтерологии, нефрологии с возраста 10 мес. При первом поступлении: профузная водянистая диарея, ацидоз, гипокалиемия, масса тела 5,5 кг. Сформировал нефрокальциноз к 5,5 годам.

В возрасте 7 лет самочувствие удовлетворительное. Положение активное. Масса тела 23 кг, рост стоя 116 см. Антропометрические индексы: Z-scores вес/возраст = -0,25, рост/возраст = -1,45, ИМТ/возраст = +0,95. Состояние питания удовлетворительное, имеется тенденция к низкому росту. Живот увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул оформленный / кашеобразный, от 1 до 3 раз в день, без патологических примесей, учащается до 6–8 раз при нарушении диеты (хлеб, рис, каши, сладости).



Рис. 5. Мальчик Х., глюкозо-галактозная мальабсорбция, внешний вид в возрасте 7 лет

Пожизненные диетические рекомендации

Диета с максимальным ограничением следующих углеводов: глюкоза, галактозы, сахарозы, лактозы, мальтозы, декстринов, крахмалов.

Исключаются: сахар, мед, все сладости; все фрукты и ягоды, картофель, бобовые (горох, чечевица, фасоль, нут, маш, соя), корнеплоды (морковь, свекла, лук); рис, овсянка, перловка, пшеничная крупа и манка, макароны, кукурузная крупа, гречка; молоко (в том числе и безлактозное и растительное — любое) и кисломолочные продукты, мягкий творог.

Разрешаются без ограничения: белковые и жировые продукты: мясо (любые сорта), сырокопченые колбасы, рыба, морепродукты, яйца, масло растительное и сливочное, твердые сыры, «сухой» творог; черный шоколад на фруктозе (продается в отделах для диабетиков), зеленые листовые овощи: цветная капуста, брокколи, салат, шпинат, зеленый (молодой) горошек, зеленая (стручковая) фасоль. Фруктоза для подслащивания блюд и напитков.

По индивидуальной переносимости: белокочанная капуста, кольраби, брюссельская капуста, баклажаны, болгарский перец, помидоры, огурцы, зелень в блюда; орехи и семечки (в небольшом количестве).

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденные диарейные расстройства представляют собой группу наследственных энтеропатий с типичным для них дебютом в раннем возрасте [1]. Большинство указанных заболеваний демонстрируют схожую клиническую картину, несмотря на разные исхо-

ды. ГГМ при своевременно начатой диетотерапии имеет благоприятный прогноз. Чтобы как можно раньше начать терапию, необходимо обращать внимание на положительный эффект от парентерального питания и своевременно проводить молекулярную диагностику [6, 7]. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдаются 7 детей с ГГМ в возрасте от нескольких месяцев до 10 лет, в том числе наша пациентка, которая продолжает получать специализированную смесь Galactomin-19 (Nutricia), зарегистрированную в Российской Федерации. Заболевание требует мультидисциплинарного подхода и диспансерного наблюдения пациента не только у педиатра, но и гастроэнтеролога, диетолога, нефролога и других специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глюкозо-галактозная мальабсорбция — редкое (орфанное) аутосомно-рецессивное заболевание, являющееся одной из причин врожденного диарейного синдрома, которое поддается специфической диетотерапии. Во избежание жизнеугрожающих состояний и повышения эффективности лечения у детей с ГГМ необходимо как можно раньше начинать диетотерапию с использованием специализированных смесей с фруктозой в качестве углеводного компонента.

В последующем дети с подтвержденным диагнозом нуждаются в длительном использовании данной смеси и во введении низкоуглеводного прикорма с преимущественным содержанием фруктозы. Для повышения качества оказания медицинской помощи таким детям целесообразно создание регистра пациентов с ГГМ с целью катamnестического наблюдения и усовершенствования оптимальных схем комплексного лечения, включая диетотерапию.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, Elce A, Amato F, Di Constanzo M, et al. Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach. *Int J Mol Sci.* 2012;13(4):4168–4185. doi: 10.3390/ijms13044168
2. Клиническая диетология детского возраста, руководство для врачей / Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство. 2015: 720 с.
3. Ma M, Long Q, Chen F, Zhang T, Lu M, Wang W, Chen L. Nutrition management of congenital glucose-galactose malabsorption. *Medicine.* 2019 Aug;98(33):e16828. doi: 10.1097/MD.00000000000016828
4. Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients.* 2016 Mar 10;8(3):157. doi: 10.3390/nu8030157
5. Shaw V. (ed). *Clinical Paediatric Dietetics.* Fifth Edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2020. 701 p.
6. Berni Canani R, Cirillo P, Terrin G. Chronic and Intractable Diarrhea. In: Guandalini S., editor. *Essential Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.* McGraw-Hill; Chicago, IL, USA. 2005:25–47.
7. Berni Canani R, Terrin G, Cardillo G, Tomaiuolo R, Castaldo G. Congenital diarrheal disorders: Improved understanding of gene defects is leading to advances in intestinal physiology and clinical management. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010;50:360–366. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d135ef

ИЗОЛИРОВАННАЯ ЛИМФАНГИОМА СЕЛЕЗЕНКИ

А.Б. Алхасов, Е.И. Комина, С.А. Ратников, Е.А. Романова,
М.С. Савельева, И.А. Кяримов

ОБОСНОВАНИЕ

Лимфангиома селезенки — редкая мальформация селезеночных лимфатических каналов, которая характеризуется наличием кист, возникающих в результате увеличения размера и количества аномально расширенных тонкостенных лимфатических сосудов. Данная патология встречается, в основном, в детском возрасте, у взрослых зарегистрированы единичные случаи [1]. Хотя до сих пор не достигнуто консенсуса относительно того, является ли лимфангиома селезенки новообразованием или гамартомой, большинство исследователей поддерживают мнение, что ее образование связано с врожденной аномалией лимфатических сосудов [2]. В большинстве случаев лимфангиомы селезенки встречаются в рамках системного лимфангиоматоза. В период с 1939 по 2010 г. в мировой литературе было зарегистрировано 189 случаев лимфангиом селезенки [3]. Изолированные лимфангиомы селезенки представляют собой гораздо более редкую форму; в период с 1990 и 2010 гг. было зарегистрировано лишь 9 случаев [4]. Редкость данной патологии делает данный клинический случай особенно интересным.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка В., 6 лет 11 месяцев, из Республики Марий Эл (г. Йошкар-Ола). Находилась на лечении в хирургическом торакальном отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) с 17.01.22 по 31.01.22 г.

При поступлении активных жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что ребенок от четвертой беременности, третьих срочных самостоятельных физиологических родов. Вес при рождении: 2850 г, рост 49 см. Оценка по шкале APGAR 9/9 баллов. Раннее развитие без особенностей. В октябре 2021 г. (в возрасте 6 лет) во время проведения диспансерного осмотра в детском саду выполнено УЗИ органов брюшной полости, по данным которого в нижнем полюсе селезенки визуализировано кистозное образование. Ребенку в качестве дообследования выполнена МСКТ органов брюшной полости, по данным которой установлен диагноз: «Киста нижнего полюса селезенки». Ребенок госпитализирован в хирургическое торакальное отделение Центра для обследования и оперативного лечения.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Состояние ребенка при поступлении ближе к удовлетворительному. Вес 17,3 кг, рост 117 см, ИМТ 12,6 (дефицит массы тела). Кожные покровы чистые, физиологической окрас-

ски. Лимфатические узлы без системного увеличения. Аускультативно в легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов и явлений дыхательной недостаточности нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Живот в размере не увеличен, печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка увеличена, пальпируется у края реберной дуги, живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Стул и диурез в норме.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании анамнеза, данных проведенного по месту жительства обследования, ребенку был установлен предварительный диагноз: «Кистозное образование нижнего полюса селезенки».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Ребенок был комплексно обследован.

УЗИ органов брюшной полости от 18.01.2022 г.: селезенка увеличена, размер 112×46 мм. В нижнем сегменте ближе к висцеральной поверхности визуализируется кистозное образование размером около 60×65×55 мм, со взвесью в просвете, с неровным внутренним контуром и пристеночными перегородками, аваскулярное при ЦДК.

МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 18.01.2022 г.: селезенка расположена обычно, размер 64×30×98 мм, плотность не изменена, умеренно деформирована. Субкапсулярно в нижнем полюсе селезенки визуализируется округлое кистозное образование плотностью до 22НУ, однородной структуры, с четкими ровными контурами, размером до 55×58×60 мм и наличием единичных перегородок. После внутривенного контрастирования патологическое накопление контрастного препарата не определяется (рис. 1 А, Б), визуализируется артериальный сосуд, диаметром 0,3–0,4 см, подходящий к нижнему полюсу селезенки.

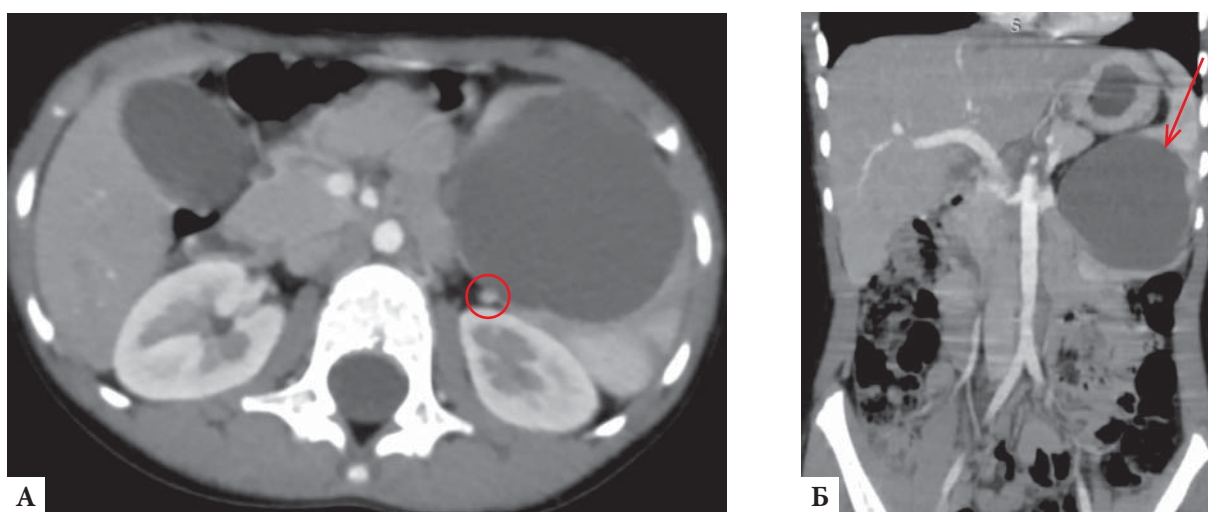


Рис. 1. МСКТ с контрастированием. А — аксиальный, Б — фронтальный срез. Кругом отмечен артериальный сосуд к нижнему полюсу селезенки, на образование в нижнем полюсе указано стрелкой

Антитела к эхинококку не обнаружены. Показатели общего, биохимического анализа крови и коагулограммы в пределах референсных значений.

По итогам проведенного обследования ребенку был установлен диагноз: «Кистозное образование нижнего полюса селезенки». Рекомендовано оперативное лечение в объеме лапароскопии, после уточнения характера заболевания планировалось окончательное решение вопроса об объеме хирургического лечения.

21.01.2022 г. выполнена операция: лапароскопическая резекция нижнего полюса селезенки. В брюшную полость установлены троакары 4×5 мм. Карбоксиперитонеум (12 Нг мм). В нижнем полюсе селезенки визуализируется образование, размером 5,0×5,0 см (рис. 2 А). Киста вскрыта, получена темно-зеленая жидкость, санирована. Образование внутри имеет множественные перегородки (рис. 2 Б). В корне селезенки визуализирован, клипирован и пересечен артериальный сосуд, подходящий к ее нижнему полюсу (рис. 3). По демаркационной линии выполнена резекция нижнего полюса селезенки с помощью монополярного коагулятора с дополнительной обработкой раневой поверхности аргоно-плазменной и биполярной коагуляцией (рис. 3 Б и 4 А). Кровопотеря незначимая. Удаленный полюс селезенки погружен в эндомешок и извлечен через расширенное отверстие 5 мм троакара. За селезенкой установлен дренаж. Троакары и газ удалены из брюшной полости. Раны ушиты внутрикожными рассасывающимися швами.

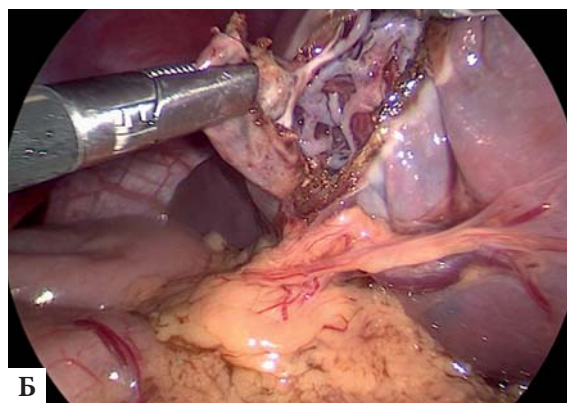


Рис. 2. Интраоперационные фото: А — общий вид образования, Б — вид после вскрытия просвета, визуализируется внутренняя выстилка

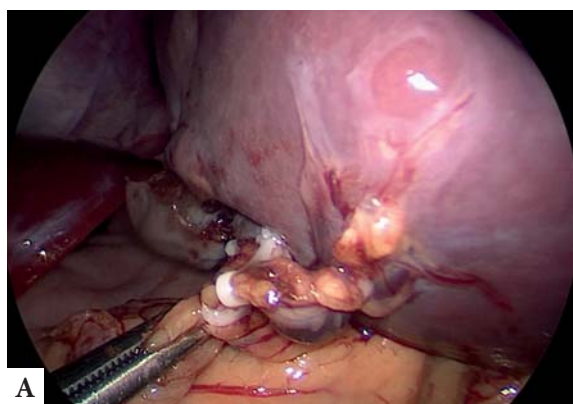


Рис. 3. Интраоперационные фото: А — на сосуд, питающий нижний полюс селезенки, наложена клипса, Б — этап резекции нижнего полюса селезенки с помощью аргоно-плазменной коагуляции

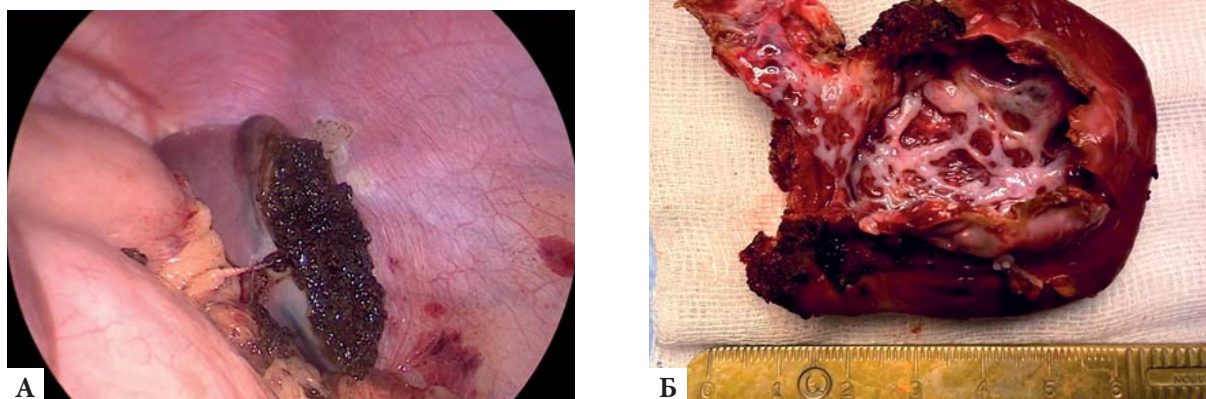


Рис. 4. Интраоперационные фото: А — вид после резекции нижнего полюса селезенки, Б — внешний вид макропрепарата

Макропрепарат: нижний полюс селезенки с образованием (рис. 4 Б).

Морфологический диагноз: «Лимфангиома».

Течение послеоперационного периода соответствовало объему, характеру и тяжести перенесенного вмешательства. Ребенок экстубирован на операционном столе, находилась в ОРИТ в течение суток, затем переведена в хирургическое торакальное отделение, дренаж удален на вторые послеоперационные сутки, швы сняты на седьмые. Ранки зажили первичным натяжением. На десятые сутки ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой.



ПРОГНОЗ

Прогноз при изолированной лимфангиоме селезенки в целом благоприятный и напрямую зависит от радикальности хирургического лечения. Рецидивы по данным мировой литературы встречаются в 9,5% случаев, их основной причиной считается неполное удаление образования [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфангиома — редкая доброкачественная опухоль лимфатических сосудов, наиболее часто диагностируемая у детей [5–7]. В 60% случаев диагноз ставится в возрасте до 1 года. Изолированная локализация лимфангиомы в селезенке является исключительным случаем [4]. Чаще всего данная патология протекает бессимптомно, иногда есть жалобы на боли в левом подреберье. В ряде случаев клиническая картина лимфангиомы селезенки обусловлена клиникой развившихся осложнений, среди которых основными являются: кровоизлияние, явления гиперспленизма, клиника сдавления соседних структур и крупных сосудов [4]. В нашем наблюдении клинические проявления отсутствовали. Лимфангиома, вероятнее всего, носила врожденный характер, обнаружили ее при УЗИ случайно.

Основными методами диагностики лимфангиом являются УЗИ, МСКТ и МРТ [5, 4]. УЗИ на сегодняшний день является наиболее доступным и безопасным методом, который

имеет важное значение в перинатальной диагностике и широко применяется при проведении плановых диспансерных осмотров [2]. Ультразвуковая картина, как правило, представлена аваскулярным кистозным образованием с перегородками, что отмечалось и в нашем наблюдении [4, 6]. МСКТ с внутривенным контрастированием позволяет уточнить характер образования, его связь и взаимоотношение с соседними анатомическими структурами, особое значение данный метод имеет при планировании оперативного лечения [3]. В нашем наблюдении проведение МСКТ с внутривенным контрастированием позволило уточнить характер образования, его локализацию и анатомические особенности кровоснабжения селезенки, и оказало определяющее влияние на планирование оперативного лечения. Магнитно-резонансная томография в случае достаточно качественной визуализации может рассматриваться как альтернатива КТ, однако доступность ее несколько ниже, также данная методика требует большего времени выполнения, что бывает проблематично для детей младшего возраста. Однако на сегодняшний день сочетание УЗИ и МСКТ с контрастированием является наиболее общепринятым алгоритмом диагностики лимфангиом, который позволяет установить диагноз и осуществить периоперационное планирование [4, 8].

Дифференциальный диагноз лимфангиом селезенки достаточно широк и включает гемангиому, паразитарную и посттравматическую кисту, лимфому [4]. Постановка окончательного диагноза невозможна без морфологического исследования, однако на этапе предоперационного обследования обязательным является проведение серологического обследования на паразитарные заболевания (эхинококкоз), тщательное УЗИ и МСКТ с контрастированием для оценки кровотока в образовании. В случае необходимости показана консультация онколога [1, 2]. Также чрезвычайно важным является подробный сбор анамнеза. В нашем наблюдении мать девочки сообщала о возможной травме живота в 2018 году (ребенка ударили в детском саду), что позволяло заподозрить в том числе и травматический генез образования.

Единственным радикальным методом лечения лимфангитом селезенки является хирургическое удаление образования. Операция должна быть выполнена в плановом порядке, однако в ближайшем периоде после установки диагноза это обусловлено наличием риска малигнизации. В мировой литературе описано несколько случаев злокачественного перерождения лимфангиомы в лимфангиосаркому [3].

До недавнего времени более чем у 40% пациентов основным методом оперативного лечения образований селезенки являлась спленэктомия, сопряженная с возникновением аспленического синдрома, что существенно повышает риски развития сепсиса. К прочим осложнениям относятся легочно-плевральные и внутрибрюшные гнойные воспалительные процессы, летальность при которых может достигать 70% [9]. У детей в виду возраста и чрезвычайной важности селезенки как иммунного органа, выполнение органосохраняющих операций приобретает еще большее значение [5, 6]. Выполнение частичной резекции селезенки лапароскопическим способом в настоящее время можно признать «золотым стандартом» лечения данной патологии. Само по себе данное оперативное вмешательство представляет чрезвычайную техническую сложность в виду анатомического строения селезенки и ее высокой кровоточивости [6, 10]. Успешное проведение вмешательства возможно лишь при тщательном изучении анатомии конкретного пациента, опыте хирурга, а также возможности применения современных средств хирургического гемостаза [5, 6].

Согласно литературным данным, вероятность возникновения интра- и постоперационных осложнений, среди которых наиболее часто наблюдались кровотечения и разрывы кист, составляет 10,7% [9]. Важно отметить, что в ходе выполнения данных вмешательств часто встречаются интраоперационные разрывы капсулы селезенки с развитием массивного кровотечения. В связи с высокими рисками осложнений целесообразно применение плазмен-

ного и радиоволнового «скальпеля» и аргоноплазменной коагуляции, которые, воздействуя на ткань, одновременно осуществляют ее рассечение, коагуляцию, деструкцию (деэпителизацию) и стерилизацию [9]. В нашем наблюдении оперативное вмешательство выполнялось с помощью современного монополярного и биполярного коагуляторов, а также с применением аргон-плазменной коагуляции для обработки раневой поверхности, что в совокупности обеспечило надежный гемостаз. Кровопотеря составила не более 10–20 мл. Операция выполнялась лапароскопическим способом, что обеспечило наилучшую переносимость пациентом и минимальные сроки восстановления после оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение наглядно демонстрирует чрезвычайно редкое клиническое наблюдение ребенка с изолированной лимфангиомой селезенки, а также наиболее выгодный вариант оперативного лечения — лапароскопическую резекцию.

Несмотря на свою редкость, данное состояние пациента может встретиться в практике как детского хирурга, так и врача-педиатра. Диагностика лимфангиом должна носить комплексный последовательный характер с обязательным выполнением УЗИ в сочетании с КТ с внутривенным контрастированием. Успешная дифференциальная диагностика возможна лишь при тщательном сборе анамнеза, анализе клинической картины и проведения дополнительных исследований.

Методом выбора при лечении лимфангиом является их хирургическое удаление, прогноз заболевания напрямую зависит от радикальности хирургического лечения. Методом выбора при лечении лимфангиом селезенки является лапароскопическая резекция. Данная методика, несмотря на свою чрезвычайную техническую трудность, является органосохраняющей, что особенно важно и наименее травматично для пациентов раннего возраста.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поддубный И.В., Рябов А.Б., Абрамян М.А., Трунов В.О., Козлов М.Ю., Топилин О.Г., Галкина Я.А., Шалатонин М.П., Мордвин П.А., Твердов И.В. // Хирургическое лечение лимфангиом у детей: описание серии случаев / Онкопедиатрия. 2019;1(6):53–64.
2. Сварич В.Г., Водолазский С.А., Перевозчиков Е.Г., Каганцов И.М. Органосохраняющая операция при удалении лимфангиомы брюшной полости больших размеров у ребенка 3-х лет // Вятский медицинский вестник. 2020;4:102–105. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10140
3. Черноусов К.Ф., Карпова Р.В., Русскова К.С. Методы хирургического лечения пациентов с непаразитарными кистами селезенки // Новости хирургии. 2021;29(5):618–623. doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.617
4. Agha RA, Borrelli MR, Farwana R, Koshy K, Fowler A, Orgill DP. For the SCARE group. The SCARE 2018 statement: updating consensus surgical Case Report (SCARE) guidelines. *Int. J. Surg.* 2018;60:132–136.
5. Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Splenic cysts and tumors: diagnosis and management. *J. Chir.* 2005;142:6–13.
6. Oubaha S, Benidamou S, Hafidi R. Cystic lymphangioma of the spleen: report of an exceptional case. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* 2013;7:8–9.
7. Rodríguez-Montes JA, Collantes-Bellido E, Marín-Serrano E. Linfangioma esplénico Un tumour raro. Presentación de 3 casos y revisión de la bibliografía. *Cirugía y Cirujanos.* 2016;84:152–157.
8. Shalini D, Debadutta S, Sreenivas RC, Tejokrishna K. Cystic lymphangioma of spleen in adults. *BMJ Case Rep.* 2017; bcr2016216267. doi: 10.1136/bcr-2016-216267
9. Steyaert H, Guitard J, Moscovici J. Abdominal cystic lymphangioma in children: benign lesions that can have a proliferative course. *J. Pediatr. Surg.* 1996;31:677–680.
10. Thiam O, Faye PM, Sarr IS, Niasse A, Dieng M. Splenic lymphangioma. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2019;62:40–42.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГИГАНТСКОГО ТРИХОБЕЗОАРА У РЕБЕНКА 13 ЛЕТ

Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, А.А. Гусев, М.М. Лохматов

ОБОСНОВАНИЕ

Трихобезоар — редко встречающаяся патология, характеризующаяся скоплением в желудочно-кишечном тракте проглоченных волос, развивающаяся у 1% пациентов с трихофагией (навязчивым поеданием волос, часто связанным с трихотилломанией — вырыванием волос на голове) [1]. Данное клиническое наблюдение уникально ввиду значительности размеров образовавшегося трихобезоара, занимавшего весь просвет желудка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка В., 13 лет, госпитализирована в хирургическое отделение с неотложной и плановой помощью ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) в октябре 2014 г. с жалобами на эпизодические боли в животе и рвоту после приема пищи, наблюдающимися к моменту госпитализации в течение месяца. По результатам проведенного гастроэнтерологом по месту жительства УЗИ органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопии диагностировано наличие трихобезоара желудка, для удаления которого ребенок направлен в Центр.

Из анамнеза известно, что у ребенка с раннего возраста выявлено наличие поведенческих и эмоциональных проблем. Со слов родителей, в дошкольном возрасте у девочки отмечалась повышенная нервная возбудимость, частые беспричинные истерики. Примерно с возраста 11 лет стали наблюдаться навязчивые действия в виде привычки жевать кончики волос и грызть ногти. Однако, несмотря на наличие указанных психоэмоциональных изменений, медицинская или психологическая помощь ребенку не оказывалась.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В ходе предоперационной подготовки выполнено общеклиническое лабораторное обследование, патологических изменений в результатах которого не отмечалось. По данным УЗИ органов брюшной полости, наблюдалось наличие гипоехогенного образования, занимающего всю полость желудка, при проведении ЭГДС было подтверждено наличие трихобезоара (рис. 1).



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Вследствие выраженной плотности трихобезоара попытка его эндоскопической фрагментации оказалась безуспешной, ввиду чего была выполнена лапаротомия, гастротомия (рис. 2), в ходе которой удален трихобезоар размерами 12×14 см в виде «слепка» желудка (рис. 3). Эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка не отмечалось. Послеоперационный период протекал гладко.

Учитывая наличие психоэмоциональных проблем, ребенок был консультирован детским психиатром, установлен диагноз «Невроз навязчивых состояний, трихофагия», назначена соответствующая медикаментозная терапия. С целью устранения личностных психологических проблем психологами Центра было проведено несколько совместных занятий с девочкой и ее родителями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, наличие трихобезоара ЖКТ является жизнеугрожающим состоянием ввиду возможного развития перитонита вследствие формирования пролежней стенки желудка и развития острой кишечной непроходимости [2, 3].

Кроме того, длительно недиагностированные трихобезоары желудка и кишечника могут являться причиной инвагинации кишечника, обтурационной желтухи, выраженных энтеропатий, острого панкреатита, а также летальных исходов [4].

По результатам исследований отечественных и зарубежных авторов, образование трихобезоаров происходит у пациентов с психическими заболеваниями, сопровождающимися навязчивой привычкой жевать и проглатывать волосы на протяжении длительного времени [3, 5] При этом, чем дольше формирование безоара является нерас-

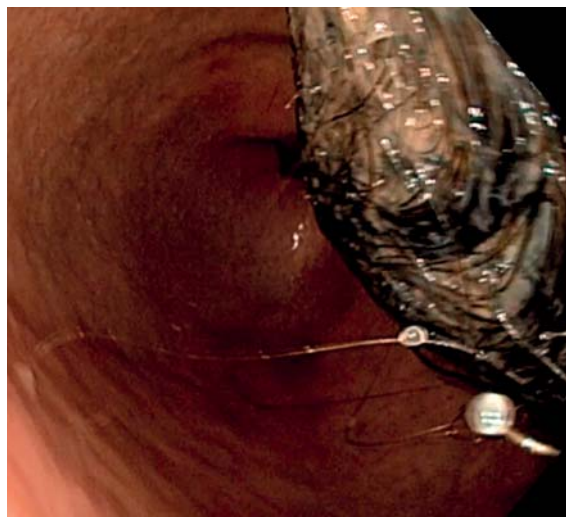


Рис. 1. Фиброзофагогастродуоденоскопия: эндоскопическая картина трихобезоара. Собственное наблюдение

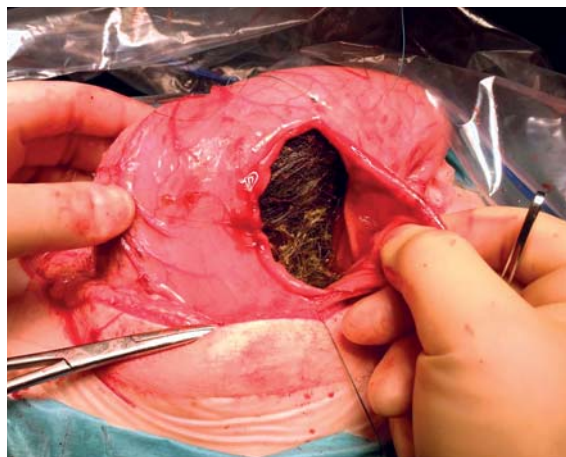


Рис. 2. Гастротомия. Трихобезоар в просвете желудка. Собственное наблюдение



Рис. 3. Удаленный трихобезоар. Собственное наблюдение

познанным, тем выше вероятность необходимости выполнения обширных оперативных вмешательств с целью его извлечения, что в последующем усложняет течение послеоперационного периода и удлиняет сроки пребывания пациентов в стационаре.

Развитие данной жизнеугрожающей патологии возможно предотвратить при своевременной консультации ребенка психологом и психиатром при наличии указанных навязчивых действий и психоэмоциональных отклонений. Своевременное проведение регулярных диспансерных наблюдений дает возможность предотвратить формирование трихобезоаров ЖКТ у детей и предупредить развитие грозных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие желудочных безоаров следует заподозрить у любого ребенка с болью в животе, рвотой, потерей веса или с пальпируемым образованием брюшной полости. Ввиду опасности развития жизнеугрожающих осложнений необходимо исключить вероятность наличия трихобезоара при дифференциально-диагностическом поиске у детей с пальпируемым объемным образованием органов брюшной полости, что делает необходимым проведение ультрасонографии и ЭГДС данной категории пациентов. Длительное отсутствие правильного диагноза при наличии трихобезоара ведет к увеличению объема оперативного вмешательства и несет риск развития жизнеугрожающих осложнений.

Консультации психологов и психиатров у детей с навязчивыми привычками и психоэмоциональными проблемами позволяют предотвратить развитие таких состояний, а также являются неотъемлемой частью терапии в послеоперационном периоде.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nita AF, Hill CJ, Lindley RM, Marven SS, Thomson MA. Human and Doll's Hair in a Gastric Trichobezoar, Endoscopic Retrieval Hazards. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):163–170. doi: 10.1097/MPG.0000000000002779
2. Sanneerappa PB, Hayes HM, Daly E, Moodley V. Trichobezoar: a diagnosis which is hard to swallow and harder to digest. *BMJ Case Rep.* 2014;30;2014: bcr2013201569. doi: 10.1136/bcr-2013-201569
3. Castle SL, Zmora O, Papillon S, Levin D, Stein JE. Management of Complicated Gastric Bezoars in Children and Adolescents. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(9):541–4.
4. Gorter RR, Kneepkens CM, Mattens EC, Aronson DC, Heij HA. Management of trichobezoar: case report and literature review. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(5):457–63. doi: 10.1007/s00383-010-2570-0
5. Ефанова Е.Н., Русак Ю.Э., Горшкова А.В., Васильева Е.А. Трихотилломания и трихобезоар у подростка: клинический случай // Вопросы современной педиатрии. 2019;18(2):134–137 doi: 10.15690/vsp.v18i2.2016

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И СТЕНОЗИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ, ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ (PCDAI 45 БАЛЛОВ), С НЕПРЕРЫВНО-РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ

Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, А.А. Гусев, А.О. Анушенко, М.М. Лохматов

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Крона (БК) — это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кишечника, для которого характерно трансмуральное гранулематозное воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта [1]. Причины возникновения БК до конца не изучены. Основными триггерами являются генетическая предрасположенность (наличие у родственников аутоиммунных заболеваний) к болезни Крона, перенесенные инфекционные заболевания и специфические факторы окружающей среды. Общие симптомы включают в себя диарею, боль в животе, гемоколит, лихорадку, снижение массы тела и клинические проявления астении [2].

БК в основном поражает взрослых, но от 7 до 20% случаев диагностируются в детском возрасте [3]. Заболеваемость БК у детей, особенно у детей в возрасте от 10 до 19 лет, во всем мире ежегодно увеличивается и характеризуется более обширным воспалением с агрессивным и прогрессирующим течением, включая снижение антропометрических показателей [4].

Несмотря на современное медикаментозное лечение, включающее генно-инженерную биологическую терапию, почти у трети детей с диагностированной БК в течение 5 лет после постановки диагноза возникают такие осложнения, как свищи, стриктуры и абсцессы, требующие хирургического лечения [5].

Кроме того, длительность течения БК у детей повышает риск хирургического вмешательства в несколько раз, чем у взрослых. Риск хирургического вмешательства в возрасте 30 лет для пациентов с началом БК в детском возрасте составляет $48 \pm 5\%$ по сравнению с $14 \pm 2\%$ для взрослых пациентов с БК [6].

Оперативные вмешательства у детей с БК, не поддающиеся медикаментозному лечению, можно разделить на группы:

- илеоцекальные резекции (более, чем в 70% случаев), выполняемые для достижения ремиссии, лечения осложнений, (свищи и стриктуры);
- радикальные операции — такие, как субтотальная колэктомия у детей с тяжелым течением колита;
- хирургические вмешательства по неотложным показаниям, связанные с перитонитом или абсцессом брюшной полости [7].

Выполнение хирургических вмешательств у детей с БК предпочтительнее с использованием лапароскопических технологий, которые способствует снижению активности

заболеваемости и скорейшему достижению ремиссии, сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению образования спаек и послеоперационный грыж, а также имеет косметический эффект, что очень важно, особенно у подростков [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик И., 13 лет, проживающий в Тульской области. В июле 2020 г. госпитализирован в хирургическое отделение с неотложной и плановой помощью ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр) после предварительно проведенного обследования в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой.

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза, первых срочных самостоятельных родов. Рост при рождении 55 см, масса 3970 г. Грудное вскармливание до 4-х месяцев. Раннее развитие по возрасту. Наследственный анамнез: у бабушки по материнской линии ревматоидный артрит. Аллергоанамнез: пищевая аллергия на горох, сладкое.

Анамнез заболевания: в марте 2020 г. госпитализирован в хирургический стационар по месту жительства с жалобами на боль в правой подвздошной области, с диагнозом: «Острый аппендицит». Выполнено оперативное вмешательство, послеоперационный диагноз: «Флегмонозный аппендицит, оментит, местный неограниченный перитонит». Через две недели после оперативного вмешательства отмечалось повышение температуры тела, повторные боли в животе. Ребенок повторно госпитализирован в хирургический стационар. Выполнена еще одна операция в объеме диагностической лапароскопии, лапаротомии, резекции подвздошной кишки и пряди сальника с наложением тонко-тонкокишечного анастомоза «конец в конец». В ходе операции был выявлен конгломерат, состоящий из купола слепой кишки, участка подвздошной кишки и пряди сальника. После разделения инфильтрата выявлен участок с перфорацией подвздошной кишки, который был резецирован и сформирован тонко-тонкокишечный анастомоз.

Послеоперационный период протекал с осложнениями. После многократных оперативных вмешательств состояние ребенка оставалось тяжелым, отмечалась лихорадка, учащенный разжиженный стул с примесью крови, снижение аппетита с периодической рвотой, в лабораторных анализах сохранялись повышенные значения маркеров воспаления и анемии, несмотря на проводимую антибактериальную и заместительную терапию.

С целью определения дальнейшей тактики лечения коллеги обратились к нам в Центр для телемедицинской консультации. В результате проведенного мультидисциплинарного телеконсилиума с участием хирургов и гастроэнтерологов, было принято решение о переводе ребенка в Центр.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

После госпитализации ребенку проведено комплексное обследование. При проведении колоноскопии выявлены эндоскопические признаки распространенного колита

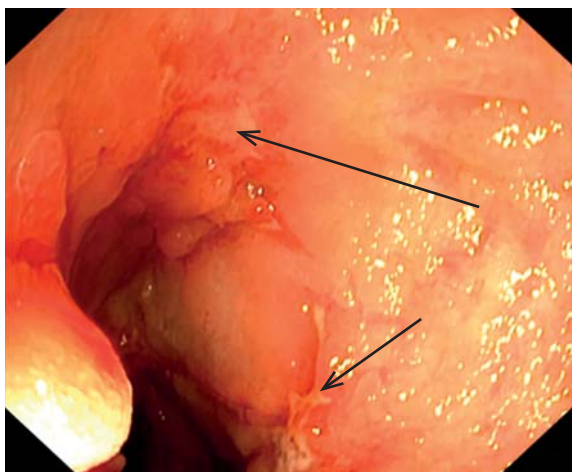


Рис. 1. Эндоскопические признаки болезни Крона, представленные глубокими щелевидными язвами, покрытыми фибрином, в слизистой толстой кишки



Рис. 2. МР-энтерография с инфильтратом в правой подвздошной области, представленная терминальным илеитом и тифлитом с сужением просвета кишки

(рис. 1), язвенный дефект в области тонко-тонкокишечного анастомоза с сужением просвета, не проходимого для эндоскопа. По данным магнитно-резонансной энтерографии (МР-энтерографии), диагностирован конгломерат в правой подвздошной области, представленный терминальным илеитом, баугинитом с сужением просвета (рис. 2). При рентгеноконтрастном исследовании желудочно-кишечного тракта диагностирован протяженный участок стеноза в области илеоцекального угла с признаками частичной кишечной непроходимости (рис. 3). Проведено лабораторное исследование, в том числе с оценкой фекального кальпротектина (>1000 мкг/г).

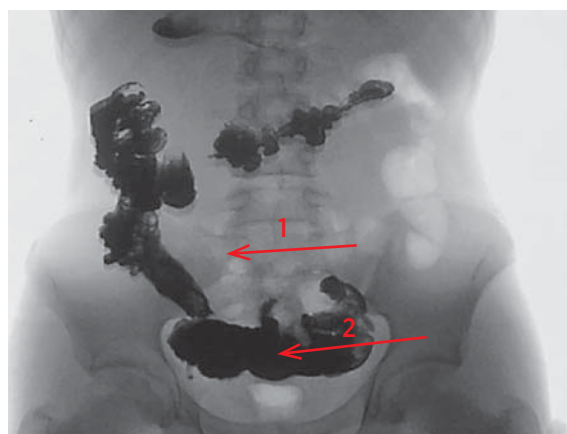


Рис. 3. Рентгеноконтрастное исследование ЖКТ. 1 — участок стеноза подвздошной кишки. 2 — конгломерат петель тонкой кишки с престенотическим расширением



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

После проведенного обследования ребенку установлен диагноз: «Болезнь Крона тонкой и толстой кишки, воспалительной и стенозирующей формы, высокой степени активности (PCDAI 45 баллов), непрерывно-рецидивирующее течение, осложненное частичной кишечной непроходимостью» и выполнено хирургическое вмешательство.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

По принятой в клинике методике была выполнена диагностическая лапароскопия с оценкой состояния брюшной полости и ревизией петель тонкой и толстой кишки для определения

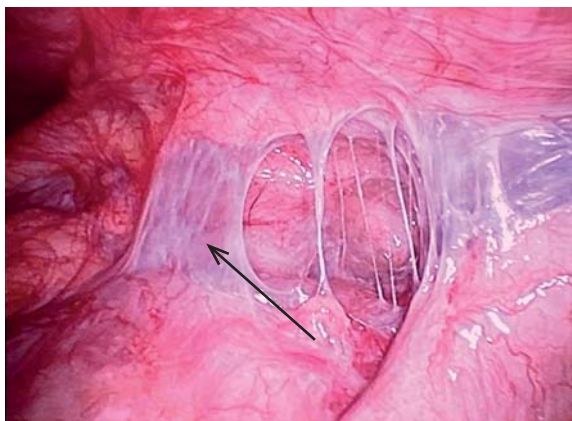


Рис. 4. Выраженный спаечный процесс в правой подвздошной области. Фиксированный спайками инфильтрат брюшной полости (пораженные участки подвздошной кишки и купол слепой кишки)

1 этапом выполнен адгезиолизис с выделением воспалительного конгломерата и множественными межкишечными свищами. Выполнена резекция пораженного участка кишки (рис. 5). Проведено интраоперационное морфологическое исследование краев резецированного фрагмента с гистологическим подтверждением отсутствия активного воспаления в краях приводящего и отводящего отделах кишки. Сформирована терминальная илеостома.

Данное оперативное вмешательство позволило улучшить состояние ребенка, назначить и провести специфическую биологическую терапию, результатом которой стало достижение клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии. Это позволило через 7 месяцев провести 2-й этап хирургического лечения, который заключался



Рис. 5. Резецированный воспалительный конгломерат илеоцекальной области с множественными межкишечными свищами

дальнейшего объема оперативного лечения. Учитывая многократные хирургические вмешательства, в брюшной полости визуализированы множественные висцеро-висцеральные и висцеропариетальные спайки. В правой подвздошной области обнаружен инфильтрат, прикрепленный к передней брюшной стенке, (рис. 4) состоящий из петель подвздошной кишки и купола слепой кишки, который способствовал воспалению в брюшной полости и препятствовал действию специфической терапии. После разделения инфильтрата диагностирован терминальный илеит и тифлит с признаками формирующихся межкишечных свищей за счет активного трансмурального воспаления. Учитывая изменения в брюшной полости, было принято решение о проведении хирургического лечения в 2 этапа.

в восстановлении непрерывности желудочно-кишечного тракта путем устранения илеостомы с формированием аппаратного анастомоза «бок в бок» (рис. 6).

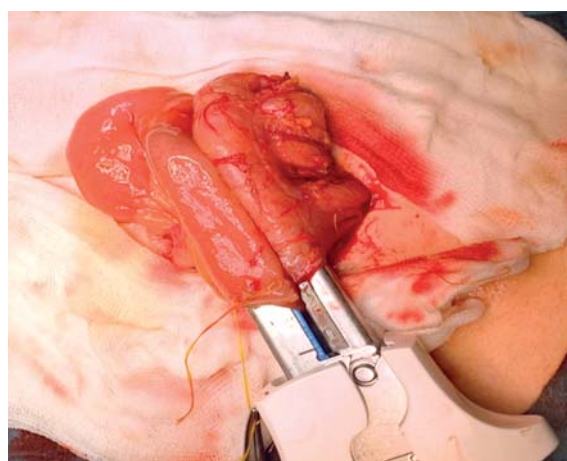


Рис. 6. Формирование механического тонко-толстокишечного анастомоза «бок в бок»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, болезнь Крона зачастую впервые проявляется и протекает под маской острой хирургической патологии, а именно под маской острого аппендицита. При проведении неотложного оперативного вмешательства детским хирургам сложно заподозрить это заболевание, что порой приводит к тактическим хирургическим ошибкам. Оперативное вмешательство в период обострения болезни Крона должно быть минимизировано и заключаться в удалении воспалительного очага, препятствующего действию биологической терапии. Применение такой хирургической тактики направлено на стабилизацию состояния больного, достижение ремиссии, улучшение качества его жизни и полноценную социализацию.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–1517.
2. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Dec 1;98(11):661–669.
3. Hansen LF, Jakobsen C, Paerregaard A, Qvist N, Wewer V. Surgery and postoperative recurrence in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Mar;60(3):347–51. doi: 10.1097/MPG.0000000000000616
4. Levine A, de Bie CI, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:370–377.
5. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135:1106–1113.
6. Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16:953–961.
7. Bemelman WA, Allez M. The surgical intervention: Earlier or never? *Best Pract Res Clin. Gastroenterol*. 2014;28:497–503.
8. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1–16.

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА

А.О. Анушенко, Т.В. Свиридова, С.Б. Лазуренко, А.С. Потапов, В.А. Айсина

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что Болезнь Вильсона относится к редким заболеваниям. Ее распространенность по данным Orphanet составляет 1–9 случаев на 100 000 населения (в среднем 1 на 25 000). Болезнь приводит к существенным нарушениям в функционировании различных органов и систем детского организма (в т. ч. ЦНС), препятствует полноценному психическому развитию и социальной адаптации ребенка. Характеристика клинических проявлений, методов диагностики и терапии болезни Вильсона у детей и взрослых представлены в Российских клинических рекомендациях «Нарушения обмена меди» [1]. В исследованиях Н.М. Козловой и соавт., указывается, что в зависимости от степени и характера вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы, возникают различные варианты психических нарушений [2]. В частности, при неврологической форме заболевания у пациентов наблюдаются эмоциональные трудности в виде аффективных вспышек, снижения познавательных возможностей и нарушения движений, в том числе в речевой моторике, что приводит к трудностям коммуникации. Известно, что в некоторых случаях психическое развитие может реализовываться по типу деменции, с постепенной утратой ранее приобретенных социальных навыков и умений. Психическим расстройствам у детей и подростков с болезнью Вильсона-Коновалова посвящено большое количество работ. Так G. Mura et al. рассмотрели характерные при болезни Вильсона психические расстройства и определили их частоту встречаемости у пациентов детского возраста: сужение сознания и симптомы дезориентации — 12,8%; расстройства личности — 8,2%, депрессия — 4%; суицидальное поведение — 3% [3].

Согласно многочисленным наблюдениям, в первые месяцы после манифестации болезни у детей, как правило, регистрируются высокие уровни тревоги и внутриличностной конфликтности, которые постепенно сменяются гипоманией и в исходе болезни — эмоциональной тупостью. В работах Taly A. V. и соавт. отмечается снижение познавательных возможностей у детей с заболеванием Вильсона [4]. В частности, авторы установили, что при данном заболевании у детей может наблюдаться значительное снижение произвольности внимания, целенаправленности и работоспособности в сочетании с гиперактивностью. При отсутствии специальной системы и условий обучения у пациентов затруднено формирование учебных навыков и овладение социокультурным опытом. Lin L.J. и соавт. изучили психологические проблемы детей с болезнью Вильсона [5]. К ним авторы относят, прежде всего, снижение эмоционально-волевой регуляции. Таким образом, большая вариабельность психофизических изменений у детей при болезни Вильсона, трудности их определения предполагают длительное наблюдение и тщательный анализ медицинских и психолого-педагогических данных. Именно он позволяет определить содержание комплексной медико-социальной помощи. В связи с отсутствием в литературе описания комплексного медико-психолого-педагогического подхода в лечении детей с болезнью Вильсона, представляем клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка Д., 10 лет. Ребенок от 4 беременности (первая — дочь здорова, вторая — сын (болезнь Вильсона), третья — медицинский аборт, 4 — настоящая), протекавшей с симптомами ОРВИ на 3 месяце (симптоматическое лечение). Роды срочные, самостоятельные. Вес при рождении 3480 г, длина тела 51 см. APGAR — 8/8 баллов. К груди приложена сразу. Грудное вскармливание до 1 года 2 месяцев. Раннее психомоторное развитие в соответствие с возрастом. Аллергоanamnez не отягощен. Профилактические прививки по возрасту.

С 6-месячного возраста у ребенка отмечалась склонность к запорам, а в дальнейшем признаки каломазания и энуреза. Наблюдалась по месту жительства с диагнозами долихосигмы, функциональных нарушений моторики толстой кишки, получала симптоматическое лечение, физиотерапию с положительной динамикой.

С 3-летнего возраста наблюдалась у невролога с диагнозом неврозоподобный синдром с жалобами на беспричинные страхи, перепады настроения. Получала лечение ноотропными препаратами, витаминотерапию с незначительной положительной динамикой. С 5-летнего возраста, со слов матери, отмечались снижение памяти и внимания, трудности усвоения новых знаний и нарушение поведения.

Наследственность отягощена: старший, совершеннолетний брат с диагностированной болезнью Вильсона (генетически подтверждена — обнаружена частая мутация С3207А гена *АТР7В*, экзона 14, в гомозиготном состоянии), печеночная форма, с исходом в цирроз печени, проведена ортотопическая трансплантация печени.

Проведено генетическое обследование всех детей в семье. У пациентки выявлена аналогичная мутация (С3207А экзона 14, гена *АТР7В*) в гомозиготном состоянии, что подтверждает болезнь Вильсона (у старшей сестры, 21 год, выявлена мутация в гетерозиготном состоянии). При обследовании ребенка по месту жительства в биохимическом анализе крови впервые выявлено повышение АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ; менее двух норм). При осмотре в щелевой лампе колец Кайзера-Флейшера не обнаружено. В связи с диагностикой болезни на доклинической стадии медикаментозное лечение не назначалось, было принято решение о динамическом наблюдении.

Впервые обследована в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 6 лет (в ноябре-декабре 2008 года). В биохимических анализах отмечено минимальное повышение трансаминаз в пределах двух норм: АЛТ 54 Ед/л, АСТ 57 Ед/л; пограничные значения лабораторных маркеров холестаза (ГГТ 38 Ед/л), гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,55 ммоль/л). По результатам КТ органов брюшной полости и статической сцинтиграфии печени выявлены признаки диффузных изменений печеночной паренхимы без признаков портальной гипертензии. При исследовании метаболизма меди выявлено: церулоплазмин 3,21 г/л (резко снижен, норма >20 г/л), суточная экскреция меди с мочой (нативная) 66,1 мкг/л (45,9 мкг/сут), с нагрузочной пробой с Д-пеницилламином 1180 мкг/сут. Кольца Кайзера-Флейшера не обнаружены. Проведена пункционная биопсия печени (18.05.09): портальные тракты фиброзированы, от трех отходят неполные фиброзные септы, кроме того присутствуют три тонкие порто-портальные септы. В 2-х портальных трактах определяются скудные лимфоидные инфильтраты, пограничная пластинка сохранена. Гепатоциты обычных размеров

и формы, часть гепатоцитов имеет светлую мелкозернистую цитоплазму. В единичных гепатоцитах в препарате — крупные жировые вакуоли. В немногочисленных гепатоцитах вблизи порталных трактов — вакуолизация ядер гепатоцитов.

Предварительный диагноз: «Хронический перипортальный гепатит минимальной степени активности без учета склероза». Индекс гистологической степени активности по Knodell 1-2 балла (I-A, II-A-B, III-B). Индекс склероза по Desmet — 2 балла (умеренный). Содержание меди в биоптатах печени — 456,5 мкг/г (норма <50 мкг/г). Учитывая низкую экскрецию меди с мочой, минимальные изменения биохимических показателей, возраст ребенка, от терапии препаратами Д-пенициллина было принято решение временно воздержаться — назначены препараты цинка (цинка сульфата). При наблюдении по месту жительства состояние ребенка стабильное, терапию препаратами цинка переносит удовлетворительно, жалоб не было. В контрольных биохимических анализах крови отмечена нормализация лабораторных показателей АЛТ, АСТ, ГГТ.

В связи с жалобами родителей на повышенную импульсивность, ночные страхи, отсутствие интереса к познавательной деятельности и устойчивые проблемы в общении с детьми в детском коллективе девочка была проконсультирована психологом.

По результатам наблюдения: девочка крупная, выглядела старше паспортного возраста. Мимика малоподвижная. Фон настроения неустойчивый, приподнятый, близкий к гипоманиакальному. На консультации вела себя без учета ситуации и социальных норм, произвольность низкая, регуляция поведения нарушена: перебивала взрослого, пыталась обнять специалиста, без разрешения брала пособия. На критику обижалась, демонстрировала свое недовольство бурно: хмурилась, поворачивалась к специалисту спиной, многословно грубо критиковала его. Отсутствие со стороны взрослых отрицательной оценки ее поведения, спокойное понимающее отношение к состоянию, предоставление отдыха способствовало эмоциональной стабилизации и успокоению, включению в игровую деятельность. Девочка забывала обиду, продолжала общаться, спустя некоторое время эмоциональная вспышка повторялась. При выполнении заданий действовала импульсивно, схему деятельности сама не удерживала, нуждалась в пооперационном разъяснении, демонстрации нового алгоритма, после чего недолго была доступна сотрудничеству и участвовала в совместной деятельности, однако неожиданно бросала начатое, давала чрезмерно интенсивные эмоциональные реакции как на положительный, так и на негативный результат деятельности (громко кричала, замахивалась на взрослого, разбрасывала игровой инвентарий). Нуждалась в постоянном внешнем контроле поведения. Низкая произвольность, склонность к аффективным реакциям ребенка усугублялись непоследовательным воспитанием в семье (от попустительского к авторитарному). Сложившаяся неблагоприятная социальная ситуация развития, в которой происходило формирование личности девочки, закрепляла неконструктивные формы поведения (негативистские реакции в виде бурного эмоционального реагирования).

Реализация психологического потенциала ребенка была ограничена отсутствием учета его особых образовательных потребностей в дошкольном учреждении.

Психолого-педагогическое заключение: нарушение развития личности (по гипоманиакальному типу) у демонстративного старшего дошкольника с интеллектуальной недостаточностью, значительные трудности социальной адаптации, потворствующий стиль воспитания.

Анализ медицинских и психолого-педагогических сведений о ребенке позволили определить содержание индивидуальной программы психолого-педагогической реабилитации на начальном этапе восстановительного лечения.

- Педагогическая помощь: информирование родителей об актуальных индивидуальных психологических и образовательных потребностях ребенка, обучение специальным педагогическим приемам и формам взаимодействия, помощь взрослому в оптимизации режима дня, организации привлекательной и доступной для ребенка продуктивной и познавательной деятельности в условиях стационара.
- Логопедическая помощь: обогащение словарного запаса, формирование развернутого высказывания, развитие коммуникативной, повествовательной и регулирующей функций речи, умения выразить свое отношение к происходящему с помощью речевого высказывания.
- Психологическая помощь: стабилизация психологического состояния ребенка с использованием методов арт-терапии и релаксации в условиях сенсорной комнаты, укрепление навыков эмоционально-волевой саморегуляции и самоконтроля.
- Семейное консультирование: повышение внутрисемейных ресурсов родителя, помощь в преодолении чувства вины и опасений, связанных с болезнью дочери, укрепление положительного настроения на сотрудничество со специалистами и повышение родительской компетентности в вопросах воспитания ребенка с особыми образовательными потребностями.

По результатам психолого-педагогической реабилитации в рамках комплексного восстановительного лечения родителям были даны следующие рекомендации:

- обращение в психолого-медико-педагогическую комиссию по месту жительства для определения оптимального педагогического маршрута и прикрепления ребенка к образовательной организации, в которой будет реализовываться комплексное психолого-педагогическое сопровождение (дефектолог, логопед, психолог);
- динамическое наблюдение специалистами психолого-педагогической службы ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России;
- пролонгированный курс семейного консультирования с целью повышения психологической готовности родителей к оптимизации социальной ситуации и стиля воспитания;
- наблюдение невролога, психиатра.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Общее состояние средней тяжести. Состояние питания избыточное. Вес 76,1 кг. Рост стоя 172 см. Вес 77 кг. Рост стоя 171,5 см (SDS роста +1,47). ИМТ 26,33. ИМТ SDS +1,7. Кожные покровы бледно-розовые, чистые от сыпи, влажные. Слизистые оболочки чистые. Зев, миндалины: розовый. Подкожная клетчатка выражена избыточно, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения. Костная система: выраженных деформаций нет. Мышцы, суставы: островоспалительных изменений нет. Органы дыхания: В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы равномерно, хрипов нет. Органы кровообращения: Тоны сердца звучные, ритмичные, шумов нет. Органы пищеварения: Appetit сохранен. Диспепсических явлений нет. Живот не вздут, мягкий, безболезненный, доступный глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформлен, окрашен, регулярный, без патологических примесей. Мочеполовая система: сформирована по женскому типу, дизурии нет. Нервная система: менингеальной и общемозговой симптоматики нет. Органы чувств: видит, слышит.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Болезнь Вильсона, смешанная форма.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Повторно ребенок был обследован в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России через полтора года. При исследовании в биохимических анализах крови отмечалось повышение трансаминаз: АЛТ 85 Ед/л, АСТ 69 Ед/л, лабораторных признаков холестаза не отмечено, билирубиновый обмен не нарушен, гиперхолестеринемия 8,16 ммоль/л, синтетическая функция печени сохранена. При исследовании метаболизма меди: экскреция меди с мочой 111,9 мкг/сут (без Д-пеницилламина), 839 мкг/сут (на фоне нагрузки Д-пеницилламином). При МР-исследовании головного мозга отмечено появление гиперинтенсивного МР-сигнала в области таламуса, а по данным ЭЭГ — эпилептиформной активности головного мозга. При осмотре в щелевой лампе кольца Кайзера-Флейшера отсутствуют. При УЗИ брюшной полости размеры печени, селезенки не увеличены, сосуды не расширены. При сцинтиграфии печени диффузные изменения паренхимы без признаков портальной гипертензии. Учитывая появление неврологической симптоматики, сохраняющуюся высокую экскрецию меди с мочой начата терапия Д-пеницилламином в дозе 10 мг/кг/сут, продолжен прием препаратов цинка в дозе 75 мг/сут, назначена терапия пиридоксином (в связи с потенциальным антипиридоксиновым эффектом Д-пеницилламина). По рекомендации психоневролога также получала препараты вальпроевой кислоты.

В течение 9 лет комплексного восстановительного лечения девочка получала психолого-педагогическую помощь с целью создания благоприятных условий для психического развития и последовательной социальной адаптации. Содержание и формы психолого-педагогической работы, режим и профиль специалистов определялись в зависимости от актуального физического состояния, психологических и особых образовательных потребностей ребенка, социальной ситуации развития, а также организации процесса лечения. Благодаря наличию психолого-педагогической диагностики в программе комплексного обследования состояния здоровья ребенка в педиатрическом стационаре стало возможным выявление психологических проблем и особых образовательных потребностей ребенка, родительские установки в отношении воспитания и лечения девочки.

Информирование взрослых об актуальных психологических потребностях девочки, демонстрация результативности специальных педагогических приемов и форм взаимодействия, знакомство с содержанием индивидуальной программы психолого-педагогической реабилитации ребенка повысили готовность родителей к изменению стиля воспитания. Взрослые обратились в психолого-медико-педагогическую комиссию для определения подходящего педагогического маршрута и варианта образовательной программы, согласно рекомендациям специалистов, девочка была включена в систему коррекционной психолого-педагогической помощи в учреждении образования по месту жительства.

Систематическое взаимодействие специалистов учреждения здравоохранения с коллегами (психолог, дефектолог, логопед), реализующими программу психолого-педагогической реабилитации ребенка в образовательном учреждении способствовало достижению преемственности и результативности реабилитационных целей и задач.

Выбор содержания и технологий, методов работы конкретизировались в соответствии с актуальным психологическим состоянием девочки.

В старшем дошкольном возрасте усилия специалистов (дефектолог, логопед, психолог) были направлены на подбор оптимального содержания занятий по формированию образного мышления и развитию речи, повышению зрелости эмоционально-волевой сферы и процессов регуляции поведения, расширению средств общения, коррекции подведения, совершенствованию игровой деятельности, усвоению социальных норм и правил социального взаимодействия. На тренинге детско-родительских отношений взрослые обучались эффективным формам сотрудничества и продуктивного взаимодействия с девочкой.

Комплексное психолого-педагогическое сопровождение подготовило и облегчило адаптацию ребенка в коллективе сверстников и способствовало успешному освоению программного материала в образовательной организации (по АООП для детей с умственной отсталостью).

В начальной школе основными направлениями психолого-педагогической реабилитации стали развитие образного и словесно-логического мышления, расширение репертуара социального взаимодействия со сверстниками, повышение степени самостоятельности в деятельности и общении. Специалистами оказывалась методическая помощь родителям по вопросам оптимизации режима обучения и расширению круга интересов школьницы.

Создание оптимальных условий обучения и воспитания позволили к началу подросткового возраста сформировать у девочки положительную учебную мотивацию и позитивный образ собственного «Я», социальные нормы и правила поведения, самостоятельность (при подготовке домашних заданий, выполнении обязанностей по дому, установлении контактов со сверстниками), расширить круг интересов (преимущественно прикладного характера).

В подростковом возрасте (от 12 до 15 лет) основными направлениями психолого-педагогической реабилитации стали обогащение представлений о себе, развитие самосознания, помощь в определении жизненных и профессиональных ориентиров с учетом личностной направленности и состояния здоровья, формирование навыков асертивного поведения. Дополнительно проводилось семейное консультирование, способствующее повышению взаимопонимания родителей и девушки-подростка, а также ее психологической автономии с учетом актуальных психологических возможностей.

Согласно данным катamnестического наблюдения, по окончании школы поступила в колледж для обучения профессии ландшафтный дизайнер. В свободное время увлекается фотографией, участвует в непродолжительных туристических поездках (1–2 дня) вместе с близкими подругами. Способна самостоятельно соблюдать простую схему лечения, приучена обсуждать возникающие социальные и эмоциональные трудности с близкими, запрашивать помощь у специалистов. Вместе с тем, по-прежнему нуждается в психолого-педагогическом сопровождении в процессе профессионального и личностного становления, а также психологической подготовке к переходу во взрослую медицинскую сеть.

После 5 лет консервативной терапии болезни Вильсона зафиксирована положительная динамика со стороны неврологической симптоматики: отмечена нормализация ЭЭГ, купирования энуреза, энкопреза. Было рекомендовано продолжение приема Д-пенициллина в дозе 12 мг/кг/сут, контроль массы тела пациента, регулярный прием холеретической и гепатопротективной терапии, нормализация и оптимизация режима дня.

При исследовании мочи на медь в 2017 году (7 лет терапии): суточная экскреция 126,9 мкг/л или 491,7 мкг/сут. По данным анализов крови печеночные показатели (трансаминазы, ГГТ, щелочная фосфатаза) в норме, нежелательных реакций на фоне приема Д-пенициллина в виде гемолитической анемии, нарушений функции почек нет. По данным фиброэластометрии медиана плотности печени 6.0 кПа (повышена, соответствует F1 по шкале METAVIR).

В межгоспитальном периоде состояние оставалось относительно стабильным. Жалобы на частые головные боли. Режим дня и отдыха и приема лекарств пациентка соблюдала с погрешностями. В связи с пропуском приемом лекарственных препаратов, она возобновила прием Купренила в дозе 1000 мг/сут.

При последующем наблюдении отмечалась стойкая нормализация биохимических показателей на фоне проводимой хелаторной терапии. Переносимость терапии удовлетворительная, нежелательных реакций на фоне медикаментозной терапии не отмечено. Получала поддерживающую терапию Д-пеницилламином в дозе 10 мг/кг/сут. Продолжила ежегодно госпитализироваться в отделения с целью контроля состояния. Отменена терапия препаратами цинка. Также исключалась сопутствующая патология, эндокринологической патологии не выявлено.

Последняя госпитализация в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 09.12.2018 по 18.12.2018 г. Текущая дозировка Д-пеницилламина 12 мг/кг/сут. Суточная моча на медь: 315,5 мкг/л или 552,1 мкг/сут, лабораторные показатели АЛТ/АСТ, ГГТ в норме, побочных нежелательных реакций со стороны приема Д-пеницилламина не отмечено. Рекомендовано продолжение приема Д-пеницилламина в дозе 10 мг/кг/сут, контроль массы тела пациента, регулярный прием холеретической гастропротективной терапии, оптимизация режима дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранняя диагностика болезни Вильсона и своевременное назначение патогенетической терапии позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания и отсутствия прогрессирования болезни Вильсона.

Наличие целого комплекса психологических и поведенческих трудностей у детей с болезнью Вильсона, тенденция к усложнению структуры и тяжести со временем, свидетельствуют о необходимости пролонгированного психолого-педагогического сопровождения пациентов.

Психолого-педагогическая поддержка ребенка с болезнью Вильсона на всех этапах оказания медицинской помощи в период госпитализации и в процессе лечения по месту жительства способствует гармонизации процесса становления детской личности и включению в социум с учетом его физических и психических возможностей.

Содержание, режим и формы психолого-педагогической работы определяются актуальным психофизическим состоянием пациента, его возрастными и индивидуальными потребностями.

Одними из ключевых задач психолого-педагогической реабилитации выступает помощь родителям в определении оптимального содержания обучения и социальной адаптации ребенка, а также повышение готовности взрослых к сотрудничеству со специалистами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример убедительно демонстрирует результативность комплексного медико-психолого-педагогического подхода в лечении детей с болезнью Вильсона,

а также необходимость межведомственного взаимодействия специалистов учреждения здравоохранения и образования для реализации психического и личностного потенциала ребенка с ограниченными возможностями здоровья.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): Клинические рекомендации Министерство здравоохранения Российской Федерации. М. 2021.
2. Козлова Н.М., Гвак К.В., Гаджибалаева Л.Ш. Болезнь Вильсона-Коновалова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;5:125–129.
3. Mura G, Zimbrea PC, Demelia L, Carta MG. Psychiatric comorbidity in Wilson's disease. *International Review of Psychiatry*. 2017. 19 p.
4. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine*. 2007;86:112–121.
5. Lin LJ, Wang DX, Ding NN, Lin Y, Jin Y, Zheng CQ. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: An experience over 28 years with 133 cases. *Neurological Research*. 2014;36:157–163.
6. Svetel M, Potrebi A, Pekmezov T, Tomi A, Kresojevi N, Jesi R, Kosti VS. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009;15:772–775.

ТИАМИН-БИОТИН ЗАВИСИМАЯ БОЛЕЗНЬ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ (ОМІМ: 607483)

Т.В. Бушуева, Л.М. Кузенкова, К.В. Савостьянов, А.В. Аникин, А.А. Пушков,
М.А. Басаргина, Т.Э. Боровик

Синонимы: синдром нарушения метаболизма тиамин, тип 2; (биотин-тиаминзависимая энцефалопатия, тип 2; биотин-тиамин зависимый некроз базальных ганглиев; синдром дисфункции метаболизма тиамин 2; дефицит переносчика тиамин-2; тиамин-чувствительная энцефалопатия.

ОБОСНОВАНИЕ

Тиамин-биотин зависимая болезнь базальных ганглиев — заболевание из группы нейродегенеративных метаболических расстройств с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленное патогенными вариантами в гене *SLC19A3*, расположенным в хромосомной области 2q36.6 и кодирующем транспортер 2 (hTHTR2) тиамин (витамин В₁).

Это панэтническая болезнь, встречающаяся в различных популяциях, однако большинство случаев описано среди выходцев из Саудовской Аравии [1].

Впервые заболевание было описано в 1998 году Ozand и соавт. как биотинзависимая болезнь базальных ганглиев (BBGD), у 10 пациентов, 8 из которых были выходцами из Саудовской Аравии, 1 — из Сирии и 1 — из Йемена. Родители во всех случаях были кровными родственниками [2].

Клинически заболевание может проявиться в разные возрастные периоды: от раннего возраста до 10 лет.

Неврологические симптомы: мышечная дистония, гемипарез или тетрапарез, нарушения координации движений (атаксия), паралич лицевого нерва (надъядерный паралич лицевого нерва), паралич глазных мышц, затруднения при жевании и глотании (дисфагия), гиперрефлексия, потеря ранее приобретенных навыков, в тяжелых случаях наблюдаются судороги, потеря сознания, кома.

Заболевание может дебютировать остро, клинически проявляясь энцефалопатией с судорогами, потерей двигательной функции, нарушением развития, регрессией приобретенных навыков, мышечной дистонией, наружной офтальмоплегией, дисфагией и дизартрией, развитием тяжелого коматозного состояния вплоть до летального исхода [3].

Подострое начало заболевания характеризуется энцефалопатией, часто провоцируемой лихорадкой, интеркуррентными заболеваниями или травмой. При хроническом течении энцефалопатия прогрессирует медленно [4].

Отмечена фенотипическая гетерогенность и слабая корреляция генотип–фенотип [1].

Как правило, заболевание диагностируется после перенесенного энцефалитического криза, при появлении неврологической симптоматики различной степени тяжести.

Диагноз подтверждают с помощью молекулярно-генетических методов. Ген *SLC19A3* экспрессируется периваскулярными клетками мелких кровеносных сосудов (перицитами) головного мозга и сосудистых сплетений, где происходит транспорт тиамин через гематоэнцефалический барьер.

Патогенные варианты в гене *SLC19A3* ассоциированы с низким уровнем тиамина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), но не в крови, что свидетельствует о нарушении транспорта в центральную нервную систему. В головном мозге два переносчика тиамина (*SLC19A3* и *SLC19A2*) поляризованы (первый на базальной мембране, второй на просветной стороне). Оба эти транспортера необходимы для проникновения тиамина через гематоэнцефалический барьер, что объясняет неврологические симптомы и патологию у пациентов с мутациями в гене *SLC19A3* без системного дефицита тиамина. Кроме того, влияние тиамина и тиаминдифосфата на слабо миелинизированные, развивающиеся структуры детского мозга более выражено, чем в более старшем возрасте, когда головной мозг уже более зрелый, что обуславливает отличия клинической картины дефицита тиамина в разные возрастные периоды. В качестве основной причины нейродегенерации, связанной с дефицитом тиамина, рассматривают эксайтотоксичность глутамата для нейронов головного мозга, отмечается, что селективная нейрональная уязвимость может возникать на разных стадиях созревания мозга [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в острой фазе показывает сильный отек и диффузную T2-гиперинтенсивность базальных ганглиев, таламуса, коры головного мозга и белого вещества мозжечка с множественными областями ограниченной диффузии [6]. После острой фазы картина характеризуется частичным разрешением белого вещества или отеком с разрежением и/или кистозной дегенерацией подкоркового белого вещества, а также базальных ядер и таламуса. В промежуточной фазе картина МРТ головного мозга представлена различной степени атрофией, затрагивающей как глубокое серое, так и белое вещество, в том числе, мозолистое тело. Это может быть связано с обширным истончением коры головного мозга; в некоторых случаях обнаруживаются кистоподобные структуры в белом веществе, таламусе, базальных ганглиях и белом веществе мозжечка. Конечная фаза заболевания характеризуется выраженной глобальной атрофией структур головного мозга [7].

Рутинные лабораторные показатели обычно представлены в пределах нормы, за исключением уровня молочной кислоты, который может быть высоким во время острой фазы. Также повышенный уровень лактата был обнаружен с помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) при поражении белого и серого вещества (рис. 1) [8].

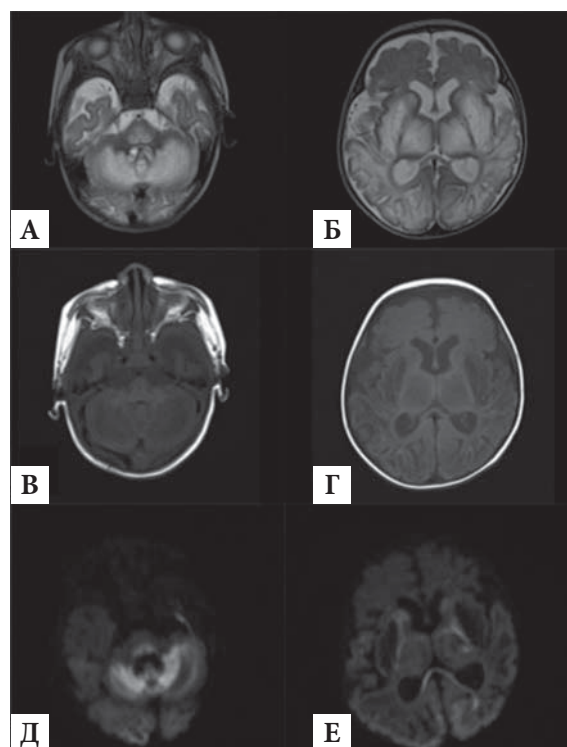


Рис. 1. МРТ головного мозга (пациент в возрасте 2 мес): двусторонняя симметричная повышенная интенсивность сигнала на аксиальных T2-взвешенных изображениях (А, Б) со сниженной интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях (В, Г) в базальных ганглиях, таламусе, среднем мозге, в области моста, продолговатом мозге, лобно-височно-теменно-затылочной коре, подкорковом белом веществе и мозжечке. Диффузионно-взвешенная визуализация: b1000 изображений (Д, Е) показывают обширные области ограниченной диффузии (гиперинтенсивность) в структурах белого и серого вещества головного мозга (валик мозолистого тела, кора, мозжечок, варолиев мост и средний мозг). Заметны увеличение желудочков и гипоплазия мозолистого тела

Ortigoza-Escobar и соавт. выявили, что количественное определение тиамин в цельной крови является информативным методом контроля терапии и течения болезни [9].

Лечение заключается в пожизненном приеме препаратов, в первую очередь тиамин в максимальных дозах и биотин. Tabarki и соавт. сравнивали в исследовании результаты лечения только тиамин и комбинированным лечением тиамин + биотин, преимущество было показано только в случае лечения острого криза [10]. Algahtani H. и соавт. рекомендуют лечение высокими дозами тиамин (10–40 мг/кг/сут) и биотин (5 мг/кг/сут) [11].

В связи с тяжестью заболевания ранняя диагностика играет решающую роль в предотвращении летального исхода и профилактике повреждения головного мозга и развития неврологических осложнений. При этом выживаемость составляет 85%, при наличии одинаковых мутаций результат даже в одной семье может различным — от полной ремиссии до тяжелых неврологических нарушений.

Скрининг на тиамин-биотин зависимую болезнь базальных ганглиев не проводится.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр) обратилась молодая семейная пара с отягощенным наследственным заболеванием анамнезом, с просьбой наблюдать их ребенка с первых дней рождения. На момент обращения молодая женщина находилась на 12-й неделе беременности.

В отделение патологии новорожденных детей поступил мальчик в возрасте 2-х суток жизни. При поступлении жалоб нет.

Анамнез жизни: родители тюркского происхождения, брак родственный (родители троюродные сибсы). Соматическое здоровье матери без патологии, у отца глаукома. Мальчик от 2-й беременности, протекавшей физиологически, 2-х срочных естественных родов. Масса тела при рождении 3770 г, рост 53 см, оценка по шкале APGAR 9/10 баллов.

Первая беременность, наступившая за 2 года до настоящей, завершилась рождением доношенного мальчика, который до 9-месячного возраста рос и развивался соответственно возрасту. В 9 месяцев на фоне ОРВИ перенес острый энцефалитический приступ с последующей резкой регрессией всех навыков, угнетением жизненно важных функций. По жизненным показаниям были установлены трахеостома и гастростома. С 10-месячного возраста ребенок находился в паллиативном отделении детского многопрофильного стационара. По результатам анамнеза, клинико-инструментального обследования (МРТ) было заподозрено заболевание из группы нейродегенеративных наследственных нарушений метаболизма. В результате молекулярно-генетического исследования методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) в гене *SLC19A3* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.223G>A* в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.D75N*, подтвержденный методом секвенирования по Сэнгеру. Семейный сегрегационный анализ позволил установить, что родители являются гетерозиготными носителями варианта *c.223G>A* в гене *SLC19A3*. Таким образом был подтвержден диагноз: «Биотин-тиамин зависимый некроз базальных ганглиев» и была начата патогенетическая терапия тиамин. Однако состояние ребенка оставалось без изменений, и в возрасте 1 г 10 мес наступил летальный исход. На сроке 11 недель второй беременности проведена пренатальная диагностика плода, в гене *SLC19A3* также выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.223G>A* в гомозиготном состоянии. Родители были проинформированы о результатах молекулярно-генетического

исследования плода, возможностях лечения и самостоятельно приняли решение не прерывать беременность.

Данная беременность завершилась естественными родами на сроке 38–39 недель. Течение родов: 1 период — 4 часа, 2 период — 15 минут, безводный промежуток 45 минут, околоплодные воды светлые. Масса тела/длина при рождении 3000/50 см. Окружность головы 34 см. Окружность груди 32 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов.

Состояние после рождения удовлетворительное. Приложен к груди в 1-е сутки. В роддоме вакцинация не проводилась.

В возрасте 2-х суток жизни переведен в отделение патологии новорожденных детей Центра для проведения дополнительного обследования и наблюдения в раннем неонатальном периоде.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении состояние ближе к удовлетворительному. Масса тела к концу 2-х суток 2850 г (физиологическая потеря массы составила 5%). Грудь матери берет, сосет хорошо, не срыгивает. Кожные покровы субиктеричны (физиологическая желтуха со 2-х суток), чистые, тургор тканей слегка снижен, отеков нет. Слизистые чистые, влажные, розовые. Обращают на себя внимание стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, низко посаженные ушные раковины, высокое небо, низкий рост волос, удлинненные стопы. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Рефлексы новорожденных вызываются, живые. Патологические рефлексы отсутствуют. Физиологические отправления в норме.

Неонатальный скрининг взят на третьи сутки жизни, получен отрицательный результат на все 5 заболеваний.

С учетом отягощенной наследственности и результатов антенатальной диагностики ребенку было проведено дополнительное обследование.

По данным нейросонографии (НСГ) и МРТ головного мозга выявлены признаки расширения большой цистерны. Область подкорковых ганглиев не изменена.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: за время исследования эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

Результаты ТМС на 4-е сутки жизни патологии не выявили.

Содержание тиамин (витамин В₁) в сыворотке крови снижено до 1,72 мкг/л (норма 2,1–4,3 мкг/л).

По решению врачебной комиссии, учитывая отягощенный семейный анамнез, данные антенатальной молекулярной диагностики и лабораторных показателей, ребенку назначена патогенетическая терапия: тиамин в дозе 100 мг в сутки внутривенно в течение 5 суток.

На 7-е сутки ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра с рекомендациями продолжать прием тиамин ежедневно на постоянной основе в дозе 100 мг/сутки.

В дальнейшем ребенок продолжал наблюдаться амбулаторно в Консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

После выписки из стационара прием тиамин был продолжен в дозе 100 мг/сутки (перорально), с 4-го месяца жизни к терапии добавлен биотин 5 мг/сутки, с 7 месяцев доза биотин увеличена до 10 мг/сутки. Длительность грудного вскармливания составила 1 год

2 мес, прикорм введен в обычные сроки, питание по возрасту. В возрасте 2-х месяцев проведена вакцинация против туберкулеза.

Динамика развития в возрасте 1 год 5 месяцев. Физическое развитие ребенка соответствует средневозрастным показателям. Масса тела 10,550, рост 81 см (Z скор масса/рост к возрасту 0,31), окружность головы в пределах нормы, 47 см (Z скор -0,26) (рис. 2), большой родничок закрыт. Психомоторное развитие пациента соответствует возрасту: контактен,

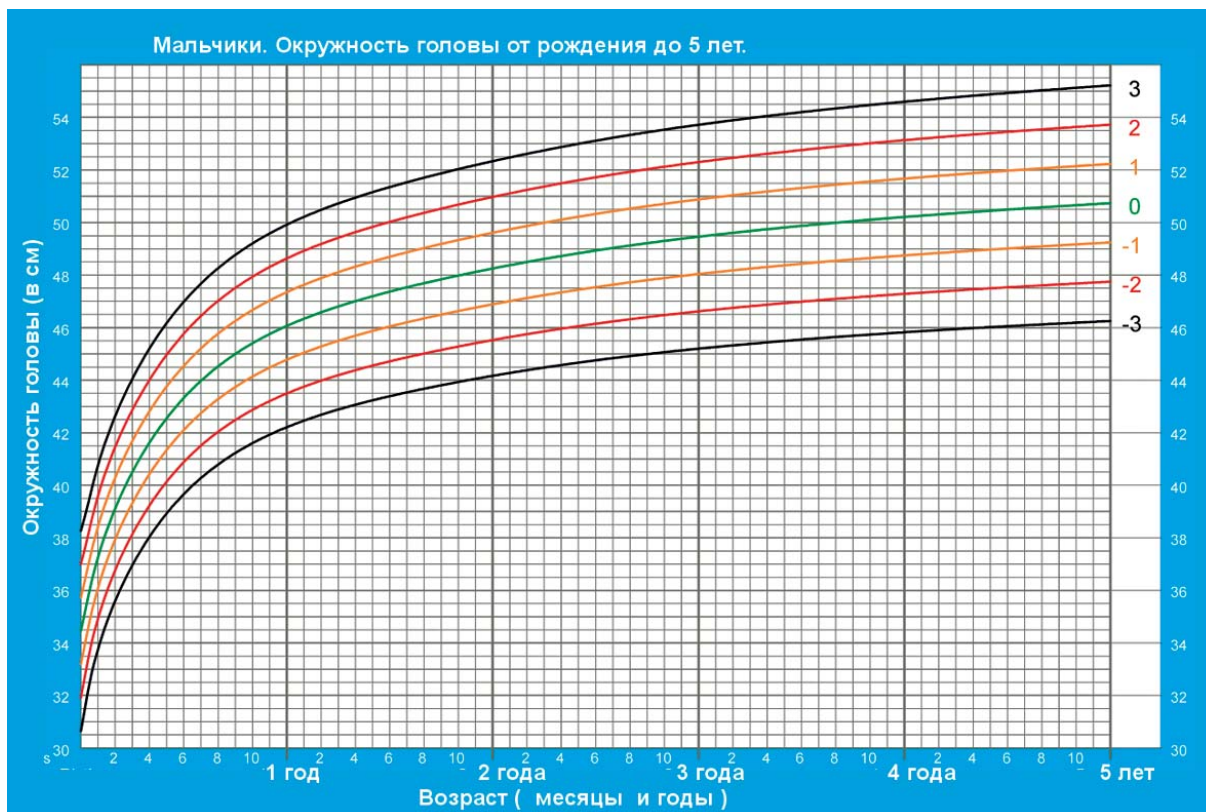


Рис. 2. Динамика окружности головы пациента с рождения до 1 года 5 месяцев

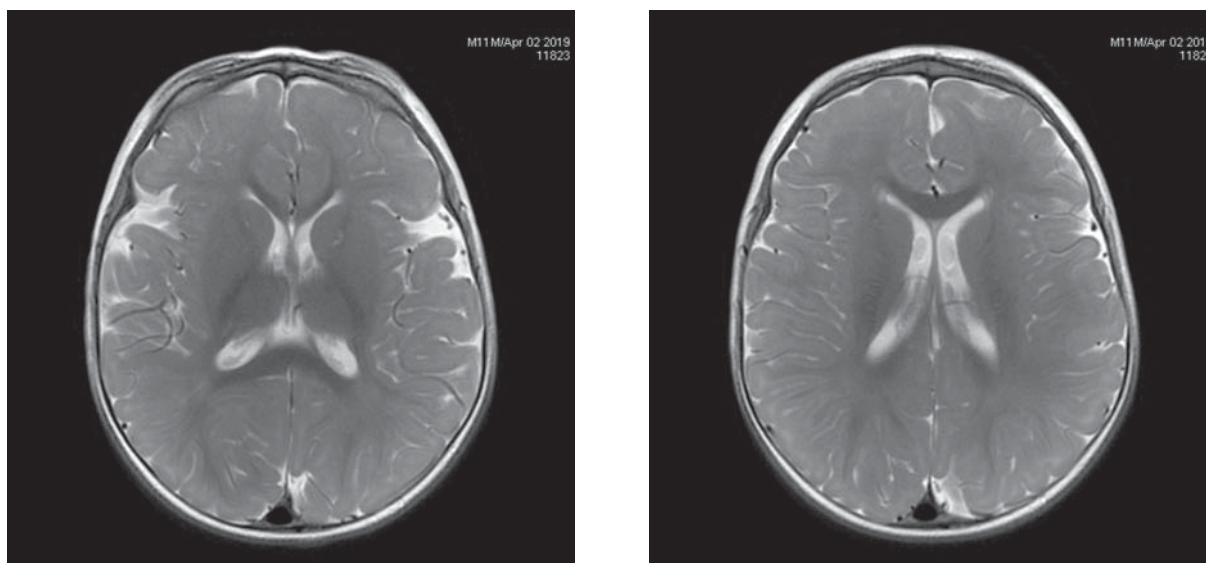


Рис. 3. Картина МРТ пациента в возрасте 1 года 5 месяцев. Патологии не выявлено

эмоционально позитивен, ходит самостоятельно, без поддержки, словарный запас более 10 слов, интересуется окружающими предметами, играет в игрушки. Патологические рефлекссы отсутствуют.

Клинические анализы крови и мочи в норме, лактатацидоз отсутствует, концентрация тиамин в сыворотке крови — норма (3,09 мкг/л).

Картина МРТ без патологии (рис. 3).

Родители дали согласие на описание данного клинического случая без демонстрации фотографий ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом случае благоприятное течение и прогноз заболевания обусловлены ранним началом лечения (почти с самого рождения), за счет установленного наследственного заболевания у старшего сибса, проведения антенатальной и постнатальной диагностики, результаты которых подтвердили диагноз нашего пациента.

Относительно простое лечение могло бы позволить включить заболевание в программу неонатального скрининга, однако частота заболевания до сих пор точно не известна, а диагностика (секвенирование нового поколения) требует больших затрат по сравнению со стоимостью лечения. Литературные данные показывают, что частота носительства мутаций в гене *SLC19A3* составляет в Саудовской Аравии 1 случай на 500 новорожденных детей, а предполагаемая распространенность слишком редка среди населения Саудовской Аравии (приблизительно один на миллион), что свидетельствует не в пользу включения таких, очень редких, заболеваний в программу скрининга новорожденных на популяционном уровне [12].

На основании самого многочисленного описания случаев данной болезни (18 пациентов) авторы рекомендуют учитывать данное расстройство и проводить дифференциальную диагностику у всех пациентов с подострой/острой энцефалопатией и/или атаксией, спровоцированной лихорадкой, и при поражении базальных ганглиев [1].

В некоторых случаях при подострых энцефалитических кризах вовремя назначенное лечение большими дозами тиамин позволяло в течение нескольких месяцев восстановить нормальную МРТ-картину головного мозга. В то же время у одного пациента было обнаружено поражение спинного мозга с усилением сигнала T2 в шейной области, о поражении которой ранее нигде не сообщалось. Данный факт следует принять во внимание при обследовании пациентов с тиамин-биотин зависимой болезнью базальных ганглиев для выявления локализации поражения головного и спинного мозга. У нашего пациента на данный момент отсутствуют клинические и МРТ-признаки патологии, он продолжает лечение и диспансерное наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует помнить о тиамин-биотин зависимой болезни базальных ганглиев в случаях отягощенного семейного анамнеза у пациентов с недифференцированными энцефалитическими кризами, в том числе, недифференцированными митохондриальными энцефалопатиями, так как клинический исход будет зависеть от временного интервала между появлением симптомов и началом лечения.

История нашего пациента подтверждает важность максимально раннего назначения тиамина, добавления биотина и удовлетворительного комплаенса, а также возможность предотвратить развитие нейродегенеративных процессы в головном мозге ребенка.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alfadhel M, Almuntashri M, Jadah RH, et al. Biotin responsive basal ganglia disease should be renamed biotin thiamine responsive basal ganglia disease a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:83–7. doi: 10.1186/1750-1172-8-83
2. Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, et al. Biotin responsive basal ganglia disease a novel entity. *Brain.* 1998;121:1267–79. doi: 10.1093/brain/121.7.1267
3. Aljabri MF, Kamal NM, Arif M, AlQaedi AM, Santali EYM. A case report of biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease in a Saudi child: is extended genetic family study recommended? *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e4819. doi: 10.1097/MD.00000000000004819
4. Schänzer A, Döring B, Ondrouschek M, et al. Stress-induced upregulation of SLC19A3 is impaired in biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease. *Brain Pathol.* 2014;24(03):270–279. doi: 10.1111/bpa.12117
5. Hazell AS, Pannunzio P, Rama Rao KV, Pow DV, Rambaldi A. Thiamine deficiency results in downregulation of the GLAST glutamate transporter in cultured astrocytes. *Glia.* 2003;43(02): 175–184. doi: 10.1002/glia.10241
6. Kevelam SH, Bugiani M, Salomons GS, et al. Exome sequencing reveals mutated SLC19A3 in patients with an early-infantile, lethal encephalopathy. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1534–1543. doi: 10.1093/brain/awt054
7. Yamada K, Miura K, Hara K, et al. A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Med Genet* 2010;11(01):171. doi: 10.1186/1471-2350-11-171.
8. Savasta S, Bassanese F, Buschini C, et al. Biotin-Thiamine Responsive Encephalopathy: Report of an Egyptian Family with a Novel SLC19A3 Mutation and Review of the Literature. *J Pediatr Genet.* 2019. Jun; 8(2): 100–108. doi: 10.1055/s-0038-1676603
9. Ortigoza-Escobar JD, Serrano M, Molero M, et al. Thiamine transporter-2 deficiency: outcome and treatment monitoring. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:92. doi: 10.1186/1750-1172-9-92
10. Tabarki B, Al-Shafi S, Al-Shahwan S, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: clinical, radiologic, and genetic findings. *Neurology.* 2013;80(03):261–267. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb4c
11. Algahtani H, Ghamdi S, Shirah B, Alharbi B, Algahtani R, Bazaid A. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: catastrophic consequences of delay in diagnosis and treatment. *Neurol Res.* 2017;39(02): 117–125. doi: 10.1080/01616412.2016.1263176
12. Alfadhel M, Umair M, Almuzzain B, Alsaif S, AlMohaimed SA, Almashary MA, Alayyar L, Alasiri A, et al. Targeted SLC19A3 gene sequencing of 3000 Saudi newborn: a pilot study toward newborn screening. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019. Oct;6(10):2097–2103. doi: 10.1002/acn3.50898

КАРДИО-ФАЦИО-КОЖНЫЙ СИНДРОМ

К.А. Казакова, Д.Ю. Акоева, М.А. Варичкина, Е.К. Куликова

ОБОСНОВАНИЕ

Кардио-фацио-кожный синдром, известный также как сердечно-кожно-лицевой синдром (cardiofaciocutaneous syndrome; CFC); мутация *G.140501302T>C* в гетерозиготном состоянии в гене *BRAF*, впервые описан в 1986 году Baraitser M [1] и Reynolds JF [2] как необычное сочетание черепно-лицевого дисморфизма, врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы, эктодермальных аномалий и умственной отсталости.

Истинная частота встречаемости этого синдрома неизвестна, однако, по данным Abe Y и соавт., в Японии она составляет 1 случай на 810 000 населения [1]. CFC обусловлен мутациями генов *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* и *MAP2K2*, большинство из них возникают *de novo*. Синдром возникает спорадически и относится к группе похожих по патогенезу заболеваний — RAS-патий [2, 3]. RAS-патии — это класс наследственных заболеваний, имеющих в своей основе нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по RAS/MAPK-пути. Путь RAS/MAPK является важнейшим элементом в регуляции клеточного цикла, дифференцировки, роста, старения клетки и апоптоза [2, 3]. По данным литературы, по 2013 год включительно зафиксировано около 100 случаев синдрома и предполагается, что в мире проживает не более 300 человек с этой аномалией [4]. Учитывая уникальность заболевания, приводим пример собственного наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка, 8 месяцев, 07.10.2018. Впервые госпитализирована в отделение в возрасте 8 месяцев. Основные жалобы: отказ от еды, недостаточная прибавка в весе, срыгивания, слизь в стуле, рвота после приема пищи, отставание в психомоторном и предречевом развитии. При рождении находилась на госпитализации по месту жительства с диагнозом: «Функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, постнатальная гипотрофия 2 ст. Врожденный порок сердца: комбинированный стеноз легочной артерии. Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки. Недостаточность кровообращения 1 степени. Диспластические черты развития (периферическая инверсия 9 хромосомы). Перинатальные поражения центральной нервной системы. Транзиторная лактазная недостаточность».

В 2 месяца жизни проведено оперативное лечение по поводу ВПС: транслюминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза легочной артерии. Послеоперационный период без осложнений.

В 4 месяца выставлен диагноз «Лактазная недостаточность», переведена на искусственное питание. В возрасте 8 месяцев родители обратились к гастроэнтерологу с жалобами на срыгивания, нестабильный стул и отсутствие прибавки в весе. Была рекомендована

госпитализация в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр), в отделение патологии раннего возраста для комплексного обследования. По месту жительства консультирована генетиком. По данным транскраниальной магнитной стимуляции — норма. Муковисцидоз исключен.

Ребенок от здоровых родителей (матери 21 год, отцу 33 года), от 3-й беременности, вторых родов путем кесарева сечения на сроке 37–38 недель. Масса тела при рождении 3300 г. Длина тела при рождении 58 см. Окружность головы 33 см. Окружность груди 33 см. Оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Физиологическая желтуха на третьи сутки. Приложена к груди на вторые сутки. Выписана на 5-е сутки.

Вакцинация в роддоме: вакцина против туберкулеза (БЦЖ) и гепатита В. Затем в возрасте 1 месяц пациентку привили от гепатита В, а далее медотвод (по данным медицинской документации с места жительства).

Со слов мамы (представителя пациента), наследственность не отягощена.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Состояние ребенка тяжелое за счет неврологической симптоматики, белково-энергетической недостаточности и синдромального состояния (?). Положение вынужденное, лежа на спине. Вес 3400 г. Рост 54 см, окружность головы 40 см, окружность груди 37,5 см. Состояние питания: тяжелая белково-энергетическая недостаточность. Кожные покровы бледные, сухие, чистые, тургор снижен, на груди послеоперационный шрам. Слизистые оболочки чистые. Небные дужки и задняя стенка глотки не гиперемированы. Подкожная клетчатка практически отсутствует. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны. Костная система: грудная клетка диспластическая, большой родничок 2,5×2,5, напряжен. Мышечная дистония по спастическому типу, ограничения в отведениях тазобедренных суставов. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД — 30 в минуту. Визуально область сердца не изменена, тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум. ЧСС 140 ударов в минуту. Живот подвздут, при пальпации активная перистальтика, печень +3 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена, стул ежедневный, самостоятельный, с обильным количеством слизи. Мочеполовая система: развита по женскому типу, мочеиспускание свободное, безболезненное. Дизурических явлений нет. Нервная система: грубая задержка психомоторного развития, менингеальной и общемозговой симптоматики нет. Органы чувств: взор фиксирует, нистагм горизонтальный, прослеживает кратковременно, слышит. Индивидуальные особенности: избыточные кожные складки на коже, прочерченный рисунок кожных линий, кожа сухая, ломкие, вьющиеся волосы. Короткая шея, складки в области шеи. Высокая граница роста волос в височной области. Долихоцефалия, выступающие лобные бугры, сглаженные надбровные дуги, низко посаженные, ротированные ушные раковины, антимонолоидный разрез глаз, легкий эпикант, маленький нос, арковидное небо.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика: нарушение всасывания в кишечнике, врожденный порок сердца и кардиофасциальный синдром.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

При госпитализации ребенку были проведены исследования:

1. Эхокардиография. Нормальное положение органов грудной клетки и брюшной полости — Situs solitus. Врожденный порок сердца (ВПС): критический стеноз ствола легочной артерии. Состояние после баллонной пластики клапанного стеноза легочной артерии. Выраженный рестеноз клапана легочной артерии, постстенотическое расширение ствола и ветвей легочной артерии. Выраженная гипертрофия стенок правого желудочка. Незначительная гипоплазия и утолщение задней стенки левого желудочка. Сепарация листков перикарда.
2. Электrokардиограмма. Признаки гипертрофии миокарда правого желудочка. Высоковольтажный зубец R в правых грудных отведениях, глубокий зубец S в отведениях V3–V6; неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Выраженные нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков: сглаженный зубец T во многих отведениях.
3. УЗИ ОГК: признаков нарушений нет.
4. УЗИ почек и мочевого пузыря: пиелэктазия с двух сторон.
5. ЭЭГ-видео-мониторинг: типичной эпилептической, эпилептиформной активности, грубых очаговых изменений нет.

Ребенок консультирован генетиком, проведено молекулярно-генетическое обследование — секвенирование по Сенгеру, поиск мутации *Chr7:140501302T>C* гена *BRAF*. Кроме того, проведено также молекулярно-генетическое обследование родителей пробанда — поиск мутации *Chr7:140501302T>C* гена *BRAF*.



ПРОГНОЗ

Говоря о прогнозе, следует учитывать при данном заболевании мультисистемность поражения. Прогноз для социальной адаптации сомнительный, принимая во внимание задержку психоречевого развития, и возможное развитие умственной отсталости в будущем. Продолжительность жизни пациентов с кардио-фацио-кожным синдромом зависит от степени выраженности клинических проявлений. В нашем случае пациентка имела оперированный ВПС, прогноз для жизни относительно благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дети, страдающие данным заболеванием, нуждаются в междисциплинарной помощи специалистов и комплексном лечении. Пациенты с CFC обязательно должны стоять на учете у кардиолога, так как в 75% случаев у них выявляются врожденные пороки сердца [5]. Учитывая, что у всех детей с вышеописанным синдромом наблюдается задержка моторного и психоречевого развития, требуется наблюдение неврологом. Принимая во внимание выраженные костные деформации, ребенок обязательно должен быть консультирован ортопедом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CFC наследуется по аутосомно-доминантному типу. Большинство пораженных лиц имеют CFC в результате патогенного варианта *de novo*, в связи с чем при постановке диагноза необходима консультация генетика и проведение молекулярно-генетического исследования.

Потомство больного человека подвергается 50-процентному риску унаследовать патогенный вариант, связанный с хлорфторуглеродами. Пренатальное тестирование на беременность с риском возможно, если у пораженного члена семьи выявлен патогенный вариант *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2* или *KRAS*.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, et al. Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1083–94. PMID: 22495831. doi: 10.1002/ajmg.a.35292
2. Rauen KA. The RAS-pathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14(1):355–69. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523
3. Tidyman WE, Rauen KA. Expansion of the RAS-pathies. *Curr Genet Med Rep*. 2016;4(3):57–64. doi: 10.1007/s40142-016-0100-7
4. Thergaonkar RW. Cardiofaciocutaneous syndrome. *Medical Journal Armed Forces India*. 2013; 69(2):175–77.
5. Умнов В.В., Никитина Н.В., Ходоровская А.М., Барлова О.В. Сердечно-кожно-лицевой синдром: обзор литературы и описание клинического случая // Нервно-мышечные болезни. 2018;8(4):49–53.

ВРОЖДЕННАЯ ИХТИОЗИФОРМНАЯ РЕТИКУЛЯРНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ

Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин,
А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденная ихтиозоформная ретикулярная эритродермия («ихтиоз с конфетти», пестрый ихтиоз) является очень редким заболеванием кожи. Распространенность составляет <1:1 000 000 человек, в мировой практике зарегистрировано менее 20 случаев [1].

Заболевание характеризуется медленно увеличивающимися островками нормальной кожи, окруженными эритематозными пятнами с сетчатым узором, в результате чего наблюдается характерный пятнистый рисунок [1, 2]. Заболевание дебютирует в младенчестве с генерализованного пластинчатого ихтиоза, на фоне которого наблюдаются небольшие островки визуально не измененной кожи, напоминающие конфетти [3]. Участки нормальной кожи со временем увеличиваются в количестве и размере. Также у пациентов, как правило, наблюдается ладонно-подошвенная кератодермия [2, 4].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Пациент М., 10 лет, поступил в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) с жалобами на сухость и шелушение кожи, выраженный зуд.

Анамнез заболевания: при рождении состояние коллодиевого плода, к 14-му дню жизни наблюдалось отторжение роговых пластов, выраженное шелушение, состояние эритродермии. В возрасте 3-х месяцев ребенку по месту жительства установлен диагноз врожденного ихтиоза, было рекомендовано внутривенное введение человеческих иммуноглобулинов, Цефтриаксона, назначен Ацитретин, наружно на весь кожный покров наносились эмоленты в форме крема с незначительной положительной динамикой. Консультирован в Мюнхене (Германия), где был установлен диагноз «ихтиозоформная эритродермия», Ацитретин был отменен, рекомендовано использовать только эмоленты.

Семейный анамнез не отягощен.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Локальный статус: кожный патологический процесс имеет универсальный характер, представлен эритродермией (весь кожный покров ярко-красного цвета), на фоне которой отмечаются участки видимо неизменной кожи округлой формы, различных разме-



Рис. 1. Клиническая картина высыпаний



Рис. 2. Клиническая картина высыпаний



Рис. 3. Клиническая картина высыпаний

ров (рис. 1, 2). Отмечается ксероз кожного покрова, кожа ладоней и подошв утолщена, наблюдается выраженное средне- и мелкопластинчатое шелушение (рис. 3).



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Врожденная ихтиозиформная ретикулярная эритродермия.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Данные лабораторных исследований: общие анализы мочи и крови, биохимический анализ крови — без патологии.

Проведено секвенирование нового поколения: выявлена аутосомно-доминантная мутация в гене *KRT10*, расположенного в хромосоме 17q21.2.

Патогистологическое исследование биоптата кожи: обнаружен гиперкератоз, паракератоз, истонченный зернистый слой, также отмечается выраженная перинуклеарная вакуолизация супрабазальных кератиноцитов (рис. 4).



ПРОГНОЗ

Сомнительный, лечение носит симптоматический характер, наблюдается высокий риск развития кожных инфекций.

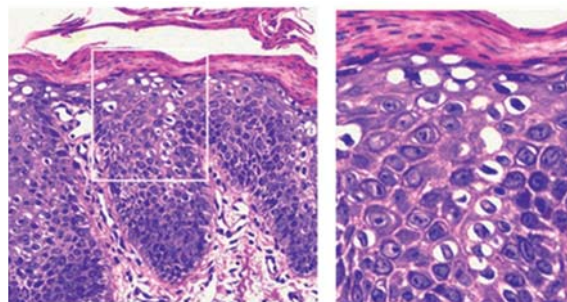


Рис. 4. Патогистологическая картина (окраска Г+Э, увеличение $\times 200$)

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время это первый случай описания врожденной ихтиозиформной ретикулярной эритродермии в России.

Мутации гена *KRT10* является характерной для ихтиозиформной ретикулярной эритродермии («ихтиоза с конфетти»). Проявляется изменением белка кератина 10, в результате чего синтезирующийся аномальный белок неправильно транспортируется в ядра клеток, где он не может образовывать сети промежуточных филаментов. Утрата сети промежуточных филаментов приводит к разрушению клеток эпидермиса, что проявляется нарушением эпидермального барьера, развитием воспаления и шелушением кожи. Однако в некоторых измененных клетках мутировавший ген корректируется посредством сложного процесса обмена генетическим материалом между хромосомами. В результате образуется нормальный белок кератин 10, остающийся в цитоплазме клетки, которая становится нормальной и, продолжая расти и делиться, образует небольшие участки нормальной кожи [3].

Считается, что ихтиоз с конфетти имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Обычно вызывается мутация *de novo*, которая возникает на очень раннем этапе эмбрионального развития, в таких случаях у отсутствуетотягощенный семейный анамнез [4].

Пациент был выписан с рекомендациями по ежедневному использованию эмолентов, очищающих масел для купания, наружному использованию средств, содержащих салициловую кислоту и мочевины, в местах утолщения кожи. Также был назначен Ацитретин.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burger B, Spoerri I, Schubert M, Has C, Itin PH. Description of the natural course and clinical manifestations of ichthyosis with confetti caused by a novel KRT10 mutation. *Br J Dermatol*. 2012. Feb;166(2):434–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10639.x
2. Brusasco A, Cambiaghi S, Tadini G, Berti E, Caputo R. Unusual hyperpigmentation developing in congenital reticular ichthyosiform erythroderma (ichthyosis variegata). *Br J Dermatol*. 1998. Nov;139(5):893–6.
3. Choate KA, Lu Y, Zhou J, Choi M, Elias PM, Farhi A, Nelson-Williams C, Crumrine D, Williams ML, Nopper AJ, Bree A, Milstone LM, Lifton RP. Mitotic recombination in patients with ichthyosis causes reversion of dominant mutations in KRT10. *Science*. 2010. Oct 1;330(6000):94–7. doi: 10.1126/science.1192280
4. Krunic AL, Palcesky D, Busbey S, Medenica M. Congenital reticular ichthyosiform erythroderma--ichthyosis variegata: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(1):36–9.

ВРОЖДЁННАЯ ПАХИОНИХИЯ ЯДАССОНА-ЛЕВАНДОВСКОГО

Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.И. Материкин, Р.В. Епишев, Р.А. Иванов,
А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденная пахионихия (ВП) (Ядассона-Левандовского синдром, врожденный поликератоз, многоформный идиопатический кератоз Сименса, врожденный многоформный кератоз) — редкий аутосомно-доминантный генодерматоз, характеризующийся гиперкератозом ногтей и ладонно-подошвенной области, лейкокератозом полости рта и кистозными поражениями. Он классически подразделяется в зависимости от локализации мутаций в генах KRT6A/KRT16 или KRT6B/KRT17 соответственно на два основных варианта: ВП-1 (синдром Ядассона-Левандовски) и ВП-2 (синдром Джексона-Лоулера).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка Г. 05.11.2019 г.р.

Жалобы: на распространенное поражение ногтей, кожи, слизистой рта.

Анамнез жизни: родилась от второй беременности с угрозой прерывания, вторых родов, по шкале APGAR 8/9 баллов.

Состояние после рождения: физиологическая желтуха в роддоме.

Перенесенные заболевания: ОРВИ 1–2 раза в год.

Вакцинация не полностью.

Аллергологический анамнез: множественная пищевая аллергия, антибиотики — ампициллин (краснота, зуд), амоксиклав (краснота, зуд), цефотаксим (краснота, зуд).

Семейный анамнез: отягощен по отцовской линии — синдром Ядассона-Левандовского.

Травмы и операции отрицает.

Со слов матери, заболевание с первых дней жизни ребенка, когда впервые отметили изменения цвета ногтевых пластинок верхних и нижних конечностей, белый налет на слизистой полости рта. В течение первых трех недель жизни мама заметила утолщение ногтевых пластин. В связи с вышеуказанными жалобами обратились к врачу-генетику ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница». Был поставлен диагноз: «Синдром Ядассона-Левандовского с аутосомно-доминантным типом наследования». Рекомендовано наблюдение у генетика. С 9 месяцев (когда ребенок начал ходить) появились высыпания на коже стоп в местах наибольшего давления. Неоднократно консультирован ортопедом, онкологом, стоматологом аллергологом-иммунологом. Назначалось симптоматическое лечение: ретинола пальмитат 2 капли 1 раз в день с 6 месяцев, в настоящее время 10 капель в день без перерыва, местно: мазь метилпреднизолона аце-



Рис. 1. Фото пациентки при поступлении

понат, увлажняющие средства. На фоне терапии процесс протекал с кратковременным положительным эффектом, зависимости от времени года не отмечалось. В 2021 году, после отмены ретинола пальмитата, появились новые элементы на интактных ранее участках. Поступила в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения диагностики и подбора терапии.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Данные осмотра при поступлении: Температура 36,6°C. Положение активное.

Status localis: Кожный патологический процесс имеет распространенный и симметричный характер и представлен наличием папул, чешуек, ониходистрофией на кистях и стопах. Ногти кистей и стоп характеризуются выраженным утолщением, с краев крошатся (рис. 1). На коже стоп в области больших пальцев определяются папулезные утолщения (омозолелости). В области претибимальной поверхности на коже плеч определяются фолликулярные папулы с чешуйками на поверхности (фолликулярный гиперкератоз). При исследовании полости рта выявлен выраженный лейкокератоз на боковой поверхности языка. Субъективно жалоб нет.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Лабораторные данные:

Общие анализы крови, мочи и биохимический анализ крови: без патологии.

Бактериальные посевы без особенностей.

Инструментальные данные:

УЗИ ОБП: УЗ признаки диффузных паренхиматозных изменений печени, вторичных изменений поджелудочной железы.

УЗИ почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: структурной патологии не выявлено.



ПРОГНОЗ

Прогноз сомнительный.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время это второй случай описания врожденной пахионихии Ядассона-Левандовского в России. Точных эпидемиологических данных о заболеваемости нет, однако можно сказать, что на сегодняшний день во всем мире зарегистрировано всего около 1000 пациентов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Porter RM, Bravo AA, Smith FJD. Management of Plantar Keratodermas. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2017;107(5):428–435.
2. Anupama MP, Yugandar I, Shiva K. Jadassohn Lewandowsky Syndrome: A Rare Entity. *Indian J Dermatol*. 2015 Sep-Oct; 60(5):524.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С ХРОНИЧЕСКИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ДЕРМАТОМИОЗИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ КАЛЬЦИНАТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, А.А. Гусев

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) — это редкое заболевание, относящееся к группе идиопатических воспалительных миопатий с тяжелым, преимущественным поражением поперечно-полосатой мускулатуры, кожи и сосудов микроциркуляторного русла с отложением кальцинатов в мягких тканях, нарушающих функцию опорно-двигательного аппарата.

По данным Национального института артрита, болезней опорно-двигательного аппарата и кожи США (NIAMS), распространенность ЮДМ составляет 4 на 100 000 детей в возрасте до 17 лет, с колебаниями в различных этнических группах. В отечественной литературе отсутствуют достоверные сведения о распространенности ЮДМ в детской популяции.

При ювенильной форме дерматомиозита в 70% случаев развивается такое осложнение, как кальциноз мягких тканей. В 5% случаев формируется функциональная недостаточность опорно-двигательной системы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик 04.05.2013 г.р., из Воронежа. Первый контакт с пациентом состоялся 30.11.2018 г. Жалобы: появление образований плотной консистенции (кальцинатов) в мягких тканях верхних и нижних конечностей, неэффективность консервативной терапии кальцинатов, нарушение функции опорно-двигательного аппарата.

Первые клинические проявления у ребенка появились в возрасте 1 года в виде повышения температуры до 39,5°C, слабости, быстрой утомляемости. Ребенок не мог самостоятельно встать и ходить. В связи с этим он неоднократно госпитализировался в стационары по месту жительства, но диагноз не был верифицирован.

Спустя год, когда ребенок поступил в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр), ему был выставлен диагноз ЮДМ. Учитывая аутоиммунный, хронический характер заболевания, ребенок получал иммуноподавляющую терапию метотрексатом в сочетании с метилпреднизолоном. Также, учитывая признаки выраженного остеопороза, была назначена терапия ибандроновой кислотой в сочетании с инфузионной терапией иммуноглобулинами. За время пребывания дома состояние ребенка ухудшилось из-за появления новых кальцинатов (рис. 1–3).



Рис. 1. Множественные кальцинаты нижних конечностей



Рис. 3. Прогрессирование кальцинатов нижних конечностей



Рис. 2. Кальцинаты в области локтевого сустава



Рис. 4. Вскрывшейся кальцинат в области коленного сустава на фоне воспаления

На фоне терапии в период с июня 2015 по ноябрь 2018 г.г. у ребенка отмечались двукратные эпизоды острого воспаления с образованием абсцессов в области кальцинатов (рис. 4), что потребовало срочного оперативного вмешательства. Хирургическая помощь была оказана только в объеме вскрытия и дренирования. В дальнейшем радикальное хирургическое лечение не проводилось в связи с отсутствием методов хирургической коррекции данной патологии. Состояние ребенка с отрицательной динамикой в виде появления новых кальцинатов.

Госпитализация в Центр в ноябре 2018 г. Ребенок был проконсультирован совместно с детским хирургом. На фоне прогрессирования образования кальцинатов нарушалась и функция опорно-двигательного аппарата (рис. 5). Множественные кальцинаты в области ягодиц, достигающие размера до 15 см, не позволяли пациенту полноценно сидеть, вызывали деформацию позвоночника (рис. 6–7), в связи с чем родители были вынуждены использовать корригирующие подушки. Отмечались выраженные изменения голеностопных суставов и стоп. Учитывая данные анамнеза и клинической картины (ограничение движений в коленных и голеностопных суставах, наличие периартикулярно расположенных кальцинатов около пораженных суставов), лабораторных изменений (некомпенсированный аутовоспалительный синдром, признаки высокой активности процесса), принято решение воздержаться от оперативного вмешательства. Скорректирована иммуносупрессивная терапия — смена метотрексата на микро-



Рис. 5. Деформация стопы за счет активного прироста кальцинатов

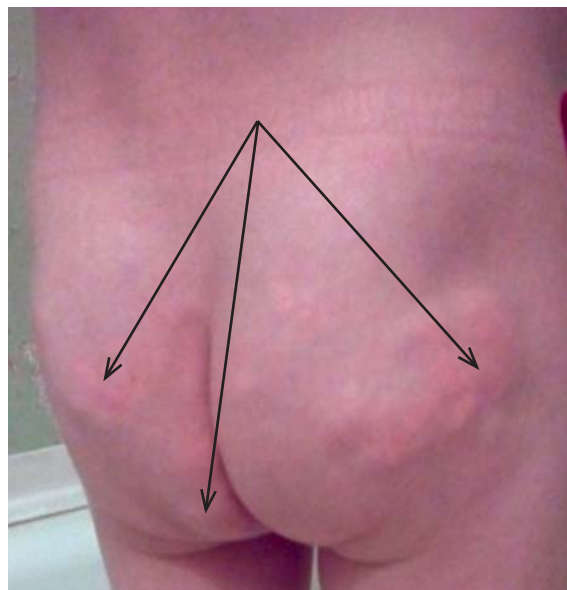


Рис. 6. Кальцинаты в области ягодиц



Рис. 7. Деформация позвоночника вследствие отложения кальция в ягодичных областях

фенолата мофетил. Ребенку по жизненным показаниям был назначен генно-инженерный биологический препарат, блокатор ИЛ-16, канакинумаб.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии, гестоза, хронической внутриутробной гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности, вторых срочных родов путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении 3870 г. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Рос и развивался соответственно возрасту. Профилактические прививки: ребенок вакцинирован согласно национальному календарю до 1 года. Аллергоанамнез не отягощен.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Температура 36,9°C. Вес 15 кг. Рост стоя — 106 см. Состояние питания соответствует возрасту. Кожные покровы бледно-розовые, со множественными кальцинатами в области мелких суставов кистей и стоп, коленных суставов, ягодиц, локтевых суставов. Слизистые оболочки чистые. Зев и миндалины не гиперемированы. Подкожная клетчатка умеренно развита. Лимфатическая система: пальпируются единичные переднешейные лимфоузлы, не спаянные с окружающими тканями, мягко-эластической консистенции, безболезненные при пальпации. Костная система: деформация костных структур в области кистей рук, голеностопных суставов, стоп. Мышцы, суставы: мышечный тонус удовлетворительный. Ограничение движений и деформация в коленных и голеностопных суставах из-за кальциноза мягких тканей. Движения безболезненные, отеков нет, суставы на ощупь не горячие. Остальные группы суставов без выраженных деформаций, движения в них полнообъемные, безболезненные. Ригидности позвоночника, энтезопатий нет. Утренней скованности нет. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 22 в мин. Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена. Тоны сердца умеренной звучности, ритмичные. ЧСС 89 в мин, артериальное давление 105/52 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Органы пищеварения: живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул был оформленный, без патологических примесей. Мочеполовая система: дизурических явлений нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Нервная система: сознание ясное. Ориентация во времени и пространстве не нарушена. Менингеальных симптомов нет. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Двигательная функция не нарушена. Умственное развитие в пределах возрастной нормы. Органы чувств: видит, слышит. Эндокринная система: без патологии.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Хронический ювенильный дерматомиозит». Осложнения: кальциноз мягких тканей верхних и нижних конечностей.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Госпитализация 17.08.2020 года в хирургическое отделение с неотложной и плановой помощью ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр). Состояние с положительной динамикой. Образование новых кальцинатов



Рис. 8. Вид кальцинатов нижних конечностей на МРТ

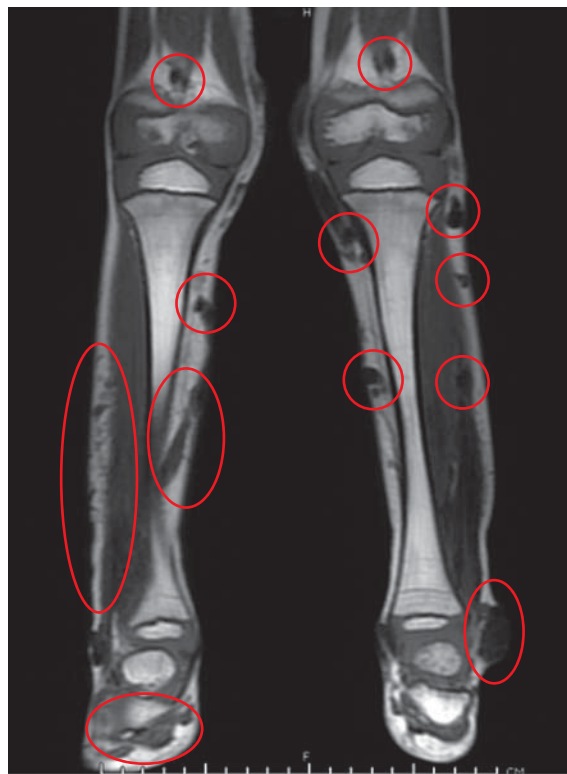


Рис. 9. Вид кальцинатов на КТ нижних конечностей

не отмечено. Ребенку были выполнены КТ, магнитно-резонансная томография, рентгенография конечностей (рис. 8, 9), что позволило оценить объем и распространенность патологического процесса. По данным инструментальных методов исследования, кальцинаты четко визуализируются в мягких тканях и вызывают деформацию костных структур. После проведенного обследования нами было принято решение о проведении хирургического вмешательства. Первым этапом планировалось удалить самые крупные кальцинаты, достигавшие размера до 15 см (рис. 10). Они располагались преимущественно в ягодичных областях, а также на уровне стоп и голей. Основной задачей было сохранить кожный лоскут, при этом максимально радикально удалить образование, не затронув сосудисто-нервные

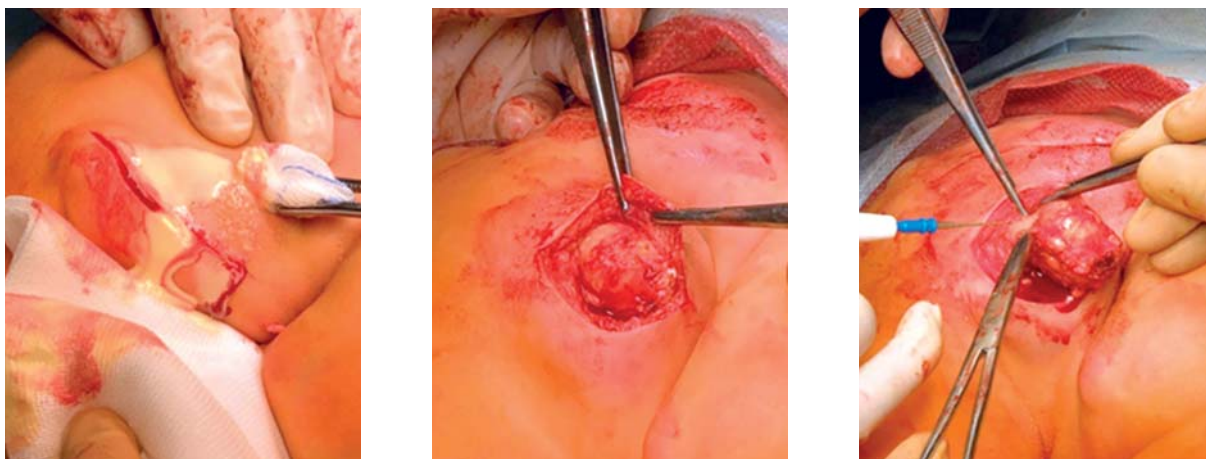


Рис. 10. Этапы хирургического лечения — выделение кальцинатов из мягких тканей



Рис. 11. Перевязка послеоперационных ран

пучки. Мы применяли полуокаймляющие разрезы кожи ниже образования, которые позволяли отслоить кожный лоскут над кальцинатом, не нарушив его кровоснабжения и иннервации. Кальцинаты были выделены из мягких тканей с помощью электродермокоагулятора, что позволило избежать кровопотери из обширной раневой поверхности. Учитывая, что кальцинаты не имели капсулы и имбибировали окружающие мягкие ткани, их оставшиеся части были механически удалены. Для достижения конгруэнтности краев ран ушивание проводилось антибактериальной нитью с применением шва по Донати. В послеоперационном периоде мы выполняли перевязки с обработкой послеоперационных ран антисептическим раствором повидон-йод (рис. 11).

Описанная выше методика позволила достичь быстрого заживления раневых поверхностей первичным натяжением, уменьшения болевого синдрома и ранней реабилитации, что позволило вертикализировать ребенка на первые сутки. При этом развития очагов некроза кожного лоскута и келоидных рубцов не наблюдалось. На 7-е послеоперационные сутки ребенок был выписан домой.



ПРОГНОЗ

При соблюдении всех рекомендаций, необходимых для подавления аутовоспалительного процесса, прогноз заболевания может считаться условно благоприятным. Патогенетически обоснованная терапия и ликвидация способствует уменьшению риска развития такого осложнения, как образование кальцинатов мягких тканей.

Поэтому наиболее существенными для прогноза рекомендациями является постоянная терапия иммуносупрессивными препаратами.

По жизненным показаниям необходимо продолжить терапию Тофацитинибом и ингибиторами резорбции костной ткани (памидроновой кислотой).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тема ювенильных дерматомиозитов является актуальной проблемой в связи с редкой встречаемостью данного заболевания и составляет 4 на 100 000 детей в возрасте до 17 лет.

При ювенильной форме дерматомиозита в 70% случаев развивается такое осложнение, как кальциноз мягких тканей, из них в 5% случаев формируется функциональная недостаточность опорно-двигательной системы [1, 2]. При этом неэффективная консервативная терапия кальцинозов мягких тканей и отсутствие клинических рекомендаций по хирургическому лечению детей с осложнённой формой ЮДМ стали для нас актуальными вопросами, чему и посвящено данное исследование.

Основной задачей было сохранить кожный лоскут при этом максимально радикально удалить образование, не затронув сосудисто-нервные пучки, с последующей пластикой образовавшегося дефекта местными тканями. Описанная выше методика бережного удаления образований позволила нам достичь хорошего клинического эффекта в отдалённой перспективе (рис. 12).



Рис. 12. Вид нижней конечности и ягодиц в отдаленном послеоперационном периоде

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осложнённые формы ювенильного дерматомиозита остаются актуальной проблемой настоящего времени. Сложности в достижении ремиссии и снижении активности аутовоспалительного процесса, развитие такого грозного осложнения, как формирование кальцинозов мягких тканей, определяют необходимость ранней диагностики данного состояния, своевременного лечения и, конечно, междисциплинарного подхода. Также существует необходимость разработки четких клинических рекомендаций по хирургическому лечению осложнённых форм ювенильного дерматомиозита, что позволит сохранить функцию опорно-двигательного аппарата и улучшить качество жизни пациентов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ювенильный_дерматомиозит. KP480.pdf. Доступ по ссылке: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/>.
2. Patient-Caregiver. Diseases-Conditions. *Juvenile-Dermatomyositis*. Available from: <https://www-rheumatology-org.translate.goog/I-Am-A/>

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, Т.С. Вознесенская, О.А. Зробок,
С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, П.В. Ананьин, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин

ОБОСНОВАНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром — генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [1]. Заболевание относится к орфанным, с частотой встречаемости 1–7 на 1 000 000 населения [1]. Несвоевременная диагностика и отсутствие соответствующего лечения ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, прогрессированием острого почечного повреждения до терминальной почечной недостаточности и летальным исходом [2, 3]. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) последние несколько лет наблюдалось большое количество детей с соответствующим диагнозом, однако уникальность данного клинического случая заключается в развитии типичного клинико-лабораторного симптомокомплекса нефротического синдрома задолго до лабораторных проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка, 3,5 года, русская, проживает в Тюменской области. Первый контакт с пациенткой состоялся в феврале 2019 г.

Основные жалобы: рецидивирующие эпизоды инфекций мочевых путей, повышение артериального давления, появление белка в моче.

Анамнез болезни:

Наблюдалась урологом с рождения в связи с двусторонней пиелоэктазией. в возрасте 7 мес впервые была выявлена анемия легкой степени, в 8 мес — зафиксирован эпизод фебрильной лихорадки, сопровождавшийся появлением мелкопятнистой сыпи на теле; протеинурией 1–3 г/л, микрогематурией (эр. 11 в п.зр.), лейкоцитурией (лейк. 35 в п.зр.), анемией средней тяжести (гемоглобин 89 г/л). Получала антибактериальную терапию Цефиксимом в дозе 8 мг/кг в течение 10 дней, на этом фоне лихорадка купировалась, сыпь приобрела не ярко выраженный характер, протеинурия снизилась до 0,7 г/л с последующим колебанием от 0,5–0,9 г/л.

В возрасте 9 мес был зафиксирован второй эпизод фебрильной лихорадки, сопровождавшийся усилением выраженности сыпи, нарастанием протеинурии до нефротического уровня (протеинурия 3,3 г/л) в отсутствии гипопроteinемии (общий белок

56 г/л) и периферических отеков. Функция почек оставалась сохранной (сывороточный креатинин 26 мкмоль/л). На 8-е сут госпитализации состояние ухудшилось, развился симптомокомплекс нефротического синдрома (периферические отеки, протеинурия 4,5 г/л, гипопроteinемия 34,3 г/л), Кумбс-негативная анемия тяжелой степени (гемоглобин 58 г/л, ЛДГ — 767 Ед/л), присоединение артериальной гипертензии (артериальное давление 125/70 мм рт. ст.).

Проводилась антибактериальная, диуретическая терапия (фуросемид в сочетании с внутривенным введением альбумина), антигипертензивная терапия (эналаприл), трансфузия эритроцитарной массы, на этом фоне отмечалось снижение активности нефротического синдрома (купирование отеков, нарастание альбумина крови, уменьшение протеинурии до 0,2–0,9 г/л), нормализация артериального давления (АД) — 100/55 мм рт.ст, нарастание гемоглобина (98–88 г/л).

В нефрологическое отделение Центра ребенок впервые был госпитализирован в январе 2019 г. в возрасте 10 мес. При обследовании была выявлена протеинурия 1 г/л, микрогематурия (эр. 10 в п.зр.) в отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса нефротического синдрома (общий белок 57 г/л, альбумин 43.6 г/л, отсутствие периферических и полостных отеков по данным УЗИ органов брюшной полости, малого таза, сердца); функция почек не нарушалась (расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по Шварцу — 95 мл/мин, сывороточный креатинин — 33 мкмоль/л). В анализе крови сохранялась нормоцитарная анемия средней тяжести (гемоглобин 87 г/л, MCV 76.8 фл). Для исключения вторичного генеза вышеописанных лабораторных изменений, исследованы аутоантитела (антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, Sm-антиген, ANCA), получен отрицательный результат. Проведена нефробиопсия, установившая морфологический диагноз: «Диффузный мезангиальный склероз».

Учитывая результат биопсии и ранний дебют нефротического синдрома, проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена гетерозиготная мутация *g.196697623G>T* в гене *CFH*. С нефропротективной целью продолжена терапия эналаприлом.

Анамнез жизни

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без осложнений (ребенок от 1-й беременности здоров). Роды на 40 неделе беременности, оперативные. Вес при рождении 3600 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов.

Операции: лапароскопическая аппендектомия от 11.11.2020 г.

Вакцинальный анамнез: БЦЖ — в роддоме. Вакцинация проводилась до 8 мес согласно Национальному календарю.

Наследственный анамнез неотягощен.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На момент поступления состояние ребенка оценивалось как стабильное, сознание ясное, очаговой и менингеальной симптоматики нет. Признаков тяжести не было. Вес 9,8 кг, рост 76,5 см. Физическое развитие среднее, гармоничное (рост и вес — 50 перцентилей). Катаральные явления и периферические отеки отсутствовали. Кожный покров чистый. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС — 130 в мин. Артериальное давление на правой руке 100/55 мм рт.ст., на левой — 100/55 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Инфантильный нефротический синдром, активная стадия. Гематурия. Хроническая болезнь почек, 1 стадия. Морфологический диагноз: «Диффузный мезангиальный склероз».

Диагноз выставлен на основании возраста дебюта, клинико-лабораторного симптомокомплекса нефротического синдрома, данных морфологического исследования биоптата почки.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В дальнейшем, после выписки пациента, в течение 5 месяцев зафиксировано 3 эпизода острого почечного повреждения с интервалом в 1 месяц (стадия I по 1 эпизоду: сывороточный креатинин 73–88 мкмоль/л, рСКФ 42,5–35,6 мл/мин, мочевины 17 ммоль/л. Стадия F по 2 эпизоду: — сывороточный креатинин 120 мкм/л, рСКФ 30 мл/мин, мочевины 20,7 ммоль/л, стадия F по 3 эпизоду — сывороточный креатинин 137–118 мкм/л, мочевины 30,7 ммоль/л, рСКФ 24,6 мл/минуту; с последующим снижением сывороточного креатинина между эпизодами острого повреждения почек до 56–36–64 мкм/л, рСКФ 77,4–70–49 мл/мин), сопровождавшихся развитием Кумбс-негативной анемии тяжелой степени (гемоглобин 61–62–74 г/л), тромбоцитопении (тромбоциты 68–72–70 тыс./мкл), нарастанием протеинурии до 3 г/л, появлением экхимозов на коже передней брюшной стенки, повышением артериального давления до 160–200/100 мм рт.ст.

По последнему эпизоду отмечено снижение концентрации С3-компонента комплемента до 0,28 г/л, нарастание ЛДГ до 605 ЕД/л. Проведена костно-мозговая пункция: бластные клетки <2,8%. Для исключения типичного гемолитико-уремического синдрома, исследован кал на шига-токсин — результат отрицательный, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура ADAMTS-13 (102,6%) — показатель не снижен.

При повторной госпитализации в нефрологическое отделение Центра в августе 2019 г. на основании рецидивирующих эпизодов острой почечной недостаточности (ОПП) в сочетании с анемией и тромбоцитопенией диагноз был пересмотрен в пользу атипичного гемолитико-уремического синдрома. С целью купирования активности ТМА и предотвращения рецидивов начата специфическая биологическая терапия препаратом Экулизумаб (anti-C5) по схеме (индукция 300 мг № 2, с последующим введением 300 мг раз в 2 нед).

На фоне терапии была отмечена положительная динамика в отношении почечной недостаточности (сывороточный креатинин 78–50–31 мкм/л, мочевины 23,8–8,2 ммоль/л, рСКФ по Шварцу 43–87–91–120 мл/мин), купирование лабораторных признаков ТМА, протеинурии. Артериальное давление стабилизировано в пределах 95/50 мм рт.ст. в условиях многокомпонентной антигипертензивной терапии (Эналаприл, Амлодипин, Карведилол, Индапамид, Доксазозин, Миноксидил).

За период наблюдения в условиях биологической терапии зафиксировано три эпизода кратковременного нарастания сывороточного креатинина в сочетании с легкой анемией и тромбоцитопенией. У ребенка отмечается зависимость от рекомбинатного эритропоэтина, при снижении дозы препарата — тенденция к снижению гемоглобина до 85–93 г/л в отсутствие тромбоцитопении, нарастания ЛДГ, шизоцитов, сывороточного креатинина.

За период наблюдения диагностирован первичный перитонит, аппендицит (лапароскопическая аппендэктомия в ноябре 2020 г.). Биологическая терапия осложнилась развитием вторичного иммунодефицитного состояния, внебольничной пневмонией, сепсисом и септическим шоком на этом фоне.



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основной: «Атипичный гемолитико-уремический синдром. Атипичный вариант (гетерозиготная мутация *g.196697623G>T* в гене *CFH*). Состояние после острого почечного повреждения (по *pRIFLE*: I стадия от 01.19 г., F стадия от 03.19 г. и 05.19 г.). Хроническая болезнь почек I стадия».

Морфологический диагноз: «Диффузный мезангиальный склероз. Тяжелая ренальная артериальная гипертензия».

Сопутствующий: «Состояние после трансфузии эритроцитарной массы. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3–4 степени с двух сторон. Состояние после эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. Состояние после лапароскопической аппендэктомии. Илеофemorальный тромбоз справа. Тромбоз селезеночной вены. Задержка речевого развития».

Осложнения: ремоделирование миокарда по гипертрофическому типу. Вторичное иммунодефицитное состояние.



ПРОГНОЗ

В прошлом из-за отсутствия специфической биологической терапии, блокирующей C5-компонент комплемента, диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома ассоциировался с прогрессирующим снижением функции почек до терминальной стадии почечной недостаточности или летальным исходом к 5 году от дебюта болезни у 48–60% пациентов [4]. Наименее благоприятный прогноз отмечался у пациентов с мутациями в генах *CFH*, что и было выявлено у нашего пациента [5].

Статистические данные изменились с началом применения антикомплементарной терапии. Согласно данным крупных метаанализов, через 26 недель от индукции терапии Экулизумабом у 70% пациентов сокращается потребность в проведении диализа, у 60% купируются лабораторные признаки ТМА. Нормализация скорости клубочковой фильтрации и купирование активности ТМА у нашего пациента отражают благоприятный прогноз в отношении функций почек. Тем не менее, вторичное ремоделирование миокарда по гипертрофическому типу, серьезные побочные эффекты, развившиеся у ребенка (пневмония, сепсис, вторичное иммунодефицитное состояние), являются факторами неблагоприятного отдаленного исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай подчеркивает трудности дифференциальной диагностики врожденных нефропатий. Классическими симптомами гемолитико-уремического синдрома, описанными в литературе, являются ТМА (Кумбс-негативная гемолитическая анемия с нарастанием лактатдегидрогеназы и появлением шизоцитов в мазке периферической крови, тромбоцитопения) и острое почечное повреждение [6].

Дебют болезни у представленного пациента характеризовался развитием полного лабораторного симптомокомплекса нефротического синдрома, Кумбс-негативной анемии с постепенным нарастанием до тяжелой степени. Для повышения цифр гемоглобина проводилась трансфузия эритроцитарной массы без предварительного более углубленного изуче-

ния возможных причин анемии. Вместе с тем, классических лабораторных признаков ТМА у ребенка не было, функция почек не нарушалась.

При поступлении в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России у ребенка определялась протеинурия субнефротического уровня при отсутствии гипопроteinемии и гипоальбуминемии. Учитывая ранний возраст дебюта нефротического синдрома, была проведена диагностическая нефробиопсия, установившая морфологический диагноз «Диффузный мезенгиальный склероз при отсутствии явных признаков ТМА». Выявленная картина у пациентов с инфантильным нефротическим синдромом встречается чаще всего при мутациях в гене *LAMB2*, *WT1* и *PLC1*, в связи с чем и было проведено молекулярно-генетическое исследование [7]. Установленная гетерозиготная мутация в гене *CFH* при отсутствии лабораторных и морфологических признаков ТМА не вызвала обеспокоенность в отношении возможного атипичного гемолитико-уремического синдрома, в связи с чем, основываясь на международных рекомендациях по ведению пациентов с протеинурией различного генеза, тактика дальнейшей терапии была выбрана нефропротективная, под динамическим контролем лабораторных анализов [8].

Однако в последующем у ребенка было зафиксировано 3 эпизода острого почечного повреждения, лабораторные признаки ТМА в виде Кумбс-негативной анемии тяжелой степени, тромбоцитопении. С того же периода наблюдалось присоединение тяжелой артериальной гипертензии.

Всем пациентам с такими лабораторными проявлениями требуется исследование концентрации ЛДГ, мазка периферической крови с оценкой количества шизоцитов, уровня С4- и С3-компонентов комплемента [1]. Для выявления дисфункции системы комплемента у ребенка лишь во время третьего эпизода почечного повреждения был исследован С3-компонент комплемента, что явилось важным аргументом в пользу атипичного гемолитико-уремического синдрома. Обязательным также является исследование уровня ADAMTS-13, антител к двуспиральной ДНК, Sm-антигену для исключения тромбоцитопенической пурпуры, системной красной волчанки как возможных причин ТМА [9].

При повторной госпитализации в наше отделение ребенку повторно были исключены системная красная волчанка, тромбоцитопеническая пурпура как возможные причины развития ТМА. На основании рецидивирующих эпизодов ТМА (Кумбс-негативная анемия тяжелой степени с высоким уровнем ЛДГ, гипокомплементемия по С3, тромбоцитопения), острого почечного повреждения, результатов молекулярно-генетического исследования (гетерозиготная мутация $g.196697623G>T$ в гене *CFH* у ребенка и у матери) диагноз был пересмотрен в пользу атипичного гемолитико-уремического синдрома. Повторная нефробиопсия не проводилась. С целью купирования лабораторной активности болезни была начата специфическая биологическая терапия моноклональными антителами (Экулизумабом). Перед индукцией терапии проведена вакцинация от пневмококковой и менингококковой инфекций. Экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, связывающим С5-компонент комплемента, предотвращая тем самым избыточную активацию терминального комплекса комплемента [10].

В настоящее время ребенок продолжает получать терапию, достигнуто восстановление функций почек и купирование лабораторных признаков ТМА, протеинурии.

Вместе с тем за период наблюдения в условиях биологической терапии зафиксирован эпизод тяжелой внебольничной пневмонии, бактериемия, развитие илеофemorального тромбоза. На фоне тяжелой ренальной артериальной гипертензии наблюдается вторичное ремоделирование миокарда по гипертрофическому типу. Однако на сегодняшний день артериальное давление стабилизировано в условиях многокомпонентной антигипертензивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики врожденных нефропатий. Типичная картина полного симптомокомплекса нефротического синдрома, наличие морфологической картины, соответствующей врожденным формам данного заболевания, как и предполагалось, предопределили диагноз. Выявленная гетерозиготная мутация в гене *CFH* не насторожила в отношении возможного диагноза атипичного гемолитико-уремического синдрома, так как отсутствовали типичные лабораторные проявления ТМА. Это, в свою очередь, отсрочило начало биологической терапии Экулизумабом, которое могло быть индуцировано уже во время первого эпизода острого почечного повреждения. Проблемы ранней диагностики и начала соответствующего лечения при атипичном гемолитико-уремическом синдроме по сей день остаются актуальными. Прогностически неблагоприятные исходы (в том числе летальный) требуют более тщательного подхода и детальной оценки всех показателей со стороны специалистов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, et al. Renal Involvement in Children with HUS. *Pediatric Nephrology*, 7th Ed. Berlin: Springer; 2016.
2. Pugh D, O'Sullivan E, Duthie F, Masson P, Kavanagh d. interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. 2021. Cochrane database of systematic reviews. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012862.pub2>
3. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (Одноцентровое исследование) // Нефрология и диализ. 2016;18(3):282–299.
4. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–59. Available from: <https://doi: 10.2215/CJN.02210310>
5. Fremeaux-Bacchi V, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey M-A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554–62. Available from: <https://doi: 10.2215/CJN.04760512>
6. Kavanagh D, Goodship T, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):508–530. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003
7. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
8. Клинические рекомендации союза педиатров России «Нефротический синдром у детей», 2016.
9. Sukumar S, Lämmle B, Cataland S. Thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis and management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536. Available from: <https://doi: 10.3390/jcm10030536>
10. Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Grugs*. 2018;78(3):367–376. Available from: <https://doi: 10.1007/s40265-018-0875-9>

НЕФРОПАТИЧЕСКИЙ ЦИСТИНОЗ

В.В. Мальцева, П.В. Ананьин, Т.В. Вашурина, Т.С. Вознесенская,
О.И. Зробок, А.Н. Цыгин

ОБОСНОВАНИЕ

Нефропатический цистиноз — это тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся накоплением внутрилизосомального цистина во всех тканях и органах, что приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН) и другим внепочечным осложнениям, наиболее ранним из которых является отложение кристаллов в конъюнктиве и роговице [1–5].

На основании возраста дебюта и тяжести течения выделяют инфантильную и ювенильную форму, существует еще так называемая доброкачественная форма с исключительным поражением органа зрения. Встречаемость заболевания варьируется от 1:200 000 до 1:100 000 новорожденных [2, 3].

Нефропатический цистиноз — самая частая из возможных причин развития почечного синдрома Фанкони в раннем детском возрасте. Первые упоминания о цистинозе как о сочетании задержки физического развития, рахита, глюкозурии и фосфатурии можно встретить в работах европейских авторов в начале прошлого века. Клиническая манифестация возможна уже в первые месяцы жизни ребенка, но, как правило, приходится на 6–12-й месяц, когда в результате генерализованной дисфункции проксимальных канальцев в мочу поступает избыточное количество воды, глюкозы, низкомолекулярных белков, бикарбоната, фосфатов, кальция, мочевой кислоты, калия, натрия и некоторых аминокислот [2]. В последующем отмечено прогрессирование заболевания до 5-й стадии хронической болезни почек (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²) в среднем к возрасту 10–12 лет при отсутствии лечения [1–5].

Диагностика болезни в настоящее время основана на обнаружении кристаллов цистина в роговице с помощью щелевой лампы, хромато-масс-спектрометрическом (ХМС) анализе цистина в лейкоцитах крови, который в норме должен быть менее 1,0 нмоль ½ цистина/мг белка и молекулярно-генетическом подтверждении, поиске биаллельных мутаций в гене *CTNS* [1].

В приведенном ниже клиническом случае описаны результаты и опыт длительного лечения ребенка с нефропатическим цистинозом после установления диагноза и инициации пероральной патогенетической терапии цистеамина битартратом в сочетании с местной терапией в виде глазных капель, содержащих цистеамин.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка Р., в возрасте 2 года 10 месяцев поступила в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России с жалоба-

ми на полиурию, полидипсию, слабость, нарушение походки. Из анамнеза известно, что с 6 месяцев отмечено отставание в физическом развитии, в 12 месяцев с началом самостоятельной ходьбы появилась деформация нижних конечностей. В 1 год 3 месяца родители обратили внимание на полиурию, полидипсию до 3,0–3,5 литров в сутки, а также эпизоды субфебрильной температуры тела. В 1,5 года при обследовании по месту жительства выявлена гипокалиемия до 2,0 ммоль/л (норма 3,3–5,0). С 2 лет эпизодическая рвота в утренние часы. По лабораторным данным отмечалась следовая протеинурия (белок в моче — до 0,3 г/л, норма — до 0,25 в разовых порциях), анемия легкой степени (Hb 103 г/л, норма 110–135), повышенный сывороточный креатинин (64 мкмоль/л, норма 27–62), гипофосфатемия (0,8 ммоль/л, норма 1,2–2,1), повышение щелочной фосфатазы до 1810 Ед/л (норма — до 400), метаболический ацидоз (SB 16,8 ммоль/л, норма 22–28, BE -9,5 ммоль/л, норма от -2 до 2). После 2 лет выявлена глюкозурия при нормальном уровне глюкозы в крови. Девочка в качестве терапии получала растворы, содержащие ионы калия, цитраты, добавки в виде фосфатов, витамин D. Наследственный анамнез по заболеваниям почек не отягощен. Родилась в срок путем кесарева сечения. Масса при рождении 2900 г, длина тела 52 см, по шкале APGAR 8/9 баллов.



Рис. 1. Девочка Р.,
2 года 10 месяцев
с нефропатическим цистинозом
при поступлении в отделение



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На момент осмотра (рис. 1) физическое развитие очень низкое (по росту и весу ниже 3 перцентиля). Рост стоя — 80 см (SDS (разница между средним арифметическим и измененным значением) роста -3,1), вес 10 кг (SDS веса -3,1). Кожный покров бледный, умеренной влажности, чистый. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Рахитические изменения: развернутая апертура грудной клетки, вальгусная деформация нижних конечностей. Мышечный тонус снижен. Артериальное давление на руке — 80/40 мм рт.ст., ЧСС — 100 ударов в минуту.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз: «Синдром Фанкони» установлен на основании данных о дисфункции проксимальных почечных канальцев. Данный синдром можно рассматривать в рамках первичного заболевания (идиопатический синдром Фанкони), так и вторичным по отношению к цистинозу, галактоземии, тирозинемии (тип I), гликогенозу (тип I), болезни Вильсона-Коновалова, цитопатиям, токсическому действию лекарственных препаратов или солей тяжелых метал-

лов. Из дифференциальной диагностики были исключены болезнь Дента и синдром Лоу, принимая во внимание принадлежность пациентки к женскому полу.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

При поступлении в Центр в возрасте 2 лет 10 месяцев по лабораторным данным в общем анализе мочи отмечена глюкозурия, протеинурия 0,2 г/л. В общеклиническом анализе крови: анемия (Hb 70 г/л, норма 115–140; эритроциты $2,45 \times 10^{12}$ /л, норма 3,9–5,3). В биохимическом анализе крови: гиперазотемия (креатинин сывороточный 111 мкмоль/л (рСКФ по Шварцу 32 мл/мин/1,73 м²), мочевины 8,6 ммоль/л, норма 1,8–6,4), на фоне приема относительно невысокой дозы фосфатов и калия хлорида выявлены нормальные показатели в крови калия 4,8 ммоль/л и фосфора 1,7 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 23 Ед/л (норма — до 40), аспартатаминотрансфераза 36 Ед/л (норма — до 42), щелочная фосфатаза 214 Ед/л, сывороточное железо 8,1 мкмоль/л (норма 9–21), метаболический ацидоз (рНк 7,262, SB 13,1 ммоль/л, BE -14,5 ммоль/л).

Проведен осмотр офтальмологом. При помощи щелевой лампы были выявлены кристаллы цистина в виде игольчатых отложений в роговице (рис. 2), что позволило установить в возрасте 2 лет 10 месяцев окончательный диагноз: «Нефропатический цистиноз. Вторичный синдром Де Тони-Дебре-Фанкони. Хроническая болезнь почек, 3-я стадия. Кератопатия обоих глаз (OU)», повлекший сопутствующие осложнения в виде анемии, деформации нижних конечностей, хронической белково-энергетической недостаточности. В дальнейшем диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, которое выявило протяженную делецию *57kb del* и патогенный вариант *c.785G>A, p.W262** в гене *CTNS*.

С возраста 3 года 6 месяцев инициирована пероральная терапия цистеамина битартрата в начальной дозе 0,2–0,4 мг/м²/сутки с повышением до терапевтической 1,1–1,3 мг/м²/сутки, разделенная на 4 приема. В последующем добавлено использование глазных капель, содержащих цистеамина гидрохлорид 0,55%. В отделении проводилась симптоматическая терапия, направленная на коррекцию анемии (рекомбинантный эритропоэтин, препараты железа), метаболического ацидоза (5% раствор гидрокарбоната натрия), фосфорно-кальциевого обмена (альфакальцидол, фосфатсодержащие препараты), гормональная заместительная терапия (левотироксин), проводилась нефропротективная (эналаприл), метаболическая терапия (левокарнитин).

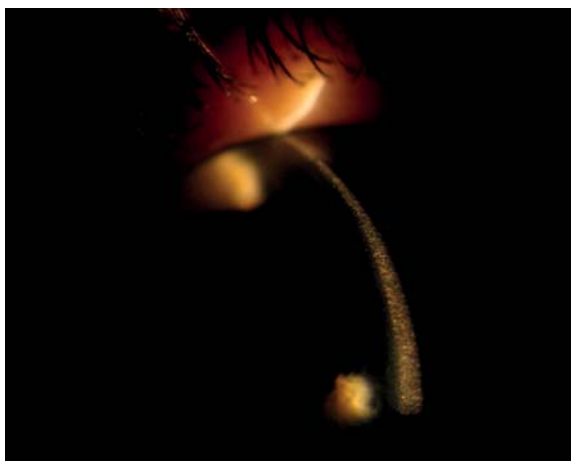


Рис. 2. Кристаллы цистина в щелевой лампе

При последующих госпитализациях в наше отделение на фоне симптоматической и патогенетической терапии отмечено значительное улучшение самочувствия. Девочка стала прибавлять в весе и росте, нормализовалась двигательная активность, деформации нижних конечностей стали менее выраженными (рис. 3), стабилизировались лабораторные показатели. Функция почек оставалась сниженной, рСКФ соответствовала хронической болезни почек 3–4 стадии. На фоне терапии исследовалась концентрация цистина, значения которой были ниже 2,0 нмоль^{1/2}цистина/мг белка.

На момент обследования в отделении в возрасте 14 лет 4 месяцев рост стоя составил 134 см (SDS роста -2,42), вес 39 кг (SDS веса -0,42). По лабораторным данным сохранялись глюкозурия, протеинурия 0,5 г/л, Нб — 115 г/л, эритроциты $4,11 \times 10^{12}/л$, калий 4,65 ммоль/л, фосфор 2,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 372 Ед/л, сывороточный креатинин 300 мкмоль/л (рСКФ по Шварцу 16 мл/мин/1,73 м²), мочевины 21,8 ммоль/л.

После длительного совместного наблюдения нефрологами и трансплантологами в декабре 2020 г., в возрасте 15 лет 5 месяцев ребенку выполнена аллотрансплантация почки от родственного донора, функция трансплантата в настоящее время удовлетворительная.



ПРОГНОЗ

При отсутствии лечения прогноз заболевания крайне неблагоприятен в отношении почечной функции, экстраренальных осложнений (рис. 4). Ранняя верификация диагноза и последующая инициация терапии имеют значимое прогностическое влияние. В почечном трансплантате возврат заболевания не описан, однако для предотвращения развития внепочечных осложнений девочка должна пожизненно продолжить прием цистин-истощающей терапии перорально и в виде глазных капель.



Рис. 3. Девочка Р., 10 лет с нефропатическим цистинозом при повторной госпитализации

ОБСУЖДЕНИЕ

Малая осведомленность медицинских работников педиатрического звена и отсутствие настороженности в отношении редких болезней, учитывая неспецифичность их ранних клинических проявлений, способствуют несвоевременности диагностике и откладыванию начала терапии.

В нашем случае окончательный диагноз ребенку был установлен с опозданием, учитывая развившуюся типичную клиническую картину в раннем возрасте: задержка физического развития, рахит, синдром Фанкони. Патогномичным симптомом цистиноза является обнаружение кристаллов цистина в роговице примерно после 1,5 лет. Важная особенность осмотра — проведение его при помощи щелевой лампы. При обычном осмотре отложения не видны.

Несмотря на достаточно поздний по литературным данным возраст инициации патогенетической терапии, были получены хорошие результаты в отношении функции натив-

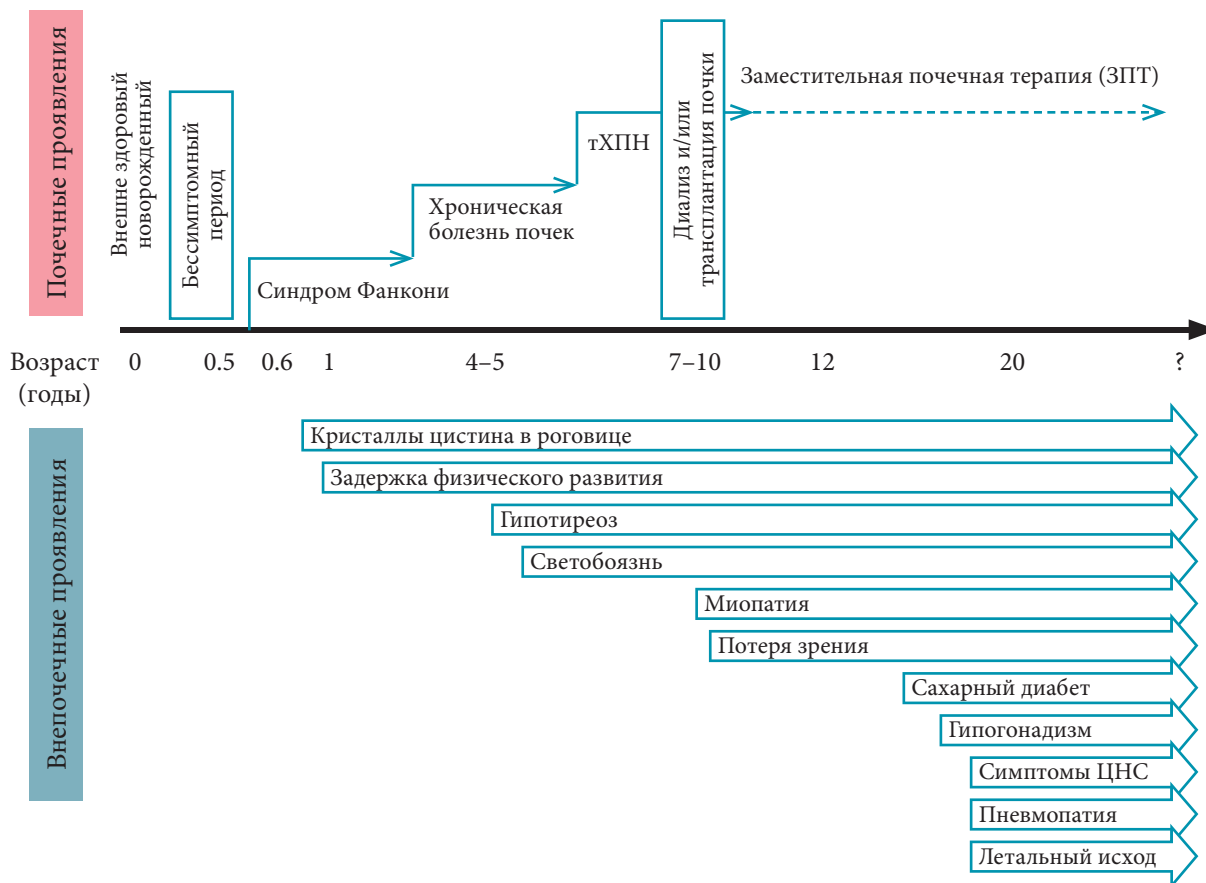


Рис. 4. Основные клинические проявления цистиноза у пациентов, не получавших цистеамин тХПН: терминальная хроническая почечная недостаточность [5]

ных почек у пациентки. Прием цистеамина битартрата не оказывает влияние на проявления синдрома Фанкони, но эффективен в плане замедления скорости прогрессирования до тХПН. Вопрос о целесообразности нефропротективной терапии препаратами из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в отношении улучшения функции почек при данной болезни не получил окончательных убедительных данных [6].

Дети с нефропатическим цистинозом, начавшие раннее лечение, показали хорошую скорость линейного роста [6]. В некоторых случаях применялась терапия гормоном роста, от которой родители нашей пациентки отказались.

Нужно отметить, что не только раннее начало, но и непрерывное лечение имеют значение в отношении развития осложнений, которые были выявлены у больных после трансплантации почки в связи с увеличением продолжительности жизни. Важен и мониторинг терапии, основанный на исследовании концентрации цистина в лейкоцитах крови. При достижении концентрации ниже 2,0 нмоль^{1/2}цистина/мг белка больные имеют значительно ниже риск развития внепочечных осложнений [3].

К настоящему моменту продолжают развиваться новые эффективные препараты в отношении цистиноза, в том числе, с меньшим количеством нежелательных явлений, к наиболее частым из них относят неприятный запах кожи, проблемы желудочно-кишечного тракта, галитоз, нейтропения, аллергические реакции [3]. Крайне важно отметить, что орфанные препараты цистеамина битартрат и цистеамина гидрохлорид 0,55% не зарегистрированы на территории Российской Федерации, что создает определенные трудности в лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефропатический цистиноз — редкое наследственное заболевание, ранними проявлениями которого являются почечный синдром Фанкони, кератопатия за счет отложений кристаллов цистина, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением в отсутствии терапии. Диагноз подтверждается на основании высокой концентрации цистина в лейкоцитах периферической крови, молекулярно-генетической диагностики, направленной на поиск гомозиготных мутаций в гене *CTNS*. Ранняя инициация терапии способствует улучшению почечных и внепочечных прогнозов, продолжительности жизни.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Emma F, Nesterova G, Langman C et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep 29; Suppl 4:iv87–94. doi: 10.1093/ndt/gfu090
2. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016 11; 47. doi: 10.1186/s13023-016-0426-y
3. Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr;34(4):571–578. doi: 10.1007/s00467-017-3856-4
4. Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr*. 2018 Mar 14;6:58. doi: 10.3389/fped.2018.00058
5. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia*. 2015;35(3):304–21. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.010
6. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2010 Dec;25(12):2459–67. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ I ТИПА

Р.А. Николаева, Т.В. Вашурина, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин

ОБОСНОВАНИЕ

В мировой практике первичная гипероксалурия (ПГ) встречается крайне редко, частота заболевания составляет от 1 до 3 случаев на 1 000 000 населения в Европе и Северной Америке. Сообщается о более высоких показателях в изолированных популяциях, в частности, Ближнего Востока и Северной Африки [1–3]. На сегодняшний день нет точных данных о его распространенности в Российской Федерации.

В настоящее время описано три формы ПГ, среди которых I тип составляет около 85% от всех случаев, ПГ II типа 8–10% и ПГ III типа 5–7% [2]. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр) за последние 10 лет пролечено 9 детей с таким диагнозом, но данный случай уникален быстрым прогрессированием при первичном ответе на терапию.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик А., возраст 5 лет, госпитализирован в нефрологическое отделение в мае 2012 г. С жалобами на жажду и полиурию с рождения, нефрокальциноз, образование и отхождение конкремента.

Из анамнеза: ребенок от 5-й беременности, 5-х срочных родов на 39-й неделе гестации, с оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов. Рост и развитие — согласно возрастным нормам. С отягощенной наследственностью: у родной сестры нефрокальциноз, выявленный в возрасте 2,5 лет, гипероксалурия. Известно, что с рождения у ребенка наблюдалась полидипсия. В возрасте 2-х лет (2009 г.) при проведении УЗИ почек обнаружен нефрокальциноз 2-й стадии. Также отмечалась абактериальная лейкоцитурия (лейкоциты 10–20 в поле зрения). В возрасте 3-х лет (2010 г.) при обследовании в стационаре по месту жительства выявлена гипероксалурия 45 мг/1,73 м²/сут, по УЗИ подтвержден нефрокальциноз 2-й стадии. Терапия не проводилась. При повторном обследовании в возрасте 4-х лет 9 мес (февраль 2012 г.) — гипероксалурия 85,7 мг/1,73 м²/сут. Впервые выявлено повышение уровня сывороточного креатинина до 80 мкм/л и скорости клубочковой фильтрации (по формуле Шварца 67,2 мл/мин). По данным УЗИ, нефрокальциноз 2-й стадии, нефролитиаз слева (размер конкремента — 8,1 мм). В марте отмечен приступ почечной колики с последующим самостоятельным отхождением конкремента (6×6 мм).

Результаты обследования (при первой госпитализации в Центр)

По данным клинического анализа крови и кислотно-основного состояния отклонений не выявлено.

В биохимическом анализе крови: креатинин 74 (норма 27–50) мкмоль/л, мочевины 6,8 (норма 1,8–6,4) ммоль/л, кальций 2,5 (норма 2,3–2,7) ммоль/л, фосфор 1,37 (норма 1,2–2,1), натрий 140 (норма 134–145) ммоль/л, калий 4,5 (3,4–5) ммоль/л, магний 0,71 (0,78–0,99) ммоль/л. Паратиреоидный гормон 78,3 (норма 10–65) пг/мл.

Биохимический анализ мочи (разовая порция): оксалат/креатинин 0,22 (норма <0,13) ммоль/ммоль, кальций/креатинин 0,09 (норма 0,05–1,1) ммоль/ммоль, фосфор/креатинин 2,1 (норма 1,2–8,0) ммоль/ммоль, мочевины/креатинин 0,5 (норма 0,4–1,1) ммоль/ммоль.

Биохимический анализ мочи (суточный): оксалат 1,35 (норма <0,46) ммоль/1,73 м²/сут, кальций 0,03 (норма <0,1) ммоль/кг/сут, мочевины 0,08 (норма <0,1) ммоль/кг/сут, фосфор 0,6 (норма 0,6–0,8) ммоль/кг/сут.

Общий анализ мочи без отклонений.

УЗИ почек: левая почка 75×25 мм, в медуллярном слое — гиперэхогенные пирамидки с акустической тенью (при цветовом доплеровском картировании множественные микролиты с эффектом «хвост кометы»). Правая почка 79×31 мм, в медуллярном слое — гиперэхогенные пирамидки с акустической тенью (при ЦДК — множественные микролиты с эффектом «хвост кометы» в виде скоплений) (рис. 1).

УЗИ внутренних органов, сердца без эхоструктурной патологии.

Рентгенфазовый анализ конкремента: 100% моногидрат оксалата кальция (рис. 2).

Взят образец крови для выполнения молекулярно-генетического исследования с целью поиска мутаций при первичной гипероксалурии.

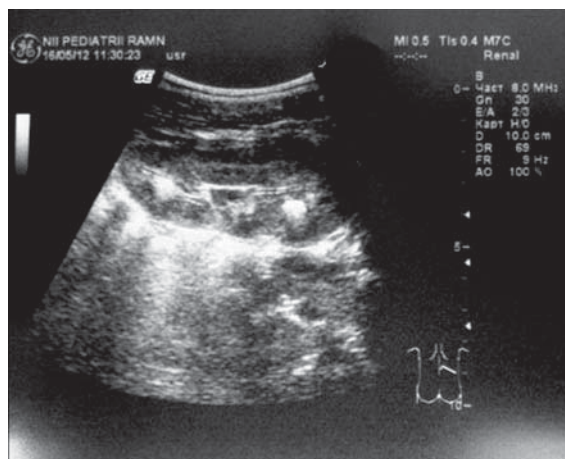


Рис. 1. УЗИ — картина медуллярного нефрокальциноза

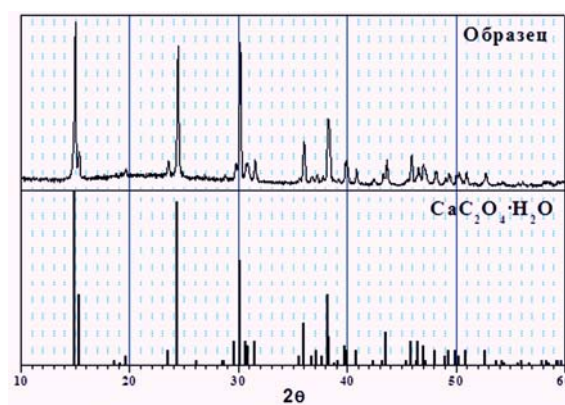


Рис. 2. Данные дифрактограммы почечного камня, в составе которого присутствует моногидрат оксалата кальция, 100%



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении состояние средней степени тяжести. Физическое развитие среднее, гармоничное: рост 110 см (50 перцентиль), масса тела 18 кг (50 перцентиль). Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Без видимых деформации костей скелета. Дыхание везикулярное, проведение равномерное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 23 в мин. Функция сердечно-сосудистой системы в удовлетворительном состоянии. Артериальное давление пр.р. 100/60 мм рт.ст. АД лев.р. 100/56 мм рт.ст. ЧСС — 92 в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено. Диурез адекватный.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Первичная гипероксалурия. Нефрокальциноз, 3 стадия. Хроническая болезнь почек, 2 стадия.

Диагноз выставлен на основании данных о наличии наследственного характера заболевания, гипероксалурии, нефрокальциноза, оксалатного нефролитиаза, снижения функции почек по клубочковой фильтрации.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В ходе дальнейшего наблюдения получен результат молекулярно-генетического обследования: выявлен патогенный вариант *c.33dupC (H1971435)* и делеция *c.959_960delCA* в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *AGXT*, что позволило окончательно подтвердить диагноз: «Первичная гипероксалурия I типа».

Ребенку рекомендована терапия, направленная на снижение экскреции оксалатов, замедление прогрессирования нефрокальциноза и предотвращение образования конкрементов.

В течение 3,5 лет (с мая 2012 г.) ребенок постоянно получал Пиридоксин 10–14,5 мг/кг/сут, цитратную смесь (натрия цитрат/калия гидрокарбонат/лимонная кислота) 0,1–0,6 ммоль/кг/сут, магния оротат 27–62 мг/кг/сут.

При обследовании через 6 месяцев от начала терапии (январь 2013 г.) отмечена положительная динамика в виде снижения экскреции оксалатов до 0,39 ммоль/1,73 м²/сут, сывороточного креатинина — до 58 мкмоль/л (СКФ 73 мл/мин). По данным УЗИ, кроме нефрокальциноза 3-й стадии обнаружен конкремент правой почки размером 11 мм. С помощью КТ подтвержден нефрокальциноз, а также единичный конкремент 4,5×6×7,5 мм в проекции лоханки правой почки (рис. 3).

Согласно данным суточного мониторирования АД, диагностирована артериальная гипертензия 1-й степени, начата терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом в начальной дозе 0,13 мг/кг/сут (2,5 мг/сут). Препарат отменен амбулаторно, самостоятельно.

Таким образом, в январе 2013 г. установлен клинический диагноз «Первичная гипероксалурия, I тип. Нефрокальциноз, 3-я стадия. Хроническая болезнь почек, 2-я стадия. Ренальная артериальная гипертензия, 1-я степень. Нефролитиаз: конкремент правой почки».

В феврале 2013 г. в урологическом отделении Центра осуществлена литотрипсия конкремента правой почки. Дальнейшее самостоятельное отхождение конкрементов (до 5 мм) происходило в августе 2013 и мае 2014 года.

За период наблюдения с сентября 2013 по март 2015 г., экскреция оксалатов составляла 0,55–0,62–0,76 ммоль/1,73 м²/сут, сывороточный креатинин 63–82 мкмоль/л

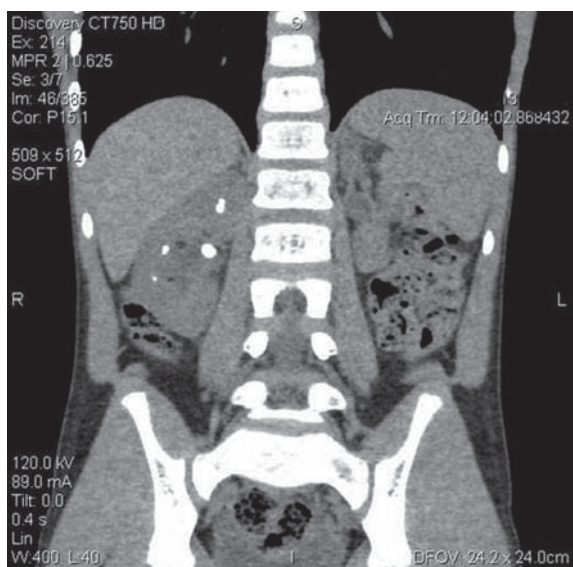


Рис. 3. КТ-картина нефрокальциноза, конкремента правой почки

(СКФ 68–60 мл/мин). По УЗИ: нефрокальциноз 2–3 стадии, конкрементов не определялось. В марте 2015 г., по данным суточного мониторирования АД определена артериальная гипертензия 2-й степени, начата терапия блокатором ангиотензиновых рецепторов Лозартаном 0,5 мг/кг/сут.

Летом 2015 г. отмечено самостоятельное отхождение конкрементов. В июне-июле и сентябре 2015 г. в урологическом отделении Центра были проведены повторные сеансы литотрипсии. Тогда же зафиксировано повышение сывороточного креатинина до 221–206 мкмоль/л.

При обследовании в нефрологическом отделении в возрасте 8 лет 6 мес (ноябрь 2015 г.), диагностирована анемия легкой степени (гемоглобин — 102 г/л, эритроциты — $3,66 \times 10^{12}$ /л), повышение уровня сывороточного креатинина до 227 мкмоль/л, мочевины — до 17,3 ммоль/л, паратиреоидного гормона — до 335 нг/мл, без гиперкалиемии (калий — 5,1 ммоль/л), гиперфосфатемии и гипокальциемии (фосфор — 1,4 ммоль/л, кальций — 2,53 ммоль/л). Снижение СКФ до 23 мл/мин. Данных о системном оксалозе нет: отложения кристаллов моногидрата оксалата кальция в трубчатых костях, сетчатке и роговице глаз не выявлены.

Так, за 6 месяцев (апрель-сентябрь) отмечено быстрое прогрессирование болезни до хронической почечной недостаточности 2-й стадии (хронической болезни почек 4-й стадии).

Ребенок выписан домой на симптоматической терапии, направленной на основные проявления хронической почечной недостаточности. Рекомендовано начать заместительную почечную терапию (гемодиализ) с последующей трансплантацией печени и почки.

Известно, что в возрасте 10 лет пациенту была проведена родственная трансплантация печени, после чего ребенок находился на гемодиализе, не способном в полной мере обеспечить выведение оксалатов и замедлить прогрессирование заболевания, что привело к летальному исходу в 2017 году.



ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный. Заболевание имеет прогрессирующее течение с достижением терминальной стадии почечной недостаточности к возрасту 15–30 лет. Более тяжелое течение имеет инфантильная форма первичной гипероксалурии I типа, при которой терминальная почечная недостаточность развивается в среднем к 3 годам жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностями представленного клинического случая является быстрое прогрессирование заболевания при первичном ответе на терапию в виде снижения экскреции оксалатов, с последующим рецидивированием нефролитиаза.

Первичная гипероксалурия I типа является самым распространенным и тяжелым вариантом с прогрессированием и конечным развитием терминальной стадии почечной недостаточности. Возраст появления первых симптомов и диагностирование ПГ I колеблется от младенчества до 60 лет [3]. По данным международного регистра ПГ I, средний возраст появления симптомов составляет 5,5 лет, тогда как возраст на момент установления диагноза — 10 лет [1].

В нашем случае нефрокальциноз обнаружен в двухлетнем возрасте, после чего ребенок обследован через год, когда была выявлена гипероксалурия. Далее ребенок не обследован,

контроль почечной функции не проводился, терапии также назначено не было. Впервые определено повышение уровня сывороточного креатинина и снижение фильтрационной функции почек спустя 3 года от появления первых симптомов (ранее сывороточный креатинин не определяли).

Установление диагноза в кратчайшие сроки от появления первых симптомов, позволит назначить терапию, которая может замедлить прогрессирующее снижение почечной функции.

Основной стратегией профилактики и лечения проявлений заболевания является снижение синтеза и кристаллизации оксалата кальция, а также предупреждение образования оксалатно-кальциевых камней. В описанном нами случае, несмотря на патогенетически обоснованную терапию, включающую гипергидратацию, прием высоких доз пиридоксина, ингибиторы кристаллизации оксалата кальция, у ребенка развилось быстрое прогрессирующее заболевание с развитием почечной недостаточности.

Прогноз для первичной гипероксалурии в большинстве случаев индивидуален. Основным предиктором прогрессирующего снижения функции почек является исходная экскреция оксалатов с мочой. Согласно анализу данных регистра первичной гипероксалурии Консорциума по редким камням в почках, 20-летняя почечная выживаемость составила 96% у пациентов с исходной скоростью экскреции оксалатов $<1,11$ ммоль/1,73 м²/сут в отличие от 42% у пациентов с экскрецией $\geq 2,45$ ммоль/1,73 м²/сут [4]. Также показано, что, несмотря на корреляцию экскреции оксалатов как с нефролитиазом, так и с нефрокальцинозом, наличие последнего обуславливает гораздо более высокий риск развития тХПН [6]. Так, в нашем случае, при исходной экскреции оксалатов 1,35 ммоль/1,73 м²/сут и при ответе на терапию пиридоксином (снижение экскреции оксалатов $>30\%$), имелось отложение оксалата кальция в паренхиме почек, представленное нефрокальцинозом 2–3-й стадии в раннем возрасте, что, возможно, способствовало быстрому прогрессированию почечной недостаточности.

До недавнего времени возможности снижения гиперпродукции оксалата печенью ограничивались фармакологическими дозами Пиридоксина или трансплантацией печени чаще совместной с почкой, выполняемой последовательно или одновременно.

На сегодняшний день активно проводится разработка терапевтических средств для лечения ПГ I с использованием РНК-интерференции. Найдены две мишени для воздействия: гликолатоксидаза и лактатдегидрогеназа. Гликолатоксидаза является ферментом, который катализирует синтез глиоксилата — предшественника оксалата в гепатоцитах. Доклинические исследования показали эффективность воздействия на данный фермент в виде снижения содержания оксалатов в моче у мышей, крыс и нечеловеческих приматов [8].

Данный успех привел к разработке Люмасирана (Oxlumo), представляющего собой лекарственное средство с мРНК-интерференцией, снижающее количество глиоксилатного субстрата, доступного для метаболического превращения в оксалат, путем направленного снижения активности гликолатоксидазы в печени [9]. Эффективность препарата доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 39 человек с ПГ I (группа, получающая люмасиран $n=26$, плацебо $n=13$). После шести месяцев терапии продемонстрировано среднее снижение содержания оксалатов в моче на 65,4% по сравнению с исходным уровнем у 26 пациентов в возрасте ≥ 6 лет, не имеющих тХПН и среднее снижение соотношения оксалатов и креатинина в моче на 72% у пациентов в возрасте <6 лет [11]. Основываясь на успешности проведенных испытаний, Люмасиран был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в октябре 2020 г и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в ноябре 2020 г., став первым специфическим средством лечения первичной гипероксалурии I типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический диагноз первичной гипероксалурии следует рассматривать у любого ребенка с нефролитиазом в анамнезе, особенно если он сопровождается нефрокальцинозом, нормальной экскрецией кальция с мочой, снижением СКФ и имеет наследственную отягощенность. Своевременное установление диагноза позволит назначить патогенетически обоснованную терапию и сохранить функцию почек. Диагноз считается достоверным при моногидратоксалаткальциевом (вевеллит) составе конкремента и обнаружении мутации в одном из генов (*AGXT/GRHPR/HOGA1*), кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме гликоксилата.

В настоящее время продолжается разработка терапевтических средств, некоторые из которых проходят стадии доклинических и клинических исследований и могут радикально повлиять на жизнь пациентов в будущем.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS. International registry for primary hyperoxaluria. *Am. J. Nephrol.* 2005;25:290–296. doi: 10.1159/000086360
2. The portal for rare diseases and orphan drugs. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>.
3. Milliner DS, Harris PC. Primary Hyperoxaluria Type 1. *GeneReviews [Internet]*. 2002 Jun 19 [Updated 2022 Feb 10].
4. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012;27(5):1729–1736. doi: 10.1093/ndt/gfs078
5. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(7):1056–1065. doi: 10.2215/CJN.13821119
6. Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vrtiska TJ. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2015;87(3):623–631. doi: 10.2215/CJN.13821119
7. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:458–465. doi: 10.2215/CJN.07430711
8. Liebow A, Li X, Racie T. Investigational RNAi therapeutic targeting glycolate oxidase reduces oxalate production in models of primary hyperoxaluria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28:494–503. doi: 10.1681/ASN.2016030338
9. Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics. *Nucleic Acid. Ther.* 2018;28:109–118. doi: 10.1089/nat.2018.0736
10. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med.* 2021;384:1216–26. doi: 10.1056/NEJMoa2021712
11. Deschênes G, Cochat P, Magen D. Illuminate-B, a Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Lumasiran, an RNAi Therapeutic, in Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1). *American Society of Nephrology.* 2020 October 22–25. Annual Meeting.
12. Alnylam Pharmaceuticals. Alnylam receives approval for OXLUMO™ (lumasiran) in the European Union for the treatment of primary hyperoxaluria type 1 in all age groups. BioSpace. Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/alnylam-receives-approval-for-oxlumo-lumasiran-in-the-european-union-for-the-treatment-of-primary-hyperoxaluria-type-1-in-all-age-groups/>
13. FDA News Release. FDA approves first drug to treat rare metabolic disorder. FDA Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-rare-metabolic-disorder>.

ПОЧЕЧНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ III-ГО ТИПА У ГРУДНОГО РЕБЕНКА*

М.А. Басаргина, Н.А. Харитонова, М.Д. Митиш, П.В. Ананьин

ОБОСНОВАНИЕ

Почечный тубулярный ацидоз III типа или синдром дефицита карбоангидразы II (СА II), фермента, необходимого для адекватного функционирования клеток как проксимального, так и дистального канальца, связан с мутацией гена СА II и наследуется по аутосомно-рецессивному типу, хотя упоминается и аутосомно-доминантный тип наследования [1, 2].

Данный синдром встречается крайне редко. В настоящее время описано чуть более 100 клинических случаев. Последний раз подобный случай в России был опубликован в 2017 году [3].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) это первый генетически подтвержденный случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик поступил в отделение патологии новорожденных детей Центра в возрасте 5 месяцев жизни с направляющим диагнозом «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы, синдром двигательных нарушений, псевдобульбарный синдром, задержка психомоторного развития. Врожденная ацидемия. Анемия смешанного генеза легкой степени. Постгипоксическая кардиопатия. Открытое овальное окно, недостаточность кровообращения. Установочная левосторонняя кривошея. Гидроцеле».

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с истмико-цервикальной (15 и 21 неделя гестации) и хронической фетоплацентарной недостаточностью, наблюдающейся на всем протяжении беременности, первых родов на 37 неделе путем экстренного кесарева сечения, в связи с наличием внутриутробной задержки развития плода III степени. Мать мальчика страдает эпилепсией и хронической никотиновой зависимостью. В настоящий момент ребенок находится под опекой бабушки.

Масса при рождении 1900 г, рост 42 см, окружность головы 31 см, окружность груди 29 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Состояние при рождении тяжелое, обусловленное проявлением дыхательной недостаточности. В родильном зале проводилась первичная реанимация.

С рождения у ребенка выявлен метаболический ацидоз при сохранной функции почек по клубочковой фильтрации и непостоянной гипокалиемией до 2,8 ммоль/л. По данным кислотно-щелочного состояния: рН крови варьировал в диапазоне 6,43–7,28; бикарбонат 15,9–17 ммоль/л. В анализах мочи — единичные эпизоды протеинурии до 0,25 г/л, глюкозурии. Данных о рН мочи, до начала терапии бикарбонатом, отсутствовали. На момент поступления в клинику, мальчик получал 4% раствор гидрокарбоната натрия per os, в дозе 10 ммоль/кг/сутки.

* Материал опубликован в журнале «Российский педиатрический журнал» 2021;24(1):61–66. doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-1-61-65

По месту жительства проведен ряд лабораторных обследований.

Тандемная масс-спектрометрия — данных о наличии наследственных аминокислоропатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального бета-окисления не выявлено.

Анализ на органические кислоты методом газовой хроматографии выявил существенное повышение субериновой и адипиновой кислот. При повторном исследовании: уровень адипиновой кислоты вырос в 10 раз, субериновой — в 2 раза.

Уровень альдостерона — 229,37 пг/мл (норма).

Концентрация цистина в лимфоцитах периферической крови — 0,15 нмоль^{1/2}цистина/мг белка (показатели в норме).



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении обращали на себя внимания: выраженный дефицит массы тела, наличие дисфагий (срыгиваний), усугубляющихся при снижении значений рН крови. Питание через зонд. Состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное проявлением метаболических нарушений, гипотрофией, наличием неврологической симптоматики в виде снижения мышечного тонуса, сухожильных и физиологических рефлексов (в том числе, глоточных). Масса тела 5 323 кг, дефицит массы тела 577 г (10%). Рост 64 см. Выявлено гидроцеле. По остальным внутренним органам без особенностей.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая лабораторные данные, а также данные инструментальных методов исследований, полученные при обследовании в областном центре, выставлен предварительный диагноз Почечный тубулярный ацидоз.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Лабораторное обследование.

- Общий анализ крови: показатели в пределах возрастной нормы.
- Общий анализ мочи: плотность мочи — 1014, реакция мочи резко щелочная (рН=9), уровень лейкоцитов, эритроцитов, глюкозы, белка — в норме, бактерии — 744/мкл.
- В биохимическом анализе крови: уровень креатинина — 12 мкмоль/л, калия — 3,66 ммоль/л, кальция — 2,21 ммоль/л, натрия — 139 ммоль/л.
- При оценке кислотно-основного состояния выявлен метаболический ацидоз: рН 7,279, рСО₂ — 41,2 mmHg, рО₂ — 70,9 mmHg, уровень калия — 5,3 ммоль/л, натрия — 139 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,42 ммоль/л, хлора — 113 ммоль/л, глюкозы — 6,3 ммоль/л, лактата — 2,1 ммоль/л, ВЕ — 6,8 ммоль/л, НСО₃ — 18,5 ммоль/л (табл. 1). Плазменная анионная разница — 7,5 мэкв/л.
- По результатам ТМС крови, показателей, свидетельствующих о развитии наследственных аминокислоропатий, дефектов митохондриального бета-окисления и органических ацидурий не выявлено.
- Анализ мочи на спектр органических кислот методом газовой хроматографии без патологии.

Таблица 1. Оценка кислотно-основного состояния крови в динамике

Показатель	Норма	При поступлении	После коррекции	На фоне ОРВИ	После лечения
pH	7,35–7,45	7,29	7,34	7,27	7,37
pCO ₂ , mmHg	35–48	41,2	40,5	50,0	44,6
pO ₂ , mmHg	83–108	70,9	72,8	39,9	65,6
K ⁺ , mmol/L	3,5–5,0	5,3	4,4	2,7	4,3
Na ⁺ , mmol/L	136–146	139	142	144	141
Ca ⁺ , mmol/L	1,15–1,29	1,42	1,37	1,29	1,28
Cl ⁻ , mmol/L	98–106	113	111	117	114
Лактат, mmol/L	0,5–1,6	2,1	1,8	1,3	1,7
cBase (Ecf), c mmol/L	±2,3	-6,8	-3,6	-3,5	1,0
cHCO ₃ ⁻ (P,st), c mmol/L	19–25	18,5	21,3	20,5	25,0

Проведен ряд инструментальных методов исследований.

- УЗИ головного мозга — признаки расширения правого бокового желудочка и умеренного расширения межполушарной щели.
- Длительная электроэнцефалография (ЭЭГ-видеомониторинг): в стадии сна зарегистрированы периодические медленноволновые акцентуации в виде изолированных и сгруппированных тета- и дельта-волн в левой задневисочной области.
- Осмотр окулиста: сходящееся левостороннее косоглазие, ангиопатия сетчатки с обеих сторон, гиперметропия слабой степени с обеих сторон.
- По данным УЗИ почек, патологии не выявлено.
- С целью исключения патологии желудочно-кишечного тракта проведена рентгенография пищевода и желудка с водно-сифонной пробой: определяется заброс контраста из желудка до нижней трети пищевода (не выше купола диафрагмы).

Дифференциальная диагностика проводилась с такими заболеваниями, как флюороз, отравление бериллием, свинцом и висмутом, миелофиброзом, болезнью Педжета (склерозирующей формой), злокачественными новообразованиями [1, 4], а также с другими тубулопатиями.

Решающее значение в верификации диагноза имели данные молекулярно-генетического анализа, полученные методом прямого автоматического секвенирования: выявлен нуклеотидный вариант g.86389413G>A в гомозиготном состоянии в гене CA2, что соответствует ренальному тубулярному ацидозу с остеопорозом.

На основании данных осмотра, лабораторных данных, а также данных инструментальных методов исследований и заключения молекулярно-генетического анализа, выставлен диагноз: «Нарушение функции почечных канальцев уточненное. Недостаточность карбоангидразы II (ренальный тубулярный ацидоз с остеопетрозом). Задержка моторного развития. Псевдобульбарный синдром. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Гидроцеле. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность. Сходящееся левостороннее косоглазие. Ангиопатия сетчатки с обеих сторон. Гиперметропия слабой степени с обеих сторон».

Метаболические нарушения были скорректированы путем приема 4% раствора гидрокарбоната натрия *per os*, в дозе 12 ммоль/кг/сутки (табл. 1).

На фоне присоединения респираторной инфекции, в период пребывания в стационаре, у ребенка отмечалось однократное повышение температуры тела до 38,5°C, сопровождаю-

щееся изменениями в общем анализе крови (абсолютный нейтрофилез ($5,79 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения ($3,82 \times 10^9/\text{л}$) и моноцитоз ($2,57 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ в пределах нормы) и разжижением стула (на 2-й день заболевания). На этот момент, по данным КЩС, имели место выраженные метаболические и электролитные нарушения, в биохимическом анализе крови уровень калия снизился до $2,92 \text{ mmol/L}$, натрия — 132 mmol/L , что потребовало, помимо коррекции 4% раствора гидрокарбоната натрия, назначение 4% раствора калия хлорида *per os*, в дозе 2 ммоль/кг/сутки.

В результате проводимого лечения объем и частота срыгиваний уменьшились, при кормлении беспокойства ребенка не отмечалось. Наблюдалась положительная динамика со стороны неврологического статуса: улучшился мышечный тонус, ребенок стал активно переворачиваться со спины на живот и с живота на спину. Весовая кривая положительная. В удовлетворительном состоянии ребенок переведен в центральную районную больницу по месту жительства с последующей выпиской домой под наблюдение участкового врача и нефролога.

Рекомендовано: продолжить терапию 4 или 5 раствором гидрокарбоната натрия *per os* 6 раз в день под контролем КЩС, длительно, с коррекцией дозы из расчета 12–13 ммоль/кг/сутки.

Продолжить терапию 4% раствором калия хлорида 6 раз в день (2 ммоль/кг), *per os* под контролем уровня калия в крови.

В возрасте 10 месяцев (плановый осмотр нефролога), по результатам КЩС — компенсирован (рН 7,344, sHCO_3 26,1 ммоль/л, ВВ 46,9 ммоль/л, ВЕ -0,1 ммоль/л, уровень натрия 137,5 ммоль/л, калия 4,19 ммоль/л, кальция 1,362 ммоль/л). Ребенок активен, в весе прибавляет, самостоятельно высасывает 2/3 от общего объема кормления (докармливается через зонд). В неврологическом статусе отмечается дистония мышечного тонуса, мальчик активно переворачивается в обе стороны со спины на живот и с живота на спину, сидит с поддержкой. Нарушений в сенсорной и эмоциональных сферах нет.

Рентгенография черепа. На боковой краниограмме, со стороны свода и основания черепа, костно-структурных изменений не выявлено. Турецкое седло обычной формы, передне-задний размер до 6 мм, глубина — 6 мм, открытого типа. Содержимое однородное, без патологических включений. Заключение: со стороны черепа патологических изменений не выявлено.



ПРОГНОЗ

Синдром дефицита карбоангидразы II при ранней диагностике и своевременной начатой коррекции имеет доброкачественное течение. Пациенты, получающие адекватное лечение, обычно не имеют выраженных симптомов и могут иметь длительную продолжительность жизни [1].

ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит карбоангидразы II (СА II) — редкое заболевание, характеризующееся триадой: остеопетроз, почечный канальцевый ацидоз и наличие кальцинатов в веществе головного мозга [1, 2, 5]. Фермент СА II встречается в различных органах и тканях: костях, почках (проксимальные канальцы, нисходящая и восходящая петли Генле, собирательные трубочки), эритроцитах и глиальных клетках, причем, остеокласты особенно богаты карбоангидразой II.

В наибольшей степени СА II экспрессирована в остеокластах кости и является неотъемлемым ферментом костной резорбции. Дефицит карбоангидразы II ухудшает выработку H^+ остеокластами и, таким образом, блокирует резорбцию кости, приводя к развитию остеопетроза. Возникает избыточное накопление неорганической части кости из-за нарушения резорбции, что, в результате, приводит к их повышенной плотности и ломкости [1, 6–8].

Обычно кальцинаты развиваются к 2–5 годам жизни, а при рождении не верифицируются (как и в случае с нашим пациентом). Чаще они определяются в области базальных ганглиев, а также в белом веществе головного мозга, располагаясь перивентрикулярно или субкортикально [1, 9].

У больных с почечным тубулярным ацидозом (ПТА) III типа наблюдается комбинация признаков проксимального и дистального ПТА: дефицит карбоангидразы II в проксимальных канальцах вызывает нарушение реабсорции бикарбоната, в то время, как дефицит в дистальных канальцах приводит к снижению выведения кислот в форме ионов аммония (NH_4^+). В конечном итоге происходит снижение уровня бикарбоната в плазме, приводящее к развитию хронического метаболического ацидоза, не сопровождающегося снижением рН мочи [1, 10].

Клинически дефицит карбоангидразы II сопровождается развитием черепно-лицевых аномалий (диспропорция лица с выступающим лбом, маленький рот, микрогнатия, толстая нижняя губа), могут наблюдаться множественные параличи черепно-мозговых нервов (в том числе, повреждение зрительного и преддверно-улиткового нерва) и, вследствие их сдавления, развитие атрофии сетчатки и глухоты. В зависимости от вида мутации возможно наличие различных гематологических нарушений (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) обычно характерные для тяжелых форм заболевания (аутосомно-рецессивный тип наследования) [1, 11]. В редких случаях встречаются дыхательные нарушения [1, 12]. Описаны случаи гипокальциемии с развитием вторичного гиперпаратиреоза [1, 13]. Также отмечается задержка физического (психического) развития, умственная отсталость, нарушение ростовых показателей, неправильный прикус, нефрокальциноз, уролитиаз [1, 2, 14–16].

Разнообразие клинических проявлений зависит от распространения фермента карбоангидразы в организме, а степень вовлечения той или иной системы — от степени экспрессии фермента в органе.

Диагноз становится очевидным, если почечный тубулярный ацидоз связан с остеопетрозом [1, 17]. Верификация заболевания проводится на основании молекулярно-генетического анализа (секвенирование экзона).

Дефицит изофермента II карбоангидразы, приводящей к развитию остеопетроза, вызван мутацией гена CA2, расположенного в q22.8 хромосомы [1, 18, 19]. На сегодняшний день описано 36 мутаций, расположенных в 5 из 7 экзонов и в прилегающих интронных зонах [1, 20]. Изменения варьируют в зависимости от географического расположения больного. Так, мутации встречаются у бельгийцев, итальянцев, немцев, французов, японцев, а также латино- и афроамериканцев, но более 70% случаев приходится на Аравийский полуостров [1, 21, 22]. Пациенты арабского происхождения имеют уникальную мутацию в зоне сплайсинга 2 — интрона гена CA2 (c.232+1G>A) [1, 23].

В отличие от американцев и бельгийцев, «арабская» мутация характеризуется наличием умственной отсталости и относительно редко встречающимися переломами костей [1, 22].

Возможна пренатальная диагностика заболевания [2].

На сегодняшний день не существует специфической терапии заболевания. Лечение заключается в коррекции кислотно-щелочного состояния, электролитных нарушений, а также в профилактике прогрессирования нефрокальциноза [1, 24]. Дотация оснований

производится в форме бикарбоната или цитрата. Количество вводимой щелочи должно компенсировать потерю в моче гидрокарбоната плюс количество кислоты, образующейся в результате катаболизма белков и роста скелета [1, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы верификации почечного тубулярного ацидоза III типа, сложность и несвоевременность его подтверждения приводят к ранней инвалидизации и высокому риску развития угрожающих для жизни состояний, таких, как: обструктивная уропатия, а также повреждение зрительного и преддверно-улиткового нерва с последующим развитием слепоты и глухоты. Ранняя диагностика и лечение, борьба с присоединением инфекции, а также в некоторых случаях трансплантация гемопоэтических клеток помогает предотвратить развитие дальнейших серьезных осложнений. Таким образом, представленный случай демонстрирует, что заболевание может манифестировать уже на первом году жизни, что требует определённой настороженности у педиатров.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Ананьин П.В., Евлоева Х.С. Почечный тубулярный ацидоз III типа у грудного ребенка // Российский педиатрический журнал. 2021;24(1): 61–66. doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-1-61-65
2. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu Y-SL, Tashian RE. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the Primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteoporosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80:2752–2756. doi: 10.1073/pnas.80.9
3. Аксенова М.Е., Кузнецова С.А., Хабарадзе М.Н. Почечный тубулярный ацидоз, 3 тип. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(4):175.
4. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:5. doi: 10.1186/1750-1172-4-5
5. Cotter M, Connell T, Colhoun E, Smith OP, McMahon C. Carbonic Anhydrase II Deficiency. A rare autosomal recessive disorder of osteopetrosis, renal tubular acidosis, and cerebral calcification. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:115–117. doi: 10.1097/01.mph.0000154068.86987.47
6. Sh Ali AA, Al-Mashta SA. Cerebral calcification, osteopetrosis and renal tubular acidosis: is it carbonic anhydrase-II deficiency Saudi. *J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(3):561–5. doi: 10.4103/1319-2442.111067
7. Marks SC, Jr Morphological evidence of reduced bone resorption in osteopetrotic (OP) mice. *Am J Anat*. 1982;163:157–67. doi: 10.1002/aja.1001630205
8. Reddy Mh R. Osteopetrosis (Marble Bone Disease): A Rare Disease in Children. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2011;4(3):232–234. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1115
9. Nampoothiri S, Anikster Y. Carbonic anhydrase II deficiency a novel mutation. *Indian Pediatr*. 2009;46(6): 532–534. PMID: 19556665.
10. Alexander RT, Bitzan M. Renal Tubular Acidosis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):135–157. doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.011
11. Strisciuglio P, Sartorio R, Pecoraro C, Lotito F, Sly WS. Variable clinical presentation of carbonic anhydrase deficiency: Evidence for heterogeneity? *Eur J Pediatr*. 1990;149:337–40. doi: 10.1007/BF02171561
12. Di Palma E, Gallucci M, Tronconi E, et al. Carbonic Anhydrase II Deficiency: A Rare Case of Severe Obstructive Sleep Apnea. *Front Pediatr*. 2018;6:213. doi: 10.3389/fped.2018.00213
13. Di Rocco M, Buoncompagni A, Loy A, Dellacqua A. Osteopetrorickets: Case report. *Eur J Pediatr*. 2000;159:579–81. doi: 10.1007/s004310000485
14. Sly SW, Shah GN, Bonapace G, Hu PY, Strisciuglio P. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*. 2004;24(3):272. doi: 10.1002/humu.9266

15. Whyte MP: Carbonic anhydrase II deficiency. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;52–63. PMID: 8358947.
16. Strisciuglio P, Sartorio R, Pecoraro C, Lotito F, Sly WS. Variable clinical presentation of carbonic anhydrase deficiency: Evidence for heterogeneity? *Eur J Pediatr.* 1990;149:337–40. doi: 10.1007/BF02171561
17. Laway BA, Mubarik I. Renal Tubular Acidosis, Osteopetrosis, and Cerebral Calcification: A Rare Syndrome Caused by Carbonic Anhydrase II Deficiency. *Indian J Nephrol.* 2017;27(4):330–331. doi: 10.4103/0971-4065.209347
18. Supuran CT. Carbonic anhydrases — an overview. *Curr Pharm Des.* 2008;14(7):603–14. doi: 10.2174/138161208783877884
19. Guibaud P, Larbre F, Freycon MT, Genoud J. Osteopetrose et acidoserenaletubulaire: deux cas de cette association dans une fratrie. *Archives Francaises de Pediatrie.* 1972;29:269–286. PMID: 4661410.
20. Shaik NA, Bokhari HA, Masoodi TA, et al. Molecular modelling and dynamics of CA2 missense mutations causative to carbonic anhydrase 2 deficiency syndrome [published online ahead of print, 2019 Oct 8]. *J Biomol Struct Dyn.* 2019;1–14. doi: 10.1080/07391102.2019.1671899
21. Fathallah DM, Bejaoui M, Lepaslier D, Chater K, Sly WS, Dellagi K. Carbonic anhydrase II (CA II) deficiency in Maghrebian patients: evidence for founder effect and genomic recombination at the CA II locus. *Hum Genet.* 1997;99:634–7. doi: 10.1007/s004390050419
22. Hu PY, Roth DE, Skaggs LA, Venta PJ, Tashian RE, Guibaud P, et al. A splice junction mutation in intron 2 of the carbonic anhydrase II gene of osteopetrosis patients from Arabic countries. *Hum Mutat.* 1992;1:288–92. doi: 10.1002/humu.1380010404
23. Fathallah DM, Bejaoui M, Sly WS, Lakhous R, Dellagi K. A unique mutation underlying carbonic anhydrase II deficiency syndrome in patients of Arab descent. *Hum Genet.* 1994;94 (5):581–582. doi: 10.1007/BF00211035
24. Nagai R, Kooh SW, Balfe JW, Fenton T, Halperin ML: Renal tubular acidosis and osteopetrosis with carbonic anhydrase II deficiency: Pathogenesis of impaired acidification. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:633–636. doi: 10.1007/s004670050354
25. Soriano JR. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *JASN August.* 2002;13(8):2160–2170. doi: 10.1097/01.ASN.0000023430.92674.E5

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПНЕВМОВЕЗИКОСКОПИЧЕСКОЙ РЕИМПЛАНТАЦИИ МОЧЕТОЧНИКА У МАЛЬЧИКА С СОЧЕТАНИЕМ ЭКТОПИИ УСТЬЯ ЛЕВОГО МОЧЕТОЧНИКА В ЗАДНЮЮ УРЕТРУ И ПЕРЕКРЕСТНОЙ ЭКТОПИИ ЛЕВОЙ ПОЧКИ СО СРАЩЕНИЕМ

С.А. Карпачев, С.Н. Зоркин, А.С. Гурская, Р.Р. Баязитов, Д.С. Шахновский

ОБОСНОВАНИЕ

Перекрестная эктопия почки относится к группе врожденных почечных аномалий. Аномалия характеризуется перемещением в эмбриональном периоде почки на контралатеральную сторону. В 95% случаев сопровождается сращением с ипсилатеральной почкой. По данным литературы, патология встречается с частотой от 1:2000 до 1:7600 [1, 2] (рис. 1).

При поперечной эктопии почки наблюдается аномальный ход мочеточника с пересечением средней линии и вхождением в мочевой пузырь на контралатеральной стороне. Эктопия слева направо встречается в 3 раза чаще. Соотношение заболеваемости 3:2 с превалированием мальчиков.

Большинство случаев аномалии не имеет клинических проявлений. По данным литературы, клинические проявления встречаются в 1:10 000 случаев [3]. К ним относятся рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (гидронефроз), мочекаменная болезнь [4, 5].

Также редкой аномалией верхних мочевыводящих путей является эктопия мочеточника. Частота аномалии 1:2000–1:4000 в популяции. У мальчиков встречается в 6 раз реже, чем у девочек. В большинстве случаев (80–85%) эктопия мочеточника сочетается с удвоением почки и только в 20% случаев встречается эктопия мочеточника не удвоенной почки ([6]).

Сочетание перекрестной эктопии почек с эктопией устья мочеточника в уретру описано в 2 случаях во всей доступной мировой литературе ([5, 7]).

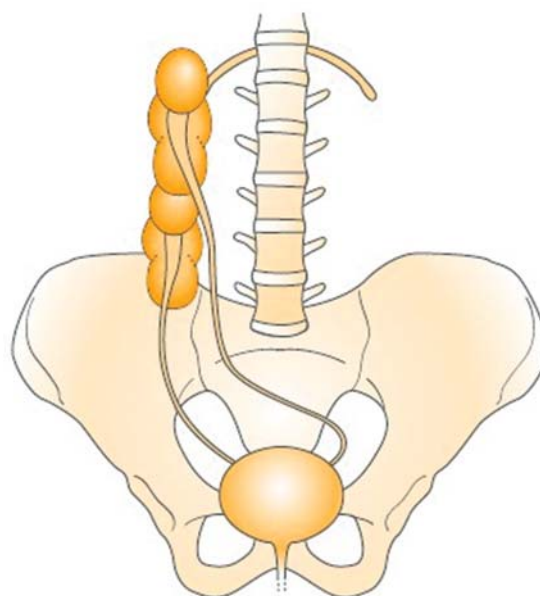


Рис. 1. Схема аномалии [20]

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик от 4-й беременности, 3-х родов. Семейный анамнез не отягощен. Роды на сроке 38 недель. Течение беременности: на фоне ОРВИ. Вес при рождении 2964 г, длина 49 см, окружность головы 36 см, окружность груди 33 см. Оценка по шкале APGAR 10/10 баллов. На 38-й неделе гестации выявлен врожденный порок развития — мегауретер справа. После рождения по данным УЗИ, выполненного на 5-й день жизни, порок развития расценен, как агенезия левой почки, мегауретер справа.

Ребенок наблюдался урологом по месту жительства. Клинико-лабораторных данных за инфекцию мочевых путей не отмечено. Уровень азотемии в пределах референсных значений. В возрасте 7 месяцев направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр) для уточнения диагноза и определения тактики лечения.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Общее состояние при поступлении средней тяжести. Не лихорадит. Положение активное. Вес 8,3 кг. Рост стоя 36 см. Состояние питания соответствует возрасту. Кожные покровы бледно-розовые, чистые от сыпи. Костная система: выраженных деформаций нет. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумов нет. Мочеполовая система: наружные половые органы развиты по мужскому типу. Яички в мошонке, S=D. Мочеиспускания самостоятельные, дизурии нет. Темп диуреза адекватный.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая данные анамнеза и УЗИ по месту жительства, выставлен предварительный диагноз «Мегауретер единственной правой почки. Агенезия левой почки».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Исследования при поступлении. Данные лабораторных исследований, включая азотемию, в пределах референсных значений.

УЗИ органов мочевой системы. Правая почка: 60×27 мм; расположена в типичном месте; паренхима дифференцирована; чашечно-лоханочная система (ЧЛС) — лоханка 8 мм, смешанного типа, чашечки не расширены; сосуды — кровоток при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) прослеживается до капсулы; мочеточник не расширен.

Левая почка: расположена справа, несколько ниже и вентральнее правого сегмента, ротирована; паренхима — неравномерно истончена до 2–4 мм, дифференцировка отсутствует; ЧЛС представлена практически единой полостью размером около 65×60 мм; кровоток при ЦДК не регистрируется; мочеточник на всем протяжении до 22–25 мм, извитой, коленами, не перистальтирует.

Статическая нефросцинтиграфия (Технек-Тс99m): изображение левой почки на обычном месте не визуализируется. Изображение правой почки на обычном месте, неправильной формы за счет уменьшения поперечного размера нижнего сегмента. Контуры неровные, четкие. Распределение препарата очагово-неравномерное, отмечается снижение накопления препарата по латеральному краю средне-нижнего сегмента. Размеры изображения почки: 83×49мм. Индекс интегрального захвата: слева — 70 (норма 46–70), справа 55, общий — 55 (норма 92–140).

Заключение: скintiграфическая картина единственной правой почки с умеренными очаговыми изменениями, общее количество функционирующей паренхимы снижено.

С целью уточнения анатомии порока развития выполнена КТ с внутривенным контрастированием. Диагностирован мегауретер перекрестно эктопированной левой почки со сращением. Мочеточник левой почки на всем протяжении извит, расширен до 22 мм, впадение мочеточника слева. Собирательная система правой почки не расширена (рис. 2).

Уретроцистоскопия: емкость мочевого пузыря обычная, среда прозрачная, умеренная трабекулярность слизистой. Слизистая мочевого пузыря бледно-розовая, чистая. Треугольник Льево сглажен. Справа визуализируется одно устье, сомкнуто, перистальтирует. Левое устье в мочевом пузыре не визуализировано. Шейка смыкается полностью. Семенной бугорок сформирован правильно, задняя уретра не расширена. Дистальное семенного бугорка по задней стенки уретры, по средней линии, определяется зияющее устье левого мочеточника, свободно пропускающее тубус цистоскопа диаметром Ch 7.

Проведенное комплексное обследование позволило установить диагноз: перекрестная эктопия левой почки со сращением. Мегауретер слева. Уретральная эктопия устья левого мочеточника (в заднюю уретру).

Принято решение о радикальной коррекции порока развития — реимплантации левого мочеточника пневмовезикоскопическим доступом.

Техника операции

Для облегчения визуализации мочеточника везикоскопическим доступом на первом этапе операции выполнена уретроскопия. Визуализировано устье мочеточника в задней уретре. В мочеточник установлена струна-проводник. По проводнику в мочеточник введен катетер Фолея (рис. 3).

Под цистоскопическим контролем был установлен 3 мм троакар для оптики по средней линии между пупком и лоном, ближе к пупку, и 2 рабочих троакара 3 мм в подвздошно-паховых областях справа и слева. Баллон ранее установленного катетера Фолея значительно заполняется для его хорошей визуализации в мочевом пузыре и под визуальным контролем, при продвижении катетера позиционируется в проекции места, где должно располагаться нормальное устье левого мочеточника (ориентация на расположение правого устья) (рис. 4).

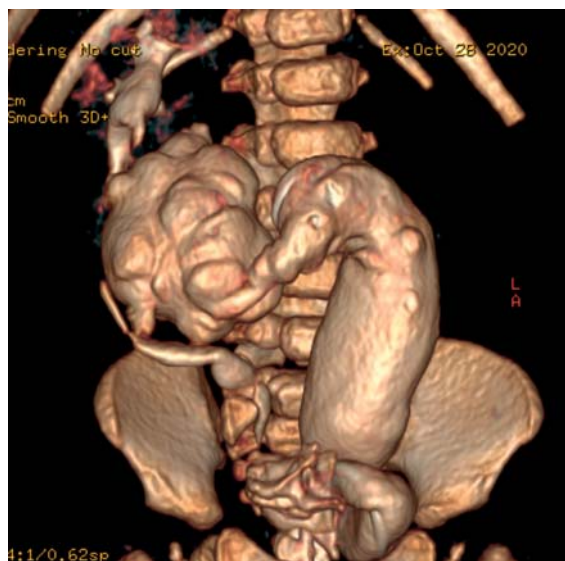


Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием

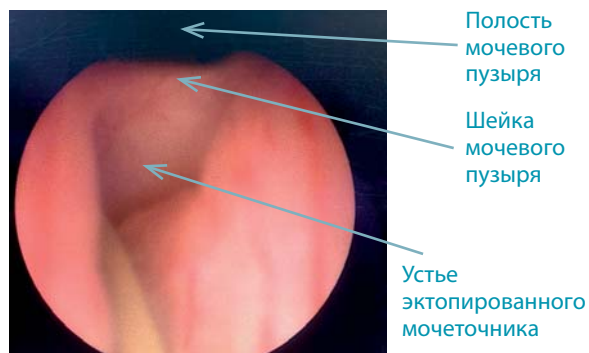


Рис. 3. По проводнику в мочеточник введен катетер Фолея

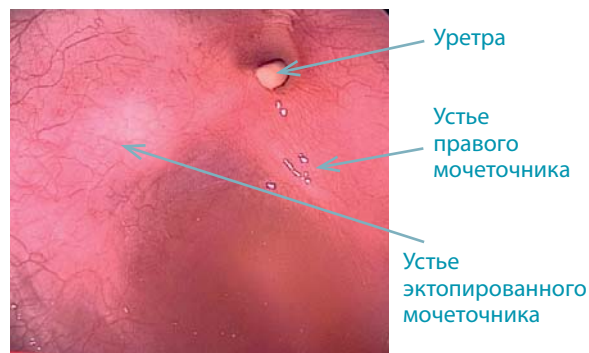


Рис. 4. Установка троакаров под цистоскопическим контролем

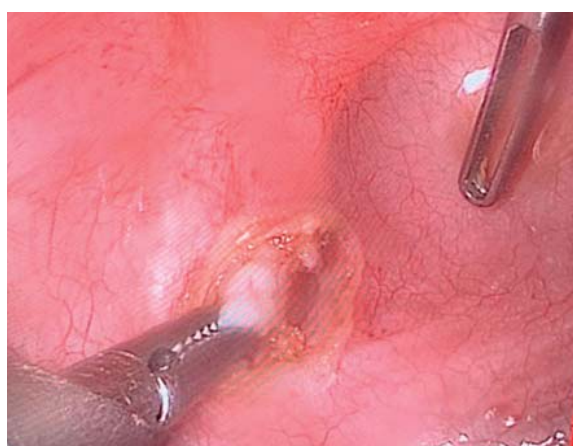


Рис. 5. Визуализация мочеточника

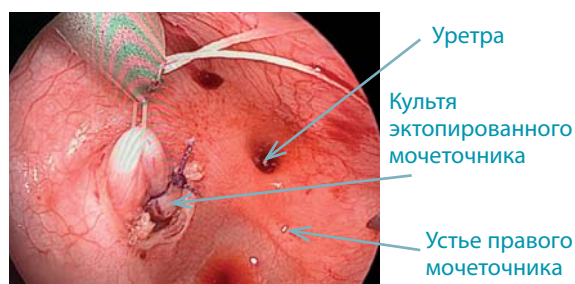


Рис. 6. Максимальная мобилизация мочеточника в дистальном направлении к уретре

Слизистая мочевого пузыря и детрузор рассечены, ориентируясь на пролабирующий в просвет пузыря баллон катетера, визуализирован мочеточник (рис. 5).

Мочеточник максимально мобилизован в дистальном направлении к уретре, перевязан с оставлением культи менее 1 см (рис. 6).

После пересечения мочеточника дальнейший ход операции: мобилизация мочеточника на протяжении достаточном для его реимплантации, формирование подслизистого тоннеля в поперечном направлении и формирование искусственного устья несколько выше и латеральнее устья контралатерального мочеточника, что соответствует стандартной технике по Коэн (рис. 7).

Неоимплантированный мочеточник интубирован катетером Нелатона Ch 5, последний выведен через троакарный прокол в правой подвздошной области, мочевой пузырь дренирован катетером Фолея Ch 8.

Отмечено гладкое течение послеоперационного периода. Мочеточниковый катетер удален на 4 сутки после операции, уретральный — на 7 суток. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

В межгоспитальный период клинико-лабораторных данных за инфекцию мочевых путей не отмечено.

Контрольное стационарное обследование выполнено через 4 мес. после операции.

Левая почка: 35×20 мм. Положение справа, несколько ниже и вентральнее правого сегмента, ротирована. Дифференцировка паренхимы сглажена, паренхима умеренно повышенной эхогенности. ЧЛС деформирована, лоханка до 12 мм, стенки ее умеренно утолщены. Кровоток при ЦДК умеренно обеднен по магистральному типу и в подкапсульной зоне. Мочеточник в нижней трети до 10 мм, вяло перистальтирует, смыкается не полностью.

Правая почка: 67×25 мм. Положение в типичном месте; паренхима дифференцирована; ЧЛС не расширена. Кровоток при ЦДК прослеживается до капсулы; Мочеточник не расширен.

Эхографически положительная динамика заключается в улучшении кровотока и восстановление уродинамики эктопированной левой почки.

Выполненная цистография констатировала отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса.

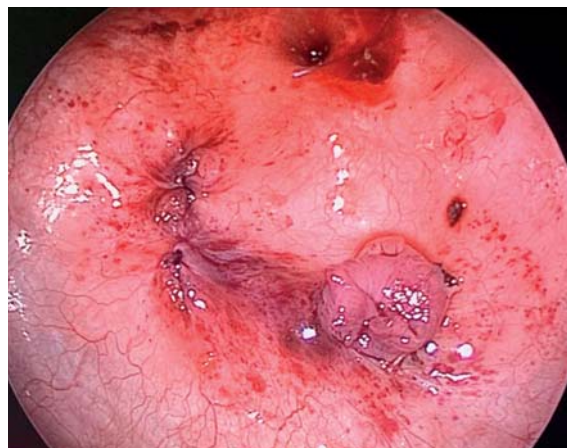


Рис. 7. Завершающий этап операции



ПРОГНОЗ

Отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса и восстановление уродинамики позволяют рассчитывать на отсутствие в дальнейшем инфекций мочевых путей. Тяжелая обструктивная уропатия, реализованная антенатально и в раннем постнатальном периоде, несмотря на раннюю коррекцию порока, полностью не исключает возможность прогрессирования нефросклероза с потерей функции эктопированной почки. Однако, даже в этом случае, при отсутствии артериальной гипертензии, можно избежать нефрэктомии. Удаление эктопированной почки со сращением у данного пациента крайне травматично за счет атипичного расположения, сращения с противоположной почкой и аномального кровоснабжения, что может привести к повреждению здоровой почки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто перекрестная эктопия почки не имеет клинических проявлений и выявляется при скрининговом обследовании.

Мегауретер, обусловленный эктопией мочеточника в уретру, у мальчиков является редкой патологией. Тактика оперативного вмешательства зависит от функции почки. По данным литературы, при функции почки более 10% методом выбора является неоимплантация мочеточника в мочевой пузырь [13–14, 17]. По данным скинтиграфии достоверно определить парциальную функцию каждой почки при их сращении не представляется возможным. Кроме того, при выполнении геминефрэктомии удвоенной почки риск потери функции остающегося сегмента составляет до 5%. Сопутствующее эктопии почки аномальное кровоснабжение может дополнительно увеличить риск потери функции единственной остающейся почки. В связи с этим более предпочтительным является выполнение органосохраняющей операции даже при выраженном снижении функции.

Используемые на сегодняшний день способы выделения дистального отдела эктопированного мочеточника как открытым, так и лапароскопическим доступом неизбежно приводят к формированию значительной по протяженности культи. Необходимость удаления культи мочеточников после операций на верхних мочевыводящих путях по поводу эктопии

длительно обсуждалась, в связи с тем, что эта операция трудна для выполнения и может привести к повреждению сфинктера мочевого пузыря [8–12, 17].

В современную эру минимально инвазивной хирургии лапароскопическая реимплантация мочеточника — один из возможных вариантов лечения при единственной функционирующей почке. Литературные данные о выполнении реимплантации эктопированного в уретру мочеточника неудоенной почки встречаются редко. Первые сообщения об отдельных клинических случаях относятся к 2007 и 2010 гг. [15, 16].

Пневмозикоскопическая реимплантация мочеточников при неудоенной почке в настоящее время не описана. По мнению большинства авторов, использование пневмозикоскопического доступа ограничено возрастом ребенка старше 2 лет. Имеются единичные публикации о применении данного доступа в грудном возрасте [18, 19]. Предложенное нами использование пневмозикоскопического доступа при эктопии мочеточника у ребенка грудного возраста позволяет одновременно сохранить преимущества малой инвазивности реимплантации и избежать формирования клинически значимой культы мочеточника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эктопия мочеточника в заднюю уретру у мальчиков и перекрестная эктопия почки со сращением относятся к редким врожденным аномалиям. Сочетание этих двух аномалий является казуистическим случаем. Использованный нами метод пневмозикоскопического доступа при реимплантации эктопированного в заднюю уретру мочеточника в мочевой пузырь у мальчика ранее не применялся. У нашего пациента удалось восстановить уродинамику верхних мочевыводящих путей, а формирование короткой культы мочеточника позволило радикально снизить вероятность потенциальных осложнений.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilmer HA. Unilateral fused kidney. *J. Urol.* 1938;40:551.
2. Baggenstoss AH Congenital anomalies of the kidney. *Med. Clin. N. Amer.* 1956;35:978.
3. Guarino N, Tadini B, Camardi P, Silvestro L, Lace R, Bianchi M. The incidence of associated urological abnormalities in 57 children with renal ectopia. *J Urol.* 2004;172:1757–9. doi: 10.1097/01.ju.0000138376.93343.74
4. Warkany J, Passarge E, Smith LB. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am. J. Dis. Child.* 1966;112:502–17. DOI: 10.1001/archpedi.1966.02090150046002.
5. Abeshouse BS, Bhisitkul I. Crossed renal ectopia with and without fusion. *Urol Int.* 1959;9:63–91. doi: 10.1159/000277442
6. Duicu C., Kiss E., Simu I., Aldea C. A rare case of double-system with ectopic ureteral openings into vagina. *Front. Pediatr.* 2018. Jun 19; 6:176. doi: 10.3389/fped.2018.00176.
7. Schmeller NT, Mellin HE. Crossed dystopia of the kidney and an ectopic ureteral orifice. *Urologe A.* 1984. Jul; 23(4):238–9.
8. Nishimura K, Hisamatsu E, Kuwabara H, Nakagawa Y, Sugita Y. Male infant with a single-system ectopic ureter that required the removal of the ureteral stump after nephrectomy. *Int. J. Urol.* 2013;(20)6:640–642. doi: 10.1111/iju.12016
9. Plaire JC, Pope JC, Kroop BP et al. Management of ectopic ureters: experience with the upper tract approach. *J. Urol.* 1997;158:1245–7.
10. Ade-Ajayi N, Wilcox DT, Duffy PG, Ransley PG. Upper pole heminephrectomy: is complete ureterectomy necessary? *BJU Int.* 2001;88:77–9. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02249.x

11. Adroulakakis PA, Stephanidis A, Antoniou A, Christopforidis C. Outcome of the distal ureteric stump after heminephrectomy and subtotal ureterectomy for reflux or obstruction. *BJU Int.* 2001;88:586–9. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.02385.x
12. De Caluwe D, Chertin B, Puri P. Fate of the retained ureteral stump after upper pole heminephrectomy in duplex kidneys. *J. Urol.* 2002;168:679–80. doi: 10.1097/00005392-200208000-00076
13. Bastab G, Shridhar K, Kumar DP, and Banerjee M. Ectopic ureter draining into the uterus. *Urol Ann.* 2016. Jan-Mar;8(1):105–107. doi: 10.4103/0974-7796.171496
14. Gangopadhyaya AN, Upadhyaya VD, Pandey A, Gupta D K, Gopal SC, Sharma SP, Kumar V. Single system ectopic ureter in females: A single center study. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2007;12:202–5.
15. Kumar S, Bera MK, Bera KP, Vijay MK, Kundu AK. Laparoscopic ureteric reimplantation of a single-system ectopic ureter in a girl: A rarity. *J Minim Access Surg.* 2010. Jul;6(3):80–2. doi: 10.4103/0972-9941.68584
16. Basiri A, Ali Beigi FM, Abdi H, Mahmoudnejad N. Laparoscopic reimplantation for single-system ectopic ureter. *Urol J.* 2007;4(3):174-6.
17. Gotoh T, Morita H, Tokunaka S, Koyanagi T, Tsuji I. Single ectopic ureter. *J Urol.* 1983. Feb;129(2):271–4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)52045-5
18. Canon SJ, Jayanthi VR, Patel AS. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 2007;178(1):26–73. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.059
19. Jayanthi V, Patel A. Vesicoscopic ureteral reimplantation: a minimally invasive technique for the definitive repair of vesicoureteral reflux. *Adv. Urol.* 2008;973616. doi: 10.1155/2008/973616
20. McDonald JH, McClellan DS. *Am J Surg.* 1957;93:995–1002.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПНЕВМОВЕЗИКОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ПОЛИПА ЗАДНЕЙ УРЕТРЫ

С.Н. Зоркин, С.А. Карпачев, Б.Н. Уваров, Д.С. Шахновский

ОБОСНОВАНИЕ

Полипы задней уретры у детей мужского пола относятся к редкой аномалии. Точное количество перенесших это заболевание неизвестно, но, благодаря совершенствованию методов диагностики, можно констатировать увеличение в последние 20 лет [1, 2]. Клиническая картина неспецифична; симптомы переменны и могут быть как изолированными, так и связанными, включающими острую задержку мочи, дизурию и гематурию.

Трансуретральная эндоскопическая резекция полипов с использованием электрокоагуляции, как правило, успешна и открытая цистотомия требуется редко. Использование цистотомии в сложных клинических случаях является оправданным [3–6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Ребенок М., 3 года. Из анамнеза известно, что в течение 6 месяцев прогрессировало затрудненное мочеиспускание, за медицинской помощью не обращались. Госпитализирован в экстренном порядке в урологическое отделение по месту жительства с клиникой острой задержки мочи. При УЗИ органов мочевой системы выявлено образование в просвете мочевого пузыря. Выполнена смотровая цистоскопия, визуализирован полип задней уретры, исходящий из семенного бугорка и пролабирующий в просвет мочевого пузыря. Установлен уретральный катетер Фолея. Клинико-лабораторных данных о инфекции мочевых путей не отмечено. Уровень азотемии — в пределах референсных значений. Направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) для уточнения диагноза и определения тактики лечения.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Состояние при поступлении средней тяжести: не лихорадит, положение активное, вес 17 кг, рост стоя — 98 см. Состояние питания соответствует возрасту. Кожные покровы бледно-розовые, чистые от сыпи. Костная система: выраженных деформаций нет. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумов нет. Мочеполовая система: наружные половые органы развиты по мужскому типу. Яички в мошонке, S=D. Уретральный катетер функционирует. Темп диуреза адекватный.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании данных анамнеза, УЗИ и цистоскопии, выполненных по месту жительства, выставлен предварительный диагноз: «Полип задней уретры».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Исследования при поступлении:

Данные лабораторных исследований, включая азотемию, в пределах референсных значений. УЗИ органов мочевой системы:

- Правая почка: 72×29 мм, расположена в типичном месте. Паренхима дифференцирована. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС): лоханка 8 мм, смешанного типа, чашечки не расширены. Сосуды: кровоток при использовании цветового доплеровского картирования (ЦДК) прослеживается до капсулы. Мочеточник в нижней трети до 4 мм.
- Левая почка: 74×31 мм, расположена в типичном месте. Паренхима дифференцирована. ЧЛС: лоханка 10 мм, смешанного типа, чашечки до 3–5 мм. Сосуды: кровоток при ЦДК прослеживается до капсулы. Мочеточник в нижней трети до 6 мм.
- Мочевой пузырь заполнен. Стенки не утолщены, в области шейки мочевого пузыря визуализируется округлое образование, исходящее из стенки мочевого пузыря, средней эхогенности. Кровоток при ЦДК — единичные цветочные сигналы, размером 22×10×12 мм.

Проведенное обследование и ранее выполненная уретроцистоскопия позволили установить диагноз: «Полип задней уретры».

Установлено показание к операции: необходимость удаления полипа.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Выполнена уретроскопия. По задней поверхности семенного бугорка определяется образование в виде полипа на широком основании, размерами до 2 см в длину и 1,0 см в диаметре, продолжающееся в просвет мочевого пузыря. Выполнить радикальную трансуретральную резекцию полипа в связи с его расположением, размерами и широким основанием, не представлялось возможным. Принято решение об удалении полипа трансвезикально с использованием пневмовезикоскопического доступа (рис. 1–3).

Троакарные проколы мочевого пузыря ушиты. Мочевой пузырь дренирован катетером Фолея 10 Fr. Операционное время — 15 мин. Послеоперационный период протекал гладко. Болевой синдром и гематурия отсутствовали. Уретральный катетер удален на 1-е сутки после операции. Восстановлено самостоятельное безболезненное мочеиспускание.

Микроскопическое описание препарата: полиповидный фрагмент, высланный многослойным плоским неороговевающим эпителием без признаков атипии, в нежноволокнистой строме — отек, ангиоматоз с полнокровием сосудов (рис. 4).



ПРОГНОЗ

Радикальное удаление врожденного полипа задней уретры позволяет рассчитывать на благоприятный прогноз и отсутствие рецидивов в отдаленном периоде.

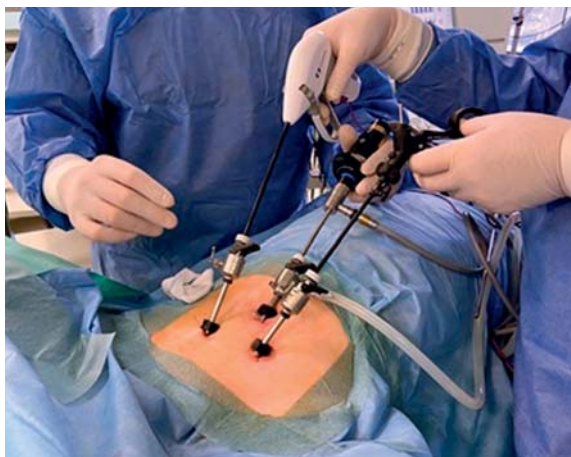


Рис. 1. Под цистоскопическим контролем установлен 5 мм троакар для оптики по средней линии между пупком и лоном, ближе к пупку и 2 рабочих троакара 5 мм в подвздошно-паховых областях справа и слева



Рис. 2. Выполнена везикоскопия. Визуализирован исходящий из задней стенки семенного бугорка и пролабирующий в просвет мочевого пузыря полип



Рис. 3. Выполнено удаление опухоли по границе здоровой ткани с использованием аппарата LigaSure



Рис. 4. Полиповидный фрагмент

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология полипов уретры до сих пор остается спорной. Их выявление в период новорожденности и у детей грудного возраста является весомым аргументом в пользу врожденного происхождения. Они могут возникнуть в результате нарушения эмбриогенеза предстательной железы. Морфологически врожденные полипы уретры покрыты уротелием, который может быть воспаленным, или иметь плоскоклеточную метаплазию. Субэпителиальная строма состоит из рыхлой волокнистой ткани, в некоторых случаях

может содержать волокна гладкой мускулатуры [7, 8]. В раннем возрасте врожденные полипы задней уретры проявляются клиникой обструкции уретры. У детей старшего возраста клиническая картина может включать дизурию, гематурию, инфекцию мочевых путей [2]. УЗИ и микционная цистография являются важными диагностическими исследованиями, однако окончательная диагностика возможна только на основании уретроцистоскопии. Диагностическая ценность КТ и магнитно-резонансной томографии не высоки. По мере совершенствования педиатрического эндоскопического оборудования трансуретральная резекция полипа уретры стала операцией выбора. Большой размер, гладкая поверхность и напряженная структура полипа традиционно считались показанием к открытой цистотомии для удаления новообразования [1, 3–6]. Используемые в настоящее время чрезпузырные доступы высокоэффективны, но весьма травматичны. Болевой синдром, гематурия и длительность послеоперационного периода заставляют искать альтернативные, малоинвазивные методы. Пневмовезикоскопический доступ хорошо зарекомендовал себя для лечения пороков уретерovesикального сегмента, есть также описания удаления полипов мочевого пузыря [9]. Для удаления врожденных полипов задней уретры доступ используется впервые. Рецидивов заболевания при радикальном удалении полипов не отмечается [2, 7]. Превосходная визуализация позволила выполнить операцию максимально радикально без повреждения семенного бугорка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный полип задней уретры относится к редким врожденным аномалиям, вызывающим инфравезикальную обструкцию. Используемый нами доступ позволил значительно снизить травматичность и время как операции, так и послеоперационного периода.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fahmy M. Congenital anomalies of the penis. Cham, Switzerland: Springer, 2017.
2. Akbarzadeh A, Khorramirouz R, Kajbafzadeh AM. Congenital urethral polyps in children: report of 18 patients and review of literature. *J Pediatr Surg*. 2014;49(5):835–9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.02.080
3. Gleason PE, Kramer SA. Genitourinary polyps in children. *Urology*. 1994;44:106–109. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80018-9
4. De Castro R, Campobasso P, Belloli G, Pavanello P. Solitary polyp of posterior urethra in children: report on seventeen cases. *Eur. J. Pediatr. Surg*. 1993;3:92–6. doi: 10.1055/s-2008-1063519
5. Walsh PJ, Wiener JS. Urethral polyp presenting in a male infant with hematuria and urinary retention. *Urology* 1999;54:921–2. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00265-4
6. Fathi K, Azmy A, Howatson A, Carachi R. Congenital posterior urethral polyps in childhood. A case report. *Eur. J. Pediatr. Surg*. 2004;14:215–17. doi: 10.1055/s-2004-817838
7. Downs RA. Congenital polyps of the prostatic urethra. A review of the literature and report of two cases. *Br J Urol*. 1970 Feb;42(1):76–85. doi: 10.1111/j.1464-410x.1970.tb11911
8. Walsh I, Keane P, Herron B. Benign urethral polyps. *Br J Urol* 1993;72:937–8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16302.x
9. Кернс А.В. Первый опыт применения пневмовезикоскопии в лечении полипа мочевого пузыря у детей // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 51-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых. РИЦ «Айвекс». 2017. С. 335–6.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМИ ХИЛОПЕРИТОНЕУМОМ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, А.П. Фисенко, Р.Р. Баязитов,
Д.М. Ахмедова, И.В. Карнута, А.А. Щукина, М.А. Оленева,
Н.В. Петрова, В.А. Скворцова

ОБОСНОВАНИЕ

Представляем описание клинического случая сочетания двух крайне редких патологий у одного пациента — сочетание порока развития передней брюшной стенки (омфалоцеле больших размеров) с пороком развития лимфатической системы (врожденный хилоперитонеум). В отечественной и зарубежной литературе подобных описаний мы не встретили. Данный случай уникален еще и тем, что у пациента потребовалось проведение иммунодепрессивной терапии для купирования лимфореи, что в России в периоде новорожденности было применено впервые.

Омфалоцеле (пуповинная грыжа, грыжа пупочного канатика или эмбриональная грыжа) — врожденный дефект передней брюшной стенки в области пупочного кольца, при котором образуется грыжевой мешок, содержащий в большинстве случаев петли кишечника и печень. Омфалоцеле встречается с частотой 1 на 4000–5000 новорожденных и часто сочетается с пороками сердца, нервной и костной системы. Сопутствующая патология имеется в 30–50% случаев, а у 15% пациентов выявляются хромосомные аномалии [11–12]. При наличии изолированного омфалоцеле дети имеют высокую выживаемость (90%), но при сочетании с сопутствующими пороками развития и хромосомными аномалиями летальность достигает 20% [6–8].

Хилоперитонеум — патологическое состояние, проявляющееся накоплением лимфатической жидкости в брюшной полости, обусловленное пороками развития лимфатической системы, травмой при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости, пункции центральных вен. Причинами хилоперитонеума у новорожденных и детей грудного возраста являются врожденные пороки развития лимфатической системы. Летальность при врожденном хилоперитонеуме по данным отечественных и зарубежных авторов достигает 30–50% [1–4, 7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Женщина на 18-й неделе беременности обратилась в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) на дородовую консультацию в связи с тем, что у плода был выявлен порок развития передней брюшной стенки — омфалоцеле. Диагноз был установлен по месту жительства при проведении скрининговой пренатальной сонографии в первом триместре беременности. Выполнено пренатальное кариотипирование, выявлен нормальный кариотип плода 46XX, хромосомная аномалия была исключена. В других органах и системах сопутствующих пороков развития выявлено не было. По результатам дородовой консультации было рекомендовано наблюдение и родоразрешение в г. Москве, для последующего оперативного лечения в Центре. На сроке 35 недель беременности пациентка приехала в г. Москву. Все наблюдение до родов и родоразрешение происходило в филиале «Родильный дом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» (зав. филиалом — к.м.н. Оленева М.А.). Учитывая расположение печени в оболочках омфалоцеле, было рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения. Ребенок родился 25.06.2021 г. от второй беременности (первый ребенок 2014 года рождения, здоров), вторых оперативных родов на сроке гестации 37 недель, женского пола. Вес ребенка при рождении составил 2490 г, рост составил 49 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. В возрасте двух часов жизни ребенок был транспортирован бригадой Центра в составе неонатального хирурга и неонатального реаниматолога в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста (зав. отд. — Наковкин О.Н.).



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет врожденного порока развития, ребенок находится на самостоятельном дыхании. При осмотре в области долженствующего пупочного кольца определяется дефект передней брюшной стенки, размерами 7×8 см, прикрытый эмбриональными оболочками. В оболочках содержатся петли тонкого и толстого кишечника, желудок, шарообразная печень (рис. 1, 2). Первым этапом лечения нало-



Рис. 1. При осмотре в области долженствующего пупочного кольца определяется дефект передней брюшной стенки, размерами 7×8 см, прикрытый эмбриональными оболочками



Рис. 2. В оболочках содержатся петли тонкого и толстого кишечника, желудок, шарообразная печень



Рис. 3. Поэтапное погружение органов
в брюшную полость

жена термоизолирующая повязка на оболочку омфалоцеле и налажено вытяжение за пуповинный остаток. В течение двух дней проводилось поэтапное погружение органов в брюшную полость (рис. 3). При проведении дополнительного обследования также выявлены сопутствующие пороки развития: врожденный порок сердца, мышечный рестриктивный дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, недостаточность кровообращения и порок развития правой кисти (неполная синдактилия 4–5-го пальцев правой кисти), не требующие коррекции в грудном возрасте.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Предварительно сформулирован следующий диагноз: «Омфалоцеле больших размеров». Сопутствующее заболевание: ВПС (мышечный дефект межжелудочковой перегородки, вторичный дефект межпредсердной перегородки, НК 0-1). Неполная синдактилия 4–5 пальцев правой кисти.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

На третьей сутки жизни ребенку сотрудниками хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста выполнено оперативное вмешательство — удаление эмбриональных оболочек, разделение эмбриональных спаек, первичная радикальная пластика передней брюшной стенки с формированием неопупка (рис. 4, 5) (зав. отд. — к.м.н. Гурская А.С.). Следует отметить, что энтеральную нагрузку ребенок до операции не получал, в связи с размерами омфалоцеле и наличием печени в оболочках.

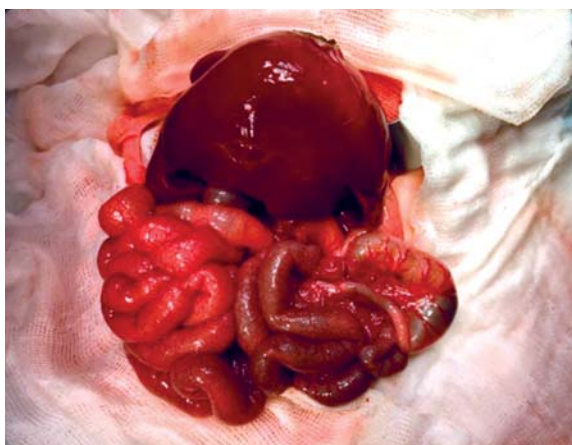


Рис. 4. Удаление эмбриональных оболочек,
разделение эмбриональных спаек



Рис. 5. Первичная радикальная пластика
передней брюшной стенки
с формированием неопупка

Окрашенный стул был получен на первые сутки жизни. На первые послеоперационные сутки выполнено контрольное УЗИ органов брюшной полости: свободная жидкость в брюшной полости не определялась. На вторые послеоперационные сутки после восстановления пассажа по желудочно-кишечному тракту и появления самостоятельного стула, ребенку была начата трофическая энтеральная нагрузка со скоростью 1 мл/час адаптированной молочной смесью. На этом фоне на четвертые послеоперационные сутки отмечено выраженное увеличение в размерах живота. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено большое количество свободной жидкости со взвесью. Энтеральное кормление отменено.

При проведении рентгенографии органов брюшной полости свободный газ не определяется, газонаполнение петель кишечника равномерное, данных о перфорации полого органа нет. С лечебно-диагностической целью выполнена пункция и дренирование брюшной полости: одномоментно получено около 200 мл жидкости беловатого цвета, выполнен ее биохимический, цитологический и микробиологический анализ. По результатам пункции роста флоры не обнаружено, подтвержден хилезный характер жидкости. Данная клиническая картина расценена как проявление сопутствующего порока развития лимфатической системы, врожденного хилоперитонеума.

Первым этапом начата консервативная терапия: энтеральная нагрузка отменена, назначен препарат Октреотид в дозировке 10 мкг/кг/ч, полное парентеральное питание. Ежедневно по дренажу отмечалось отхождение 400–600 мл хилезного отделяемого. На фоне терапии Октреотидом количество отделяемого по дренажу не уменьшалось. Проводился контроль содержания в крови общего белка, альбумина, иммуноглобулинов с ежедневной коррекцией, трансфузиями альбумина. За время терапии ребенок получал полное парентеральное питание, антимикробную и противогрибковую терапию, назначенную по результатам микробиологических посевов. Состояние по совокупности патологий осталось тяжелым. Несмотря на ежедневные трансфузии альбумина, не удавалось поднять его уровень выше 11 г/л (норма 26–43 г/л). На фоне проводимой терапии Октреотидом в течение 14 дней положительной динамики не отмечалось, в связи с чем было принято решение о назначении иммунодепрессивной терапии препаратом Сиrolimus. Решение о применении препарата по жизненным показаниям было принято врачебным консилиумом в составе клинического фармаколога и главного врача Центра, заведующей хирургическим отделением новорожденных и детей грудного возраста и заведующего отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста А.С. Гурской. Мама девочки была информирована и подписала письменное согласие на введение препарата. Решение о назначении препарата Сиrolimus было принято согласно клиническим рекомендациям [4], а также рекомендациям Международного общества по изучению сосудистых мальформаций (ISSVA). Учитывая возраст и вес пациентки, терапия была назначена в дозировке 0,05 мг×2 р/д (0,1 мг/сут).

Терапия начата 15.07.2021. На фоне терапии Сиrolimusом отмечалась положительная динамика в виде снижения отделяемого по дренажу из брюшной полости до 100 мл за сутки. Дренаж удален 09.08.2021 г.

На фоне положительной динамики начато кормление адаптированной молочной смесью Моноген по 5 мл с постепенным увеличением объема питания до 60 мл на разовое кормление. Удалось полностью стабилизировать показатели альбумина, общего белка в плазме крови. На 10, 14 и 21-е сутки терапии проводилось определение концентрации Сиrolимуса в плазме крови с коррекцией дозировки до достижения терапевтического коридора (8–14 нг/мл). Учитывая проводимую иммунодепрессивную терапию, с целью профилак-

ки инфекционных осложнений (пневмоцистной инфекции) ребенок получал противомикробную терапию препаратом Ко-тримоксазол (Сульфометоксазол + Триметоприм) в дозе 36 мг/кг/сут по жизненным показаниям.

25.08.2021 г. ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения терапии и энтерального питания молочной смесью.



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Множественные врожденные пороки развития. Омфалоцеле больших размеров. Состояние после первичной радикальной пластики передней брюшной стенки от 28.06.2021 г. Врожденный хилоперитонеум. ВПС: мышечный дефект межжелудочковой перегородки, вторичный дефект межпредсердной перегородки. Неполная синдактилия 4–5 пальцев правой кисти. Церебральная ишемия».

Терапия препаратом Сиролimus была отменена 24.09.2021 г. в связи с развитием инфекционных осложнений (артрит правого и левого коленных суставов), угнетением белого ростка крови. При определении концентрации препарата в плазме крови определялся нормальный показатель — 8 нг/мл при норме 8–14 нг/мл. Однако, учитывая длительность терапии, а также наличие инфекционных осложнений, решено было отменить иммунодепрессивную терапию. На фоне отмены препарата и проведения антимикробной и противогрибковой терапии, удалось полностью разрешить явления артрита, движение в коленных суставах восстановлено в полном объеме.



Рис. 6. Отсроченный внешний вид передней брюшной стенки

При проведении контрольного УЗИ органов брюшной полости накопления свободной жидкости не отмечалось. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Отсроченный внешний вид передней брюшной стенки представлен на рис. 6. В ноябре 2021 г. была также выявлена паховая грыжа с двух сторон, с выпадением в паховый канал яичников с двух сторон. 22.11.2021 г. девочка вновь была госпитализирована в Центр, где выполнено оперативное вмешательство — видеоассистированная герниопластика с двух сторон лапароскопическим способом. Несмотря на оперативное лечение омфалоцеле и врожденного хилоперитонеума, спаечного процесса в брюшной полости не отмечалось. 29.11.2021 г. ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.



ПРОГНОЗ

Благоприятный.

В настоящее время ребенку 8 месяцев, развитие гармоничное, по возрасту, активно ползает и сидит, гулит. Введен прикорм соответственно рекомендациям диетологов с неко-

торым ограничением жиров в питании. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту. Через год планируется коррекция врожденного порока правой кисти. Врожденный порок сердца в настоящее время требует только амбулаторного наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургические методы лечения омфалоцеле больших размеров делятся на первичное, этапное и отсроченное закрытие дефекта. В 1967 г. S.R. Shuster предложил использование двухэтапной отсроченной радикальной пластики передней брюшной стенки, что привело к смене взглядов на оперативное лечение при омфалоцеле больших размеров. Осуществлялось подшивание силиконового пакета к краям фасциального дефекта после иссечения оболочек омфалоцеле для создания временного вместилища для внутренних органов. Проводилось поэтапное вправление грыжевого содержимого в брюшную полость. На следующем этапе проводилась пластика передней брюшной стенки [9–12].

В нашем случае было произведено вытяжение передней брюшной стенки за пуповинный остаток, что позволило частично погрузить эвентрированные органы в брюшную полость в течение 2 дней без необходимости создания временной брюшной полости и выполнить первичную одномоментную радикальную пластику передней брюшной полости. Однако в послеоперационном периоде на фоне начала энтеральной нагрузки у ребенка появились клинические проявления врожденного хилоперитонеума с ежедневными патологическими потерями хилезной жидкости и развитием гипопроотеинемии, гипоальбуминемии и эксикоза.

Отсутствие эффекта от наиболее часто применяемой при врожденном хилоперитонеуме терапии препаратом Октреотид, в данном случае практически со 100% вероятностью привело бы к неблагоприятному исходу. Мы впервые в России применили иммунодепрессивную терапию препаратом Сиролимус при врожденном пороке развития лимфатической системы в период новорожденности.

Результаты успешного лечения врожденного хилоперитонеума и хилоторакса препаратом Сиролимус в зарубежной литературе описаны, но носят спорадический характер. В данном случае течение заболевания усугублялось новорожденным возрастом ребенка. Альтернатив проведения иммунодепрессивной терапии в настоящее время не существует. Следует отметить, что в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста Центра накоплен большой опыт лечения пациентов с различными капиллярными, венозными и лимфатическими мальформациями данным препаратом, в том числе при неэффективности терапии препаратом Октреотид при врожденном хилоперитонеуме, но ранее данная терапия назначалась пациентам в возрасте старше 1 мес.

Применение иммунодепрессивной терапии позволило полностью купировать истечение хилезной жидкости и стабилизировать состояние пациента. Несмотря на развитие в дальнейшем инфекционных осложнений в виде двустороннего артрита, применения иммунодепрессивной терапии в данном клиническом случае нельзя было избежать. Своевременный лабораторный контроль и амбулаторное наблюдение пациента позволили максимально быстро отреагировать на развитие инфекционных осложнений и вовремя отменить терапию препаратом Сиролимус. Наличие у ребенка сопутствующей двусторонней паховой грыжи и проведение ее оперативной коррекции лапароскопическим способом в более старшем возрасте доказало отсутствие спаечного процесса в брюшной полости и отсутствие рецидива хилоперитонеума даже после проведения повторных оперативных вмешательств на органах брюшной полости на фоне полной отмены иммунодепрессивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы представили вашему вниманию уникальный клинический случай сочетания порока развития передней брюшной стенки и порока развития лимфатической системы. Оба порока по отдельности могут привести к летальному исходу, а сочетание таких пороков значительно увеличивало риск развития неблагоприятного исхода. Применение иммунодепрессивной терапии препаратом Сиролимус позволило полностью купировать хилоперитонеум и стабилизировать состояние пациента. Данный клинический пример уникален и показывает, что в лечении хирургических пациентов с множественными врожденными пороками развития необходимо коллегиальное ведение и мультидисциплинарный подход.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;7(3):22–31. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31
2. Киреева Н.Б., Пивиков В.Е., Новопольцев Е.А., Тумакова Н.Б., Плохарский Н.А., Бирюков Ю.П., Привалова Л.П., Ясковец А.А., Новопольцева Е.Г. Хилоторакс и хилоперитонеум у новорожденных: сообщение о четырех случаях // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016, Том 6, № 4. С. 88–90.
3. Рудакова Э.А., Ковалева О.А., Опеньшева А.В., Королева М.А. Результаты лечения хилоперитонеума у новорожденного // Пермский медицинский журнал. 2015, Т. 32, № 6. С. 78–83.
4. Ilaria A, Mariarosa C, et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e8871. doi: 10.1097/MD.00000000000008871
5. Brioude F, Hennekam R, Bliet J, Coze C, Eggermann T, Ferrero GB et al. Revisiting Wilms tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome with IC2 methylation loss, reply. *Eur. J. Hum. Genet.* 2018;26(4):471–2.
6. Buinewicz J, Laub D Jr. Giant omphalocele treated with intramuscular tissue expansion. *Eplasty*. 2014;14:c3.
7. Saziye K, Gino G, Afksendiyos K. Somatostatin treatment of a persistent chyloperitoneum following abdominal aortic Surgery. *Journal Of Vascular Surgery*. 56(5):1409–1412. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.004
8. Kong CKY, Zi Xean K, Li FX, Chandran S. Umbilical cord anomalies: antenatal ultrasound findings and postnatal correlation. *BMJ Case Rep*. 2018. doi: 10.1136/bcr-2018-226651
9. Marshall J, Salemi JL, Tanner JP, Ramakrishnan R, Feldkamp ML, Marengo LK et al. Prevalence, Correlates, and Outcomes of Omphalocele in the United States, 1995-2005. *Obstet Gynecol*. 2015;126(2):284–93. doi: 10.1097/AOG.0000000000000920
10. Roux N, Grangé G, Salomon LJ, Rousseau V, Khen-Dunlop N, Beaudoin S. Early diagnosis of omphalocele: Prognostic value of the herniated viscera for associated anomalies. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019;47(9): 637–42. doi: 10.1016/j.gofs.2019.06.013
11. Roux N, Jakubowicz D, Salomon L, Grangé G, Giuseppi A, Rousseau V. et al. Early surgical management for giant omphalocele: Results and prognostic factors. *J. Pediatr. Surg*. 2018;53(10):1908–13.
12. Schmedding A, Wittekind B, Salzmann-Manrique E, Schloesser R, Rolle U. Decentralized surgery of abdominal wall defects in Germany. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(5):569–78. doi: 10.1007/s00383-020-04647-7

БОЛЕЗНЬ КАНАВАНА

К.А. Казакова, Д.Ю. Акоева, Е.К. Куликова, В.В. Лебедев

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Канавана (мутация *g.3384904dup* в гетерозиготном состоянии и нуклеотидная замена *g.3386793A>C* в гетерозиготном состоянии в гене *ASPA*) — одно из наиболее распространенных дегенеративных заболеваний головного мозга у детей раннего возраста. Болезнь Канавана представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с локусом гена на хромосоме 17. Оно вызывается мутацией в гене *ASPA*, кодирующем фермент аспартоацилазу. Эта мутация приводит к дефициту аспартоацилазы и накоплению N-ацетиласпарагиновой кислоты (NAA) в головном мозге. Считается, что NAA вызывает дисфункцию олигодендроцитов, последующие губчатые изменения и дегенерацию миелина в фосфолипидном слое аксонов.

Болезнь Канавана часто поражает евреев-ашкенази, но была описана и в других группах населения. Частота носительства среди ашкенази варьируется от 1:37 до 1:57, что дает приблизительные показатели распространенности от 1:6000 до 1:14000. Заболеваемость тяжелой формой болезни Канавана среди нееврейской популяции оценивается примерно в 1:100 000 новорождённых [1–3].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

10 месяцев, мужской пол, место жительства — Краснодарский край, г. Армавир. 30.10.2018 г. впервые был госпитализирован в отделение в возрасте 10 месяцев.

Основные жалобы: выраженное отставание в психомоторном и предречевом развитии. Выступающие лобные бугры. Мелкие черты лица, маленький нос, длинные ресницы, высокое нёбо, изменение дерматоглифики. Гидроцефальная форма головы (49,6 см). Расходящееся альтернирующее косоглазие. Состояние ребенка соответствовало средней степени тяжести, самочувствие не страдало.

В возрасте 3 мес родители обратились с жалобами на задержку в моторном развитии (не держал голову) в КДКБ г. Краснодара, выставлен диагноз «Последствия перинатального поражения ЦНС». Проведен курс восстановительного лечения (без эффекта).

Ежемесячно по месту жительства получал курсы восстановительного лечения (ЛФК, массаж), физиотерапию, наблюдался у специалистов (без положительной динамики).

В возрасте 8 месяцев повторно госпитализирован в КДКБ г. Краснодара, консультирован неврологом, рекомендована госпитализация в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в отделение патологии раннего возраста для комплексного обследования.

Ребенок от здоровых родителей: матери 21 год, отцу 33 года. Рожден от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды произошли в срок (39–40 недель), самостоятельные, с головным предлежанием. При рождении масса тела составила 3800 г, длина

тела — 57 см, окружность головы — 36 см, окружность груди — 34 см. Оценка по шкале APGAR: 8–9 баллов.

К груди приложен в родильном зале. На 3-и сутки развилась физиологическая желтуха. Выписан на 5 сутки.

Вакцинация в родильном доме: БЦЖ, гепатит В, далее гепатит В в возрасте 1 мес, затем, согласно данным медицинской документации с места жительства, получил медотвод.

Со слов матери наследственность не отягощена.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На момент осмотра при первой госпитализации общее состояние пациента стабильное, соответствовало средней степени тяжести. Положение ребенка вынужденное — лежа в кровати или на руках мамы. Физическое развитие среднее, гармоничное (масса 9500 г, длина 74 см). Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. Язык обложен белесоватым налетом, зев розовый, миндалины не увеличены, наложений нет. Подкожная клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения, лимфоузлы при пальпации безболезненны. Костная система: большой родничок закрыт, голова гидроцефальной формы (49,6 см), грубых костных деформаций нет. Мышечная дистония по спастическому типу, острые воспалительные изменения в суставах отсутствуют, ограничений в отведении тазобедренных суставов нет. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 26 в мин. Область сердца визуально не изменена, тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС 125–127 ударов в минуту. Живот обычной формы, мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах, стул регулярный, самостоятельный, без патологических примесей. Мочеполовая система развита по мужскому типу, мочеиспускание свободное, безболезненное. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет, большой родничок закрыт, реакция на осмотр адекватная. Голову не держит, не группируется, не переворачивается, не сидит. Мышечная дистония по гипертоническому типу, сухожильные рефлексы высокие, с расширением рефлексогенных зон. Расходящееся косоглазие. На звуки реагирует. Не фиксирует взгляд. Эндокринная система без видимой патологии.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика последствий перинатального поражения ЦНС и болезнь Канавана.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

При первой госпитализации ребенку были проведены исследования:

1. Эхо-КГ: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Данных о врожденном пороке сердца нет. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка.
2. ЭКГ без патологии: ритм синусовый, положение электрической оси сердца нормальное, ЧСС 122–133 ударов в минуту.

3. Слуховые вызванные потенциалы по неврологическому протоколу: по данным АСВП с обеих сторон выражено нарушение проведения по слуховым структурам ствола головного мозга. (Полученные данные не дают сведений об остроте слуха).
4. Вызванные зрительные потенциалы: при исследовании зрительных вызванных потенциалов в ответ на стимуляцию светодиодной вспышкой получены чёткие зрительные вызванные потенциалы с обеих сторон. Слева и справа латентность пика P100 значительно превышает возрастную норму. Амплитуда пика P100 соответствует норме справа и слева. Заключение: проведение зрительной афферентации на кору значительно замедлено с обеих сторон.
5. ЭЭГ-видео-мониторинг: основной ритм соответствует возрасту. Зональные амплитудные различия ослаблены. Сон дифференцируется от бодрствования и модулирован на стадии. Физиологические паттерны сна выражены. В ЭЭГ сна зарегистрированы периодические неритмические региональные тета-, дельта-замедления независимо: в левой нижнелобно-височной области (иногда с тенденцией к латерализации в пределах левого полушария), в сочетании с региональной эпилептиформной активностью в виде одиночных острых волн; в правой лобно-центрально-височной области в сочетании с региональной эпилептиформной активностью в виде одиночных острых волн; в правой затылочной области. За время длительного наблюдения эпилептических приступов, их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было.
6. Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга под наркозом: МР картина тотального поражения белого вещества больших полушарий мозга (с кистозным компонентом); мозжечка; подкорковых и стволовых структур; мозолистого тела; спинного мозга шейного отдела позвоночника, вероятнее всего, из группы лейкоцистозов. С учетом МР картины и спектроскопии наиболее вероятна болезнь Канавана.
7. Консультирован генетиком, дополнительно были взяты следующие анализы.

Тандемная масс-спектрометрия (ESI-MS/MS): было проведено исследование спектра ацилкарнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови. Значения всех исследованных анализов в норме. Показателей, свидетельствующих о развитии наследственных аминокислотопатий, дефектов митохондриального бета-окисления и органических ацидурий не выявлено.

Исследование методом MLPA: в исследованных хромосомных областях не выявлено делеций и дупликаций, которые могут приводить к развитию наиболее распространенных микроделеционных синдромов.

Газовая хроматография: в результате исследования спектра органических кислот было выявлено увеличение концентрации показателя N-ацетиласпартатической кислоты. Остальные показатели в норме.

Прямое секвенирование: выявлена мутация *g.3384904dup* в гетерозиготном состоянии и нуклеотидная замена *g.3386793A>C* в гетерозиготном состоянии в гене *ASPA*.

Проведено обследование родителей. У матери выявлена нуклеотидная замена *g.3386793A>C* в гетерозиготном состоянии в гене *ASPA*. У отца выявлена мутация *g.3384904dup* в гетерозиготном состоянии в гене *ASPA*.



ПРОГНОЗ

При тяжелой форме болезни прогноз для социальной адаптации неблагоприятный и обусловлен грубой неврологической симптоматикой: тяжелой задержкой психоречевого развития, двигательными нарушениями, эпилепсией. Для улучшения качества жизни паци-

ента необходимо проведение регулярных реабилитационных мероприятий, наблюдение профильных специалистов.

Прогноз продолжительности жизни неблагоприятный: при тяжелой форме болезни Канавана ожидаемая продолжительность жизни составляет в среднем 10 лет, иногда дольше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая редкую частоту встречаемости данного заболевания и трудности диагностики, рассмотренный клинический случай актуален для профильных специалистов-педиатров, неврологов, генетиков. Подробно описана клиническая картина (фенотипические особенности пациента, грубая задержка психоречевого и моторного развития, изменение мышечного тонуса по спастическому типу). Предоставлены результаты проведенного инструментального обследования. Подтверждена генетическая природа заболевания — выявлена мутация *g.3384904dup* в гетерозиготном состоянии и нуклеотидная замена *g.3386793A>C* в гетерозиготном состоянии в гене *ASPA*.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bokhari MR, Samanta D, Bokhari SRA. Canavan Disease. 2022 Feb 4; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan; PMID: 28613566.
2. Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: clinical features and recent advances in research. *Pediatr Int*. 2014 Aug;56(4):477–83. doi: 10.1111/ped.12422
3. Feigelman T, Shih VE, Buyse ML. Prolonged survival in Canavan disease. *Dysmorph Clin Genet*. 1991;5:107–10.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОРОЖДЕННОГО ПАЦИЕНТА С ВРОЖДЕННЫМ СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ И МАЛЬРОТАЦИЕЙ

А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, А.П. Фисенко, К.А. Казакова,
М.А. Варичкина, Р.Р. Баязитов, Д.М. Ахмедова, И.В. Карнута

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный синдром короткой кишки (ВСКК) является редким наследственным заболеванием с высокой летальностью. В данной статье впервые в русскоязычной литературе сообщается клинический случай новорожденной девочки с генетически подтвержденным врожденным синдромом короткой кишки, приводится обзор литературы. После рождения у ребенка отмечалась постоянная рвота желчью с прогрессирующим снижением массы тела. На операции выявлено, что длина тонкой кишки составляла всего около 50 см. Диагноз подтвержден генетически, путем прямого секвенирования гена *CLMP*. Положительный результат в послеоперационном периоде достигнут с использованием протокола по ведению пациентов с синдромом короткой кишки. В настоящее время девочке 2 года 9 месяцев с массой тела 14 кг и гармоничным развитием. Долгосрочная выживаемость детей с ВСКК возможна, если парентеральное питание вводится на ранних стадиях заболевания, что способствует адаптации кишечника, с последующим прекращением парентерального питания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка от 2-й беременности (1-я — самопроизвольный выкидыш на 8–9 неделе), от молодых родителей (у мамы сахарный диабет 1 типа, на инсулиновой помпе в течение 6 лет, компенсирована по уровню глюкозы в течение всей беременности; хронический пиелонефрит (оперирована по поводу гидронефроза слева), от 1-х родов путем кесарева сечения в тазовом предлежании, на 38-й неделе. При рождении масса тела 3600 г, длина тела 52 см, окружность головы 36 см, груди — 35 см. Оценка по шкале APGAR 9/10 баллов.

В роддоме физиологическая потеря веса не более 10%. Выписана из родильного дома в стабильном состоянии на 5-е сутки жизни с массой тела 3256 г. В течение первых двух недель жизни состояние оставалось стабильным, прибавляла в весе, срыгиваний не отмечалось. С 14-х суток жизни появились эпизодически срыгивания желчью в небольшом количестве. С 21-х суток рвота фонтаном (два-три раза за сутки), консультирована педиатром, назначено симптоматическое лечение. На 22-й день участилась рвота, появилась вялость. По линии скорой медицинской помощи доставлены в приемное отделение детской городской клинической больницы. Проведено УЗИ брюшной полости — данных о врожденном гипертрофическом пилоростенозе не выявлено, ход верхнебрыжеечных сосудов правиль-

ный, видимые петли кишечника не расширены, активно перистальтируют. Исключена острая хирургическая патология, показания к госпитализации отсутствовали, рекомендовано амбулаторное наблюдение педиатром. С 22 по 28-й дни жизни состояние оставалось стабильным, диспептических явлений не отмечалось.

С 28-х суток жизни повторное появление обильной рвоты, беспокойства, вялости. Госпитализирована в хирургическое отделение другой детской городской клинической больницы. При поступлении состояние средней тяжести, гипотрофичная, вес 3400 г. Живот не вздут, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Стул при осмотре желто-зелёный, жидкий, до 10 раз сутки. По данным анализа кислотно-щелочного состояния (КЩС) — рН 7,4, избыток оснований (BE) — 7 ммоль/л, глюкоза — норма, гиперлактатемия (2,9 ммоль/л). В общем анализе крови без воспалительных изменений. На рентгенограмме брюшной полости и УЗИ брюшной полости патологических изменений не выявлено. На основании данных анамнеза и обследований поставлен диагноз «Морфофункциональная незрелость желудочно-кишечного тракта, постнатальная гипотрофия 1–2 ст.». Принято решение об отмене грудного вскармливания, назначена антирефлюксная смесь, чем срыгивания были купированы, но появился частый жидкий стул, сохранялась сонливость, нарастала вялость. В динамике кишечный синдром усиливался, нарастала потеря веса, появилась одышка, усилились симптомы интоксикации. По просьбе родителей ребенок переведен в соматическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центр) в возрасте 1 месяца 4 дней в тяжелом состоянии, за счёт экзикоза, интоксикации и электролитных нарушений, гемоколита, неврологической симптоматики.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Общее состояние ребенка средней тяжести. Сознание ясное. Не лихорадит. Крик громкий, на руках быстро успокаивается. Кожные покровы бледно-розовые, шелушение купировано. Рефлексы новорожденного вызываются. Повышенный тонус в конечностях. Большой родничок 2×2 см, не напряжен. Аускультативно дыхание проводится равномерно, хрипов нет, сердечные тоны ритмичные, звучные. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Ест самостоятельно, усваивает по 30 мл, при увеличении объема — срыгивания с желчью. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул самостоятельный, желтый с единичными точечными включениями, со слизью, крови нет. Газы отходят, перистальтика активная. Печень 2+ см из-под края реберной дуги; край закругленный; пальпация безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, кашицеобразный, желтого цвета, со слизью. Мочеиспускание свободное. Темп диуреза адекватный.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая данные анамнеза, клиническую картину, сохранение волнообразного течения частичной динамической непроходимости в виде рвоты с желчью, умеренным кишечным синдромом, трехкратным эпизодом гемоколита (без признаков воспалительной активности), вздутием и беспокойством, полученные результаты инструментального лабораторного обследования, выставлен предварительный диагноз «Врожденная частичная кишечная непроходимость».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

При поступлении выполнено УЗИ органов брюшной полости (длина и толщина привратника в пределах нормы, ход верхнебрыжеечных сосудов правильный), по данным рентгенографии органов брюшной полости, признаки частичной кишечной непроходимости. Учитывая отсутствие застойного отделяемого, наличие обильного стула — острая хирургическая патология исключена. Проводилась консервативная терапия: энтеральная пауза в течение трех суток с последующим постепенным расширением перорального кормления (разовый объем доведен до 60 мл), отмечалась положительная динамика, умеренная стабилизация состояния. В весе за 10 дней прибавила 850 г, стала спокойнее, активнее. После стабилизации состояния и восстановления электролитных нарушений продолжено дообследование: фиброэзофагогастроскопия (ФГС) — двенадцатиперстная и тощая кишка отечные, с выраженным «налетом по типу инея» (взята биопсия). Результат гистологического исследования — в собственной пластинке слизистой оболочки незначительная лимфоплазмозитарная инфильтрация. Очаговая вакуолизация покровного эпителия и эозинофилия.

На 12-е сутки госпитализации, на фоне стабильного состояния и расширения энтерального кормления более 60 мл, ухудшение состояния — срыгивания желчью, частый водянистый стул с прожилками крови, беспокойство. Выполнена ирригография — положение толстой кишки правильное, купол слепой кишки в правой подвздошной области (рис. 1). Учитывая волнообразное течение кишечной непроходимости, проведено рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта *per os* — отмечается быстрый пассаж контраста в толстую кишку (за 2 часа), перераздутые петли нетипично праворасположенной тонкой кишки (рис. 2).

Учитывая сохраняющуюся клинику частичной кишечной непроходимости, принято решение выполнить диагностическую лапароскопию. Проведена диагностическая лапароскопия, ревизия кишечника — все петли расширены до 2,0–3,0 см на всем протяжении, спавшихся петель кишечни-



Рис. 1. Ирригография — положение толстой кишки правильное, купол слепой кишки в правой подвздошной области



Рис. 2. Rg-контрастное исследование желудочно-кишечного тракта *per os* — отмечается быстрый пассаж контраста в толстую кишку (за 2 часа), перераздутые петли нетипично праворасположенной тонкой кишки



Рис. 3. Врожденный синдром короткой кишки

кишечника в брюшную полость, вся тонкая кишка располагается справа, толстая кишка и илеоцекальный угол располагаются слева.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пассаж по кишечнику восстановился на 3 сутки, энтеральное кормление начато с 4-х послеоперационных суток.

Учитывая инфузионнозависимость и необходимость продолжения циклического парентерального питания по жизненным показаниям (в связи с сохранением кишечной и белково-энергетической (нутритивной) недостаточности, неполной адаптации кишечника на фоне энтеральной нагрузки), с целью уменьшения риска инфекции и улучшения качества жизни установлен катетер длительного стояния типа Broviac 4.2 Fr.

Ребенок консультирован врачом-генетиком. Проведено молекулярно-генетическое исследование. Методом прямого автоматического секвенирования исследованы экзоны 01-07 гена *CLMP*, а также прилегающие интронные области. В экзоне 06 выявлен нуклеотидный вариант с.785_786insC в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания р.Е262Dfs*4. Нуклеотидный вариант ранее не описан. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *CLMP* описаны у пациентов с врожденным синдромом короткой кишки (OMIM 615237), наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. У родителей пробанда выявлен нуклеотидный вариант g.122945445_122945446insG в гене *CLMP* в гетерозиготном состоянии.

Ребенок выписан в стабильном состоянии в возрасте 3 месяцев, на 39-е послеоперационные сутки с массой тела 5420 г, на циклическом режиме парентерального питания (инфузионная терапия в течение 16 часов), энтеральном разовом кормлении по 75–90 мл, при увеличении объема отмечается вздутие живота и усиление срыгиваний. В возрасте 6 месяцев ребенок усваивал возрастной объем энтерального питания с дотацией парентерального питания 3 раза в неделю в домашних условиях. Необходимость в инфузионной терапии отпала в возрасте 11 месяцев, внутривенный катетер длительного стояния удален. Ребенок растет и развивается в соответствии с возрастными показателями.



ПРОГНОЗ

У данного пациента прогноз для жизни и социальной адаптации благоприятный.

В настоящее время девочке 2 года 9 месяцев, масса тела 14 кг, развивается гармонично. Долгосрочная выживаемость детей с ВСКК теперь возможна, если парентеральное питание

вводится на ранних стадиях заболевания, что способствует адаптации кишечника, с последующим прекращением парентерального питания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) — патологический синдром, обусловленный уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки, как правило, за счет сокращения ее протяженности в результате обширных резекций, проявляющийся мальабсорбцией, мальдигестией и мальнутрицией, расстройствами гомеостаза [1]. Гораздо реже синдром короткой кишки может быть врожденным. Поэтому его этиопатогенез плохо изучен. Врожденный СКК является тяжелым наследственным заболеванием новорожденных с высоким уровнем смертности [2]. Это обусловлено мальабсорбцией и диареей в результате укороченной длины тонкой кишки (в среднем 50 см) по сравнению с нормальной длиной (190–280 см) [3, 4]. В некоторых случаях поражается и толстая кишка [5–7].

Нарушение всасывания приводит к белково-энергетической (нутритивной) недостаточности. Пациенты с ВСКК рождаются с функциональной или анатомической потерей адекватной длины тонкой кишки, которая является следствием нарушения развития тонкой кишки [8]. Дефект развития может быть обусловлен нарушением ротации кишечника, всегда присутствующим у этих пациентов. Всем пациентам с ВСКК необходимо длительное парентеральное питание, как правило, в течение первых 2 лет жизни [9, 10]. Однако, как известно, парентеральное питание может приводить к тяжелым и летальным осложнениям, включая заболевания печени и сепсис [11].

С целью минимизации подобных осложнений в настоящее время активно применяются хирургические методики удлинения кишечника пациентам с приобретенной формой СКК. Однако, в литературе отсутствуют описания энтеропластик при врожденной форме. Также активно разрабатывается фармацевтическая терапия кишечной адаптации для улучшения показателей остаточного кишечника [12]. С течением времени длина и абсорбционная способность тонкой кишки увеличиваются, что приводит к лучшему усвоению питательных веществ.

Несмотря на значительные усилия и успехи в лечении, большое количество пациентов умирает от нутритивной недостаточности на ранних стадиях заболевания. Что касается генетических аспектов заболевания, исследования показали, что ВСКК часто наблюдается при родственных браках. В предыдущих исследованиях сообщалось, что *CLMP* и *Filamin A (FLNA)* участвуют в патогенезе рецессивной и X-связанной формы ВСКК соответственно [13–15].

В данной статье мы представляем литературный обзор и описание первого случая врожденного синдрома короткой кишки в русскоязычной литературе. Систематический обзор литературы проводился в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [16] и включал электронные базы данных MEDLINE и SCOPUS, где представлено 43 случая врожденного СКК.

Врожденный СКК, впервые описанный Hamilton в 1969 г. [18], является редким заболеванием, и в английской литературе сообщается только о 43 случаях. Согласно нескольким исследованиям при аутопсии длина тонкой кишки у детей, измеренная от связки Трейца до илеоцекального клапана, коррелирует с длиной тела. В период роста, когда длина тела увеличивается с 40 см до 100 см, тонкая кишка увеличивается с 164 ± 54 см (среднее значение \pm стандартное отклонение) до 425 ± 90 см [6]. Таким образом, средняя длина тонкой кишки у доношенных новорожденных составляет приблизительно 240 см, увеличиваясь до 430 см

в возрасте 15 лет [7]. Сообщается, что у взрослых средняя длина тонкой кишки составляет 600 см, а диапазон от 260 см до 800 см [17]. У недоношенных детей ожидаемая длина тощей кишки коррелирует с гестационным возрастом, а длина кишечника удваивается с 28 до 40 недель беременности [9]. У доношенных новорожденных ВСКК может проявляться, когда длина тонкой кишки составляет менее 75 см [18].

Этиопатогенез врожденного синдрома короткой кишки плохо изучен. Во время нормального эмбриогенеза удлинение средней кишки начинается на пятой неделе беременности, за счет образования петли распространяющейся в пупочный канатик. После серии вращений по часовой стрелке и против часовой стрелки для приспособления к дальнейшему удлинению и росту, кишечник возвращается из физиологической пупочной грыжи в брюшную полость примерно на 10–11-й неделе беременности, где основание брыжейки затем фиксируется вдоль диагонали от связки Трейца до илеоцекального угла. Hamilton и соавт. предположили, что нормальное удлинение, вращение средней кишки прерывается или задерживается из-за недостатка пространства между развивающейся пищеварительной трубкой и пупочным канатиком [17]. Ряд авторов постулировали ишемическое повреждение развивающейся кишки; однако проходимость просвета кишечника и наличие неповрежденной брыжейки в этих случаях противоречили бы внутриутробному инфаркту кишечника [19]. Третьи сфокусировались на возможности дефекта нейроэнтерологического развития, особенно потому, что дисфункция кишечника признана важным компонентом ВСКК [20]. В то время как Tanner и соавт. [21] обнаружили нарушения в межмышечном нервном сплетении (Ауэрбахово сплетение) в исследованиях на вскрытии, другие не смогли подтвердить эти результаты [20]. Это может указывать на вариации в спектре дисмобильности в случаях врожденного синдрома короткой кишки. У нашего пациента нарушение моторики не было преобладающим признаком.

Долгое время исследователи наблюдали семейные случаи заболевания данного синдрома [17, 22]. Сообщалось также о случаях врожденного синдрома короткой кишки в сочетании с другими врожденными аномалиями, включая гипертрофический пилоростеноз, агенезию аппендикса, дэкстрокардию, добавочный полупозвонок и открытый артериальный проток [19, 22]. Однако, недавно были идентифицированы гены *CLMP* и *FLNA*, кодирующие белки, нарушение функции которых является причиной возникновения ВСКК.

Ген *CLMP* экспрессируется в эпителиальных клетках различных тканей, в том числе, кишечника и, следовательно, потеря функции этого гена может вызвать дефекты пролиферации в тонкой кишке [15, 23]. Ген *CLMP* кодирован на длинном плече 11 хромосомы в хромосомной области 11q24.1. В 2016 году был проведен молекулярно-генетический скрининг пациентов с врожденным синдромом короткой кишки, в результате которого было выявлено, что ген *CLMP* является основным геном, мутации в котором в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к развитию синдрома короткой кишки с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген *FLNA* кодирует филамин — актин-связывающий белок. Ген картирован на длинном плече хромосомы X, в хромосомной области Xq28. Мутации в гене *FLNA* приводят к развитию различных синдромов множественных врожденных пороков развития (МВПР), включая фронтометафизарную дисплазию, синдром Мельника-Нидлса, врожденных пороков сердца, врожденного синдрома короткой кишки с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Роль *FLNA* в развитии поражения кишечника до сих пор до конца не установлена. У пациентов с ВСКК с мутациями в гене *FLNA* описаны также множественные врожденные пороки развития, в то время, как у пациентов с ВСКК, обусловленного мутациями в гене *CLMP*, выявлено изолированное поражение кишечника. [25]. Описаны случаи, когда у паци-

ентов с мутациями в гене *CLMP* клиническая картина заболевания проявлялась в более раннем возрасте по сравнению с пациентами с мутациями *FLNA* [25, 26]. Оба генных продукта участвуют в одной и той же сети взаимодействующих белков с актиновыми филаментами, которые участвуют в пролиферации клеток. Это взаимодействие имеет решающее значение для развития кишечника [26, 27].

Модели животных со снижением экспрессии генов *CLMP* и *FLNA* могут пролить свет на основную патофизиологию ВСКК. Нокдаун гена ортолога (*CLMPA*) у рыбок Данио вызывает значительное уменьшение длины кишечника и подтверждает важность *CLMP* в кишечном эмбриогенезе [15]. У мышей с нарушением нормального функционирования гена *CLMP* наблюдается задержка роста тела и неспособность усваивать питательные вещества, что проявляется обезвоживанием и голоданием. Однако, длина кишечника у мышей-мутантов не уменьшается по сравнению с мышами дикого типа, в отличие от гена *CLMP* человека [28]. Эти данные диктуют необходимость дальнейшего изучения генетического аспекта данного заболевания.

У большинства детей врожденный синдром короткой кишки манифестирует признаками кишечной непроходимости (рвотой) и диареей, в дальнейшем приводящий к тяжелой белково-энергетической недостаточности. В то время как мальротация является почти универсальным признаком (присутствует в 96% случаев), ассоциированный заворот с некрозом кишечника является нечастым осложнением. Связано это, возможно, с тем, что короткая длина кишки предотвращает возникновение заворота средней кишки и последующую ишемию. Типичное проявление срыгиваний с примесью желчи, хронической диареи, нутритивной недостаточности, как у нашего пациента, вероятно, является прямым следствием короткой длины кишечника, мальабсорбции и нарушения моторики, которые являются основными признаками ВСКК.

Краеугольным камнем в ведении этих пациентов является парентеральное питание с ранним введением и расширением энтерального кормления [19]. Парентеральное питание является ключевым аспектом стратегии лечения пациентов с синдромом короткой кишки для поддержания нутритивного статуса. Однако, применение парентерального питания сопровождается риском развития осложнений: печеночная недостаточность, катетер-ассоциированный сепсис и катетер-индуцированный венозный тромбоз с потерей сосудистого доступа [29].

Хотя механизмы адаптации тонкой кишки многочисленны и сложны, раннее и агрессивное введение энтерального питания является критическим компонентом. При приобретенном СКК Vines et al. сообщили, что смеси на основе глубокого гидролиза сывороточного белка могут снизить общую потребность в парентеральном введении и позволяют увеличить режим энтерального питания за счет снижения диареи и рвоты, увеличения проницаемости кишечника и повышения уровня дисахаридазы в кишечнике.

Исследования на животных показали, что среднепочечные триглицериды особенно трофичны для тонкой кишки и могут быть важным питательным веществом для улучшения адаптации кишечника [19]. По этим причинам для начального энтерального питания мы выбрали формулу на основе гидролизованых белков молочной сыворотки со среднепочечными триглицеридами и нуклеотидами.

Из случаев с врожденным синдромом короткой кишки, о которых сообщалось в литературе, одна треть пациентов дожила до среднего возраста 5,8 лет (диапазон от одного до 18 лет). Две трети умерли, причем, большинство смертей произошло в раннем возрасте, задолго до одного года (средний возраст смерти составлял 84 дня, диапазон от одного дня до семи месяцев). Интересно, что 50% умерших были зарегистрированы до 1980 года; когда

не хватало опыта в области парентерального питания новорожденных и наличия полуэлементных питательных смесей. С 2000 года результаты показали значительное улучшение показателей выживаемости этих пациентов. Улучшение, вероятно, связано с повышением качества общего ухода и управления терапией парентерального питания, а также с разработкой новых детских смесей, которые одновременно способствуют раннему введению энтерального питания и способствуют адаптации кишечника [26].

Исходя из нашего случая и других недавних с врожденным синдромом короткой кишки, можно сделать вывод, что раннее хирургическое лечение мальротации, постановка венозного доступа длительного стояния и тщательный подбор парентерального питания дает благоприятный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный синдром короткой кишки — это редкое, генетически детерминированное заболевание, проявляющееся хронической диареей, неспособностью развиваться или симптомами тонкокишечной непроходимости в первые недели жизни. При проведении рентгенологических методов исследования желудочно-кишечного тракта возможно заподозрить наличие врожденного порока и предположить длину кишечника, однако, диагноз врожденного синдрома короткой кишки верифицируется при лапаротомии. У пациента, представленного в данной статье, выявлена мутация в гене *CLMP*, в экзоне 06 выявлен нуклеотидный вариант с.785_786insC в гомозиготном состоянии, и мы сообщаем об этом впервые в русскоязычной литературе.

Наш дальнейший анализ показал наследственную картину мутации в семье. Пациенту с 50 см тонкой кишки удалось успешно отменить парентеральное питание в течение первого года жизни. Долгосрочная выживаемость детей с врожденным синдромом короткой кишки в настоящее время возможна, если обеспечить своевременную диагностику, оперативное лечение, проведение инфузионной поддержки с достаточным количеством калорий и нутриентов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Ю.В., Вессель Л., Ерпулева Ю.В., Николаев В.В., Степанов А.Э., Чубарова А.И., Шукин В.В., Хасанов Р.Р. Федеральные клинические рекомендации «Лечение детей с синдромом короткой кишки» // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 4. № 4. С. 92–108.
2. Gharesouran J, Esfahani BS, Valilou SF, Moradi M, Mousavi MH, Rezazadeh M. First Report of Congenital Short Bowel Syndrome in an Iranian Patient Caused by a Mutation in the CLMP Gene. *J Pediatr Genet*. 2019. Jun;8(2):73–80. doi: 10.1055/s-0038-1675339.
3. Siebert JR. Small-intestine length in infants and children. *Am J Dis Child*. 1980;134(06):593–595.
4. Reiquam CW, Allen RP, Akers DR. Normal and abnormal small bowel lengths: an analysis of 389 autopsy cases in infants and children. *Am J Dis Child*. 1965;109(05):447–451.
5. Sabharwal G, Strouse PJ, Islam S, Zoubi N. Congenital short-gut syndrome. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(05):424–427.
6. Sarimurat N, Celayir S, Elicevik M, Dervisoglu S, Yeker D. Congenital short bowel syndrome associated with appendiceal agenesis and functional intestinal obstruction. *J Pediatr Surg*. 1998;33(04):666–667.
7. Iwai N, Yanagihara J, Tsuto T, Taniguchi H, Takahashi T. Congenital short small bowel with malrotation in a neonate. *Z Kinderchir*. 1985;40(06):371–373.

8. Erez I, Reish O, Kovalivker M, Lazar L, Raz A, Katz S. Congenital short-bowel and malrotation: clinical presentation and outcome of six affected offspring in three related families. *Eur J Pediatr Surg*. 2001;11(05):331–334.
9. Ordonez P, Sondheimer JM, Fidanza S, Wilkening G, Hoffenberg EJ. Long-term outcome of a patient with congenital short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(05):576–580.
10. Dorney SF, Byrne WJ, Ament ME. Case of congenital short small intestine: survival with use of long-term parenteral feeding. *Pediatrics*. 1986;77(03):386–389.
11. Sansaricq C, Chen WJ, Manka M, Davis D, Snyderman S. Familial congenital short small bowel with associated defects. A long-term survival. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984;23(08):453–455.
12. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(04):427–437.
13. Van der Werf CS, Hsiao NH, Conroy S, et al. CLMP is essential for intestinal development, but does not play a key role in cellular processes involved in intestinal epithelial development. *PLoS One*. 2013;8(02):e54649.
14. Van DerWerf CS, Wabbersen TD, Hsiao NH, et al. CLMP is required for intestinal development, and loss-of-function mutations cause congenital short-bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2012;142(03):453–462.e3.
15. Van der Werf CS, Sribudiani Y, Verheij JB, et al. Congenital short bowel syndrome as the presenting symptom in male patients with FLNA mutations. *Genet Med*. 2013;15(04):310–313.
16. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. Available from: <http://www.prisma-statement.org/>
17. Hamilton JR, Reilly BJ, Morecki R. Short small intestine with malrotation: a newly described congenital cause of intestinal malabsorption. *Gastroenterology*. 1969;56:124–136.
18. Schalamon J, Schober PH, Gallippi P, Matthyssens L, Höllwarth ME. Congenital short-bowel; a case study and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg*. 1999;9(04):248–250.
19. M Hasosah, DA Lemberg, E Skarsgard, R Schreiber. Congenital short bowel syndrome: A case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22(1):71–74.
20. Sansaricq C, Chen WJ, Manka M, Davis D, Snyderman S. Familial congenital short small bowel with associated defects. A long term survival. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984;23:453–5.
21. Tanner MS, Smith B, Lloyd JK. Functional intestinal obstruction due to deficiency of argyrophil neurones in the myenteric plexus. Familial syndrome presenting with short small bowel, malrotation, and pyloric hypertrophy. *Arch Dis Child*. 1976;51:837–41.
22. Erez I, Reish O, Kovalivker M, Lazar L, Raz A, Katz S. Congenital short-bowel and malrotation: Clinical presentation and outcome of six affected offspring in three related families. *Eur J Pediatr Surg*. 2001;11:331–4.
23. Sze KL, Lui WY, Lee WM. Post-transcriptional regulation of CLMP mRNA is controlled by tristetraprolin in response to TNFalpha via c-Jun N-terminal kinase signalling. *Biochem J*. 2008;410(03):575–583
24. Alves MM, Halim D, Maroofian R, de Graaf BM, Rooman R, van der Werf CS, Van de Vijver E, Mehrjardi MY, Aflatoonian M, Chioza BA, Baple EL, Dehghani M, Crosby AH, Hofstra RM. Genetic screening of Congenital Short Bowel Syndrome patients confirms CLMP as the major gene involved in the recessive form of this disorder. *Eur J Hum Genet*. 2016 Nov;24(11):1627–1629. doi: 10.1038/ejhg.2016.58. Epub 2016 Jun 29.
25. Van der Werf CS, Halim D, Verheij JB, Alves MM, Hofstra RM. Congenital short bowel syndrome: from clinical and genetic diagnosis to the molecular mechanisms involved in intestinal elongation. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(11):2352–2361
26. Gharesouran J, Esfahani BS, Valilou SF, Moradi M, Mousavi MH, Rezazadeh M. First Report of Congenital Short Bowel Syndrome in an Iranian Patient Caused by a Mutation in the CLMP Gene. *J Pediatr Genet*. 2019 Jun;8(2):73–80. doi: 10.1055/s-0038-1675339. Epub 2018 Oct 26.
27. Matter K, Balda MS. Epithelial tight junctions, gene expression and nucleo-junctional interplay. *J Cell Sci*. 2007;120(Pt 9):1505–1511
28. Langhorst H, Jüttner R, Groneberg D, et al. The IgCAM CLMP regulates expression of Connexin43 and Connexin45 in intestinal and ureteral smooth muscle contraction in mice. *Dis Model Mech*. 2018;11(02):dmm032128
29. Olieman JF, Penning C, Poley MJ, et al. Impact of infantile short bowel syndrome on long-term health-related quality of life: a cross-sectional study. *J. Pediatric Surgery*. 2012;47:1309–1316.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОРОЖДЕННОГО С СИНДРОМОМ КОСТЕЛЛО*

Н.А. Харитоновна, М.А. Басаргина, М.Д. Митиш, О.П. Жарова, А.А. Селиверстова,
В.Г. Каверина, Э.А. Абашидзе, О.В. Кожевникова

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Костелло — редкое генетическое заболевание, с частотой встречаемости, по различным источникам, от 1:300 000 до 1:24 000 000 [1–4].

Впервые дети с характерными фенотипическими изменениями: черты лица, строение черепа, а также задержкой физического развития и папилломами были описаны в 80-е годы прошлого столетия. Тип наследования аутосомно-доминантный. В 30% случаев повреждение носит спонтанный характер. Также встречается упоминание о наличии заболевания у близких родственников пробанда (братьев и сестер), что, вероятнее всего, предполагает существование гонадного мозаицизма [1, 3, 4]. Большинство подобных мутаций описаны у детей пожилых отцов [3].

В России подобный случай был описан в последний раз в 2010 году [5].

Во ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) — это первый генетически подтвержденный случай.

Синдром Костелло, как и нейрофиброматоз 1-го типа, различные разновидности синдрома Нунан (с множественными лентиго, ранее называвшийся синдромом LEOPARD, Нунан-подобный синдром с потерей анагена), кардио-фасциально-кожный синдром, синдром капиллярной и артериовенозной мальформации (CM-AVM синдром), синдром Легиуса, умственная отсталость, связанная с мутациями в гене *SYNGAP1*, относится к RAS-патиям [1, 5].

Специфические мутации *HRAS* гена (расположенного на коротком плече 11 хромосомы 11p15.5), связанные с синдромом Костелло, вызывают активацию белка RAS, либо более сложные нарушения пути RAS/MAPK [1, 2].

Этот путь играет важную роль в развитии как самой клетки, так и организма в целом [1, 5, 6], поскольку к его функциям относится регуляция клеточного цикла, включающая дифференцировку, транскрипцию, пролиферацию, подвижность и апоптоз клетки, в связи с чем нарушение данного механизма вызывает мультисистемное поражение [1, 2, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка поступила в отделение патологии новорожденных детей на 19-е сутки жизни из перинатального центра с направляющим диагнозом: «Другие случаи недоношенности (недоношенность 36 недель). Постконцептуальный возраст 38 недель. Ишемия мозга. Кефалогематома левой теменной кости. Врожденная недостаточность лактазы».

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности (первая беременность — замершая на сроке 7 недель), протекавшей с токсикозом и гипотиреозом в первом

* Материал опубликован в журнале «Медицинский оппонент». 2021;4(16):76–80.

триместре (принимала Йодомарин на всем протяжении беременности), подозрением на трисомию по 21 хромосоме во втором триместре (синдром не подтвердился), угрозой прерывания в 30 недель (прием Утрожестана). Многоводие. Роды преждевременные на 36 неделе гестации, у женщины 32 лет, страдающей пиелонефритом, нарушением жирового обмена, гипотиреозом.

Вес при рождении 3260 г. Рост 48 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов.

В родильном зале проводилась респираторная поддержка в виде неинвазивного режима вентиляции легких nCPAP.

В связи с нарастанием дыхательной недостаточности (с первых часов жизни) переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), начато проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), введен сурфактант. Длительность ИВЛ составила 55 часов, далее CPAP в течение суток. Гемодинамика стабильная, в кардиотонической поддержке не нуждалась. На 7-е сутки жизни ребенок переведен на второй этап выхаживания. При поступлении состояние средней степени тяжести, обусловленное умеренными проявлениями синдрома угнетения центральной нервной системы. Фенотип ребенка: относительно крупная голова, короткая шея, повышенная складчатость кожи головы, короткие конечности, увеличение объема живота. По центильным таблицам — нормосомия. По шкале Балларда соответствует сроку гестации. Кариотип нормальный женский, 46 XX. Отмечались эпизоды повышения уровня аммиака в крови: максимально до 136 мкмоль/л, с нормализацией к 19-м суткам жизни. При обследовании на TORCH-инфекции — результат отрицательный. УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатомегалии. Эхокардиография: открытое овальное окно 3 мм. Нейросонография: картина повышения эхогенности перивентрикулярных тканей, незрелости структур головного мозга. Аудиологический скрининг пройден с обеих сторон. Магнитно-резонансная томография головного мозга: кефалогематома теменного отдела слева. Диффузное ишемическое поражение вещества головного мозга. Атрофия передне-височных отделов. Арахноидальное кровоизлияние в области задней черепной ямки, в теменно-затылочных отделах. Остаточная полость прозрачной перегородки.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении в отделение состояние ребенка средней тяжести, обусловленное проявлениями неврологических нарушений (синдром угнетения, снижение мышечного тонуса в дистальных отделах, D=S, угнетение рефлексов спинального автоматизма, снижение спонтанной двигательной активности, повышение глоточного рефлекса, тремор подбородка на фоне физической нагрузки).

Физическое развитие ниже среднего, гармоничное. Вес 3156 кг. Рост 47 см. Состояние питания удовлетворительное. Обращали на себя внимание фенотипические особенности девочки: скошенный лоб, избыточная складчатость кожи (особенно в области головы) (рис. 1), антимонолоидный разрез глаз, гипертелоризм, диспластичные, низко расположенные раковины с большим козелком и толстыми мочками (рис. 2), широкая переносица, длинный фильтр, короткая шея, нарушение дерматоглифики кистей (глубокие ладонные складки, фетальные подушечки), короткие конечности. Кефалогематома теменной кости слева.

Тоны сердца громкие, ритмичные, выслушивается систолический шум с p.max в области верхушки, без иррадиации. ЧСС 145–160 в мин. Язык большой, диспластич-



Рис. 1. Избыточная складчатость кожи



Рис. 2. Диспластичные, низко расположенные раковины с большим козелком и толстыми мочками

ный, тонус мышц языка и щек повышен. Вскармливается из бутылочки, сосет прерывисто, быстро устает, при попадании большого количества жидкости поперхивается. Необходимый объем пищи получает дробно, в несколько подходов, однократно может высосать не более 20–25 мл жидкости. Во время приема пищи беспокойна. Живот мягкий, увеличен в размере, «распластан», доступен поверхностной и глубокой пальпации. Печень +4,0 см из-под края реберной дуги, край острый, мягко-эластической консистенции. Пальпируется край селезенки. Стул на фоне приема лактазы желтого цвета, кашицеобразный). Диурез адекватный.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании фенотипа ребенка, а также инструментальных данных, полученных при обследовании в перинатальном центре, выставлен предварительный диагноз: «Синдром Костелло. Ишемия мозга. Субарахноидальное кровоизлияние. Кефалогематома левой теменной области. Врожденная недостаточность лактазы. Другие случаи недоношенности (недоношенность 36 недель). Постконцептуальный возраст 38 недель».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В возрасте 21 суток жизни у ребенка развился приступ тахикардии (до 250 ударов в минуту), купированный внутривенным введением Амиодарона из расчета 20 мг/кг/сутки.

Результаты обследования

НСГ: УЗ-картина умеренных постгипоксических изменений. Ликворная система не расширена. Тонус мозговых сосудов оценить затруднительно — выраженная аритмия. Венозный отток не нарушен. МРТ головного мозга: МР-картина последствий перенесенного субарахноидального кровоизлияния, кефалогематомы левой теменной области. МР-данных за объемное поражение вещества головного мозга не получено. Электроэнцефалография (ЭЭГ): паттерны бодрствования и сна дифференцируются слабо, в основном, за счет уменьшения выраженности миографических и двигательных артефактов. Фоновая активность в состоянии сна соответствует перинатальному электроэнцефалографическому паттерну (40 недель гестации). За время длительного наблюдения эпилептиформной активности, эпилептических приступов, их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было.

ЭхоКГ: выраженная тахикардия (122–180 во сне), что затрудняет оценку параметров гемодинамики. Клапанных стенозов нет, полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены. Данных о врожденном пороке сердца нет; выраженная аритмия. ЭКГ: отклонение электрической оси сердца вправо, ЧСС 136–273/минуту. Регистрируется политопная суправентрикулярная тахикардия, периодически с постепенным удлинением интервала PQ (до 160 мс), нельзя исключить короткие эпизоды фибрилляции предсердий. Признаки перегрузки миокарда обоих предсердий. Повышение электрической активности миокарда правого желудочка; эпизоды альтернации QRS; неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: постоянно регистрируется политопная суправентрикулярная тахикардия, преимущественно с проведением 1:1 с частотой сокращения желудочков до 273 в мин, периодически с постепенным замедлением АВ-проведения (до 170 мс). Отмечаются также короткие эпизоды фибрилляции предсердий. На этом фоне регистрируются редкие синусовые сокращения от 1 до 3 с частотой до 140 ударов в минуту.

Девочка консультирована кардиологом, выставлен диагноз: «Нарушение ритма сердца, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий. Недостаточность кровообращения (НК) 0–1 ст.». Рекомендовано продолжить внутривенно инфузию Амиодарона в дозе 10 мг/кг, в терапию добавлен калия и магния аспаргинат.

В динамике, учитывая сохраняющиеся приступы суправентрикулярной тахикардии, изменения на ЭКГ, отсутствие эффективности от проводимой терапии, в терапию подключен Пропафенон с постепенным увеличением дозы до 15 мг/кг/сут, доза Амиодарона увеличена до 20 мг/кг, а затем до 30 мг/кг/сут.

Дифференциальный диагноз проводился с другими RAS-патиями, синдромом Беквита-Видемана, Симпсона-Галаби, Вильямса [1–3].

С целью верификации диагноза ребенок консультирован генетиком, выполнено молекулярно-генетическое исследование. Поиск мутаций в кодонах 12, 13 гена *HRAS6*.

Молекулярно-генетический анализ выявил патогенный вариант NM_005343.3:c.34 G>A (NP_005334.1:p.G12S; p.Gly12Ser) в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить наличие данного синдрома (OMIM 218040) у ребенка.

На основании данных осмотра, а также данных инструментальных методов исследований и заключения молекулярно-генетического анализа, выставлен диагноз: «Синдром Костелло. Ишемия мозга. Субарахноидальное кровоизлияние. Нарушение ритма сердца: пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий. Недостаточность кровообращения 0–1 степени. Кефалогематома левой теменной области. Врожденная недостаточность лактазы. Другие случаи недоношенности (недоношенность 36 недель). Постконцептуальный возраст 38 недель».

С целью дальнейшего титрования антиаритмических препаратов и подбора терапии ребенок был переведен в кардиологическое отделение, где ему было проведено обследование.

ЭКГ: короткие (до 5-ти комплексов) эпизоды политопной суправентрикулярной тахикардии, с эпизодами АВ-диссоциации, нельзя исключить короткие эпизоды фибрилляции предсердий.

ЭхоКГ: данных о ремоделировании полости левого желудочка и снижение сократительной способности миокарда не получено.

Принимая во внимание сохраняющиеся нарушения ритма сердца, доза Пропафенона увеличена до 20 мг/кг/сут, доза Амиодарона осталась прежней: 30 мг/кг/сут.

С учетом высокой вероятности развития аритмогенной дисфункции миокарда, с целью уменьшения пред- и постнагрузки в терапию добавлен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента Каптоприл.

С целью профилактики электролитных нарушений на фоне приема Амиодарона продолжен прием калия и магния аспаргината.

Для профилактики тромботических осложнений пациентке назначен прием ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта.

На фоне коррекции терапии тоны сердца преимущественно ритмичные, по данным контроля холтеровского мониторирования ЭКГ в течение суток доминирует синусовый ритм, отмечаются эпизоды миграции водителя ритма, среднесуточная ЧСС в пределах нормы, регистрировались эпизоды синусового ритма с ЧСС свыше 145–150 в минуту с феноменом «Р на Т», чаще с непароксизмальным началом и окончанием, иногда с окончанием через экстрасистолу (все эпизоды отмечались на фоне бодрствования и беспокойства ребенка), также регистрировалась суправентрикулярная активность в виде одиночных, парных экстрасистол, пробежек политопной суправентрикулярной тахикардии (от 3 до 6 комплексов) с ЧСС 150–226 ударов в минуту. Помимо этого зафиксированы блокированные и аберрантные экстрасистолы.

Ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра и кардиолога с рекомендациями: продолжить проводимую терапию, контроль ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ через 1–1,5 месяца, молекулярно-генетическое обследование родителей методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Информированное согласие от законного представителя на применение препаратов off label было получено.



ПРОГНОЗ

Качество жизни детей и взрослых обычно не страдает. С возрастом у этих детей отмечается задержка психомоторного развития [1, 2], появление беспокойства и раздражительности. Отмечаются выраженная гипотония и гиперподвижность суставов. Также описано развитие гидроцефалии и эпилепсии [1, 3].

По мере развития черты лица становятся грубее, волосы истончаются и выпадают [1, 2], нарастает кифоз, появляется деформация стоп, возможно наличие психических отклонений в виде тревожных расстройств [1, 3]. Наблюдаются задержки или расстройства полового созревания (такие пациенты обычно бесплодны). У 45% больных выявляется ишемическая болезнь сердца [1, 2]. Высок риск развития злокачественных заболеваний, таких как рабдомиосаркома (в том числе эмбриональная), нейробластома и карцинома (чаще всего мочевого пузыря) [1–3].

Поражение сердца ухудшает прогноз пациентов с синдромом Костелло, выявленная патология со стороны сердечно-сосудистой системы является основной причиной смерти в детском возрасте [1, 2]. Поэтому всем детям необходимо регулярное (каждые 6–12 месяцев) проведение кардиологического обследования, включающего ЭКГ, ЭхоКГ с обязательной оценкой толщины миокарда и клапанных структур, а также проведение суточного холтеровского мониторинга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приблизительно 80% мутаций, приводящих к точечным изменениям *p.G12S* характеризуются рождением детей с классическим для данного синдрома, фенотипом, как и в нашем случае.

Для новорожденных с синдромом Костелло характерны следующие фенотипические особенности:

- макроцефалия;
- опущение внешних углов глаз;
- наличие эпиканта;
- наличие широкой переносицы;
- большой лоб и рот с толстыми губами;
- широкие ноздри;
- низко расположенные, ротированные назад уши с большим козелком и толстыми мочками;
- чрезмерная складчатость кожи [1–3, 5].

У 95% детей отмечается дисфагия (что мы и наблюдали у нашего пациента), требующая постановки как назогастрального зонда, так и гастростомы (в более тяжелых случаях) [1, 2].

Помимо этого могут отмечаться нарушения моторики кишечника и запоры [1, 5].

Также часто наблюдаются: глубокая складчатость кожи, особенно в области ладоней и стоп; ладонно-подошвенный кератоз; гиперпигментация кожных покровов (в области естественных складок, белой линии живота и ареолов сосков), папилломы в области рта, носа и ануса (в 72% случаев) [1, 3].

Примерно у 50% детей описаны грыжи [1, 2].

До 85% пациентов имеют врожденные пороки сердца, гипертрофию миокарда и нарушения ритма сердца, что также характерно для других RAS-патий, с которыми проводится дифференциальная диагностика заболевания [1–3, 7].

Среди врожденных пороков сердца наиболее часто встречается стеноз легочной артерии, реже описаны септальные дефекты, патология митрального и аортального клапанов [1–3, 8].

Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется более чем у половины пациентов [1, 3, 8].

Нарушения сердечного ритма, как правило, диагностируются в течение первого года жизни [1, 8]. В описанном случае первый эпизод возник в возрасте 3-х недель жизни.

В основном встречаются различные формы суправентрикулярных тахикардий (часто мультифокальные), наряду с этим возможны фибрилляция и трепетание предсердий, в то время, как желудочковые аритмии развиваются реже [1, 3, 8].

Главным направлением в лечении таких детей является подбор адекватного питания и антиаритмических препаратов [1, 3]. В более старшем возрасте возможно возникновение эпизодов гипогликемии, требующих динамического наблюдения эндокринолога [1, 3].

Пренатальная диагностика заболевания заключается в УЗИ беременной женщины. В 70–90% случаев выявляется многоводие [1–3], кроме того, описаны: брахицефалия, макроцефалия, вентрикуломегалия, укорочение плечевых и бедренных костей, локтевая девиация кисти, пиелоэктазия, гипертрофическая кардиомиопатия и тахикардия [1–3, 5]. Тахикардия плода является специфичным признаком синдрома [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в литературе встречается описание всего около 400 случаев детей с синдромом Костелло [1, 4], таким образом, наш клинический пример является уникальным, представляющим определенный интерес как для неонатологов, так и для врачей других специальностей.

Предварительный диагноз ставится исключительно на основании совокупности фенотипических признаков, поэтому знание возможных вариантов течения заболевания, связанных с нарушением пути RAS/MAPK, поможет избежать серьезных осложнений, в первую очередь, со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могут угрожать жизни ребенка.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Митиш М.Д., Жарова О.П., Кокина М.Ю. Синдром Костелло в практике неонатолога. Клинический случай // Медицинский оппонент. 2021;4(16):76–80.
2. Мазуренко Н.Н., Гуляева Л.Ф., Кушлинский Н.Е.. Генетические маркеры и мишени таргетной терапии меланомы // Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(6):363–371. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-6-363-371
3. Фаасен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы // Проблемы эндокринологии. 2014;6:45–52, doi: 0.14341/probl201460645-52
4. Gripp KW, Morse L A, Axelrad M, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet.* 2019;1–20. doi: 10.1002/ajmg.a.61270
5. Васина Т.Н., Зубцова Т.И., Ставцева С.Н. и др. Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;5:27–30.
6. Vurallia D, Kosukcub C, Taskiranb E, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in a Patient with Costello Syndrome: An Etiology to Consider in Hypoglycemia. *Mol Syndromol* 2020;11:207–216. doi: 10.1159/000510171
7. Hakim K, Boussaada R, Hamdi I, et al. Cardiac events in Costello syndrome: one case and a review of the literature. *J Saudi Heart Assoc.* 2014 Apr;26(2):105–9. doi: 10.1016/j.jsha.2013.11.002
8. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet.* 2002 Aug 1;111(2):115–29. doi: 10.1002/ajmg.10558

ПАЛЛИДАРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ С ГИПОБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЕЙ, АКАНТОЦИТОЗОМ И ПИГМЕНТНЫМ РЕТИНИТОМ (HARP СИНДРОМ)

О.Б. Кондакова, Л.М. Кузенкова, А.А. Лялина, Ю.И. Давыдова, Д.И. Гребенкин,
Т.В. Подклетнова, Л.М. Абдуллаева, А.А. Пушков, И.С. Жанин, К.В. Савостьянов

ОБОСНОВАНИЕ

HARP синдром (паллидарная дегенерация с гипобеталипопротеинемией, акантоцитозом и пигментным ретинитом, OMIM 607236) — это редкое, генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся накоплением железа в базальных ганглиях.

Причиной заболевания являются мутации в гене *PANK2*, расположенном на коротком плече 20 хромосомы в участке 20p13. Данный ген кодирует фермент пантотенат-киназу 2.

Основные клинические проявления заболевания включают дистонию, паркинсонизм, спастичность, прогрессирующую деменцию, ретинальную дегенерацию. Отличительными особенностями HARP синдрома являются наличие акантоза и гипобеталипопротеинемии.

Манифестация клинических симптомов обычно отмечается на первом-втором десятилетия жизни и характеризуется относительно медленным прогрессирующим течением.

Мутации в гене *PANK2* также приводят к развитию аллельной формы заболевания — пантотенаткиназной недостаточности (OMIM 234200), которая в свою очередь входит в генетически гетерогенную группу нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с накоплением железа в головном мозге.

В настоящее время частота HARP синдрома не установлена. Согласно данным научной литературы, описано менее 100 случаев заболевания в мире [1]. Российские публикации с описанием данного синдрома отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка Ф., 12 лет 4 мес, проживающая в Дагестане (национальность — аварка).

Впервые обратилась в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) осенью 2020 года с жалобами на регресс моторных навыков (ребенок перестал ходить и сидеть, плохо контролирует голову); вынужденную позу в положении на животе и избытке насильственных движений в конечностях; постоянные моргания и гримасы в лицевой мускулатуре; низкую массу тела и трудности при кормлении.

По данным представленной медицинской документации, ребенок от первой физиологической беременности, протекавшей без особенностей, первых самопроизвольных родов в срок (брак неблизкородственный). Девочка имела нормальные массо-ростовые показатели при рождении и высокие баллы по шкале APGAR. Неонатальный период протекал без особенностей. Раннее психомоторное развитие соответствовало физиологическим декретированным срокам: голову удерживала с 1 месяца, переворачивалась с 3 месяцев, самостоятельно села к 6 месяцам, пошла без поддержки в 1 год 6 месяцев. Однако с раннего возраста родители ребенка обращали внимание на шаткость и неустойчивость походки, частые падения, тремор в руках и поперхивания при употреблении жидкой пищи. Речь в виде коротких фраз сформировалась к двум годам.

С 2-х лет в связи с нарушением походки девочка наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом: «Детский церебральный паралич (ДЦП), атонически-астатическая форма», а также психиатром по поводу легкой степени умственной отсталости.

В возрасте 9 лет, со слов мамы, в связи с отсутствием сформированных навыков опрятности, двигательных нарушений в виде неустойчивой походки и тремора в руках, существенно затрудняющих мелкую моторику, девочка не смогла обучаться в специализированном коррекционном интернате. На тот момент могла с трудом читать по слогам.

В апреле 2020 года родители обратили внимание на учащение падений ребенка, ухудшение походки и повышение мышечного тонуса в конечностях. В дальнейшем на протяжении нескольких месяцев отмечалось нарастание неврологической симптоматики: перестала разговаривать, появились дистонические установки в кистях рук и стопах, увеличился мышечный тонус, появились моргания и подергивания в лицевой мускулатуре. Затем девочка утратила навыки самостоятельной ходьбы, перестала стоять у опоры даже с поддержкой, перестала сидеть. Появились трудности при кормлении: периодически наблюдались проблемы с глотанием и жеванием, самостоятельно есть не могла. Зрительный контакт с ребенком сохранялся на протяжении всего времени, девочка прослеживала за предметами, реагировала на имя и жестами отвечала на вопросы.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Впервые при осмотре в отделении в неврологическом статусе обращало на себя внимание вынужденное положение ребенка: девочка лежала преимущественно на животе, с вытянутыми руками. Постоянно наблюдались дистонические атаки с запрокидыванием головы, гиперкинезы по типу миоклоний в лицевой мускулатуре, ороалиментарных автоматизмов, бруксизма. Глаза преимущественно закрыты, постоянные насильственные моргания. На осмотр реагировала усилением дистонических гиперкинезов, улыбкой. Выполняла простые голосовые просьбы: подними руки, повернись, посмотри, но из-за выраженности гиперкинезов объем активных движений был значительно ограничен. Речь и навыки опрятности отсутствовали. Моторные навыки были представлены непродолжительным удержанием головы при пассивной вертикализации на руках и толчкообразными запрокидываниями головы в положении на животе. Мелкая и крупная моторика рук значительно затруднена. Стопы грубо деформированы, опора при пассивной вертикализации невозможна (рис. 1). Жевание и глотание было нарушено, значительные трудности наблюдались при употреблении жидкой пищи, однако продолжалось энтеральное питание без использования назогастрального зонда.

Ребенку в связи с тяжестью гиперкинетического синдрома, назначена терапия антиспастиками (Баклофен 5 мг 2 раза в сутки) и бензодиазепинами (Клоназепам 2 мг по 1 таблетке



Рис. 1. На фото слева представлена дистоническая установка кистей, справа — вынужденное положение с дистоническими атаками

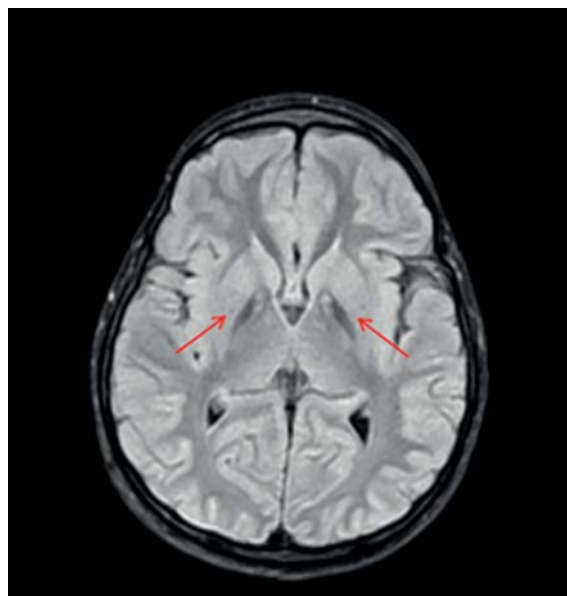
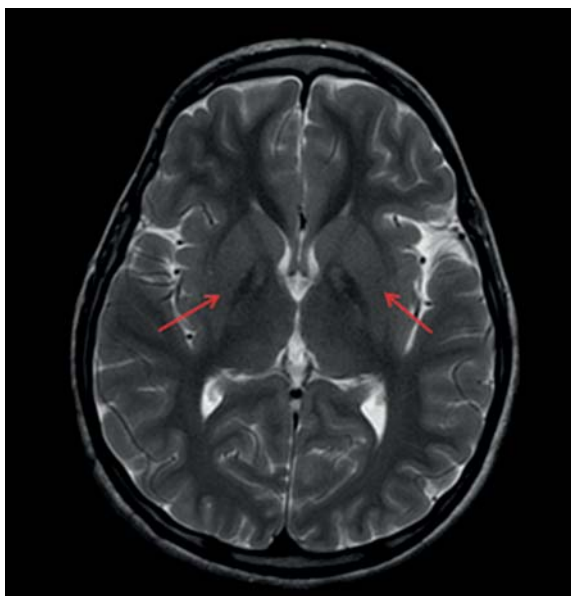


Рис. 2. МРТ головного мозга. Симметричное поражение бледных шаров и черной субстанции («глаза тигра»)

3 раза в стуки) с постепенной титрацией доз препаратов. Также проведена коррекция кормления с обучением родственников антирефлюксному режиму и рекомендована постановка гастростомы. Однако от проведения данной манипуляции родители отказались.

При проведении МРТ головного мозга выявлены изменения, характерные для нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге: симметричное поражение бледных шаров и черной субстанции («глаза тигра») (рис. 2).

По данным электроэнцефалографии, ЭЭГ-мониторинга бодрствования, частота основной активности замедлена в сравнении с возрастной нормой до 7–8 Гц, эпилептиформной активности не выявлено. ЭЭГ-паттернов приступов не зарегистрировано.

Других изменений со стороны внутренних органов по данным УЗИ и лабораторных исследований крови и мочи выявлено не было.

Учитывая совокупность клинической картины и данные нейровизуализации, ребенок консультирован генетиком, рекомендовано молекулярно-генетическое исследование (секвенирование клинического экзона).



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании клинической картины (генерализованная дистония, регресс моторных навыков, гиперкинезы в лицевой мускулатуре и языке, прогрессирующее течение заболевания), результатах нейровизуализации (симметричное поражение бледных шаров и черной субстанции при МРТ) и комплексного обследования ребенка, заподозрено заболевание из группы нейродегенераций с накоплением железа в головном мозге (в частности, пантотенаткиназная недостаточность).



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В межгоспитальный период, со слов родителей, в состоянии ребенка отмечалась отрицательная динамика: повысился мышечный тонус, появились более выраженные трудности при приеме пищи, отсутствовала прибавка массы тела, ежедневно наблюдались запоры.

В октябре 2021 г. ребенок повторно госпитализирован в отделение психоневрологии и психосоматической патологии Центра.

Получены результаты молекулярно-генетического исследования: во 2 интроне гена *PANK2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.981+3A>G* (chr20:3888928A>G; NM_153638.2; rs1131691472) в гомозиготном состоянии, не описанный в контрольной выборке gnomAD v2.1.1. Данный нуклеотидный вариант валидирован методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. При обследовании обоих родителей выявлено гетерозиготное носительство данного нуклеотидного варианта.

Таким образом, ребенку установлен и подтвержден молекулярно-генетическими методами диагноз: «Паллидарная дегенерация с гипобеталипипропротеинемией, акантоцитозом и пигментным ретинитом (HARP синдром)».

При консультации офтальмолога на глазном дне обнаружена выраженная диссоциация пигмента, «металлическое» поблескивание сетчатки. Диагностирована тапеторетинальная абиотрофия сетчатки обоих глаз. Проведено исследование зрительных вызванных потенциалов, которое выявило значительное снижение амплитуды пика P100 с двух сторон, без замедления зрительной афферентации на кору головного мозга.

При исследовании макроскопии мазка крови выявлены акантоциты. По данным биохимического анализа крови выявлено повышение липопротеидов низкой плотности до 4,03 ммоль/л.

Принимая во внимание грубые нарушения в питании ребенка, проведена ЭГДС: выявлены признаки поверхностного антрального гастрита. По данным рентгеноконтрастного исследования наличие гастроэзофагеального рефлюкса не отмечалось. Рекомендовано наложение гастростомы. От проведения данной манипуляции родители вновь отказались.

Ребенку проведена ботулинотерапия в спазмированные мышцы суммарно 600 ЕД (30 ЕД/кг) под контролем УЗИ с положительным эффектом в виде снижения мышечного тонуса, свободного поддержания позы лежа и при вертикализации в кресле-коляске с подголовником, а также улучшения глотания.

В дальнейшем на фоне прогрессирующего течения заболевания отмечалось значительное нарастание мышечного тонуса и тяжести гиперкинетического синдрома, что требовало

периодических повторных курсов ботулинотерапии и коррекции дозы Клоназепама. В связи с утратой возможности самостоятельного питания, в первую очередь, потребления жидкой пищи и быстрым снижением массы тела, девочке была наложена гастростома.



ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни при HARP синдроме неблагоприятный.

Прогрессирующие нарушения движения у пациентов приводят к полной потере самостоятельной двигательной активности, вынужденному положению тела, болевому синдрому, вывихам крупных суставов (в первую очередь, тазобедренных и голеностопных). Невозможность самостоятельного энтерального питания из-за выраженных гиперкинезов в лицевой мускулатуре и языке приводит к снижению массы тела и появлению хронического аспирационного синдрома. Дыхательные нарушения являются наиболее частой причиной гибели пациентов с данным заболеванием.

ОБСУЖДЕНИЕ

HARP синдром является редким наследственным заболеванием с поражением головного мозга, органов кроветворения и сетчатки. Дифференциальная диагностика данного заболевания осложняется схожестью клинических проявлений с другими заболеваниями из большой генетически гетерогенной группы нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в головном мозге (NBIA). Имея схожие клинические проявления, наиболее часто HARP синдром дифференцируют с пантотенаткиназной недостаточностью или NBIA, тип 1. Различия обусловлены наличием при HARP синдроме акантоцитов в мазках периферической крови и гипобеталипотеинемии.

Необходимость проведения дифференциальной диагностики HARP синдрома от других типов NBIA обусловлена более легким течением заболевания, а также наличием сопутствующей патологии в виде развивающегося амавроза и поражения печени, требующих коррекции терапии и наблюдения профильных специалистов.

Патогенетической терапии HARP синдрома в настоящий момент не разработано. В ряде стран с целью коррекции гиперкинетического синдрома рассматривают глубокую стимуляцию головного мозга (DBS), однако четких данных о положительной динамике при данном заболевании не опубликовано. Лечение носит симптоматический характер и включает коррекцию питания и дыхания, постоянный прием препаратов из группы антиспастиков и бензодиазепинов, а также ботулинотерапию и соблюдение ортопедического режима для профилактики вторичных осложнений.

Большинство пациентов имеют паллиативный статус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что в настоящее время патогенетическая терапия HARP синдрома не разработана, подтвержденный диагноз позволяет дать более точный прогноз по течению заболевания, наличию сопутствующей патологии, а также возможность проведения медико-генетического консультирования семьи при повторном планировании беременности.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feriante J, Gupta V. Neuroacanthocytosis. 2021 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). *Stat Pearls Publishing*. 2022. Jan; PMID: 32809602.
2. Walker RH, Hegele RA, Danek A. Comment on «A New Allelic Variant in the PANK2 Gene in a Patient with Incomplete HARP Syndrome». *J Mov Disord*. 2021. Sep;14(3):254–255. doi: 10.14802/jmd.20145
3. Ley MM, Salado RMJ, Iglesias R, Gutiérrez MC, Gutiérrez LM, Pedregosa EL. A New Allelic Variant in the PANK2 Gene in a Patient with Incomplete HARP Syndrome. *J Mov Disord*. 2020. Sep;13(3):229–231. doi: 10.14802/jmd.19071
4. Higgins JJ, Patterson MC, Papadopoulos NM, Brady RO, Pentchev PG, Barton NW. Hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrome). *Neurology*. 1992. Jan;42(1):194–8. doi: 10.1212/wnl.42.1.194
5. Walker RH. Untangling the Thorns: Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. *J Mov Disord*. 2015. May;8(2):41–54. doi: 10.14802/jmd.15009
6. Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2011. Oct 25;6:68. doi: 10.1186/1750-1172-6-68
7. Walker RH, Miranda M, Jung HH, et al. F20 Life expectancy and mortality in neuroacanthocytosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89:A46–A47.
8. Berman SA, Benbadis SR. Neuroacanthocytosis. Updated: 2018 Oct 16. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1150817-overview>.

ПОЛИМИКРОГИРИЯ С ИЛИ БЕЗ СОСУДИСТОГО ТИПА СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО (ОМІМ 618343)

О.Б. Кондакова, К.А. Казакова, А.А. Лялина, Д.И. Гребенкин, Ю.И. Давыдова,
Н.В. Лапшина, Б.Д. Цинцадзе, А.А. Пушков, И.С. Жанин, К.В. Савостьянов, В.В. Лебедев

ОБОСНОВАНИЕ

Полимикрогирия с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло (ОМІМ 618343) — это редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся сочетанием врожденного порока головного мозга («булыжничко-подобной» пахигиирии и/или полимикрогиирии) и симптомов поражения соединительной ткани. Заболевание обусловлено гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *COL3A1*, расположенном на длинном плече 2 хромосомы (2q32.2).

Коллаген III типа, впервые идентифицированный и описанный в 1971 году, является важным структурным белком, классифицированным, как один из основных фибриллярных коллагенов. Он составляет около 5–20% всего содержания коллагена в организме человека. Коллаген III типа синтезируется клетками в виде препроколлагена, который подвергается множественным ко- и посттрансляционным модификациям. Он играет существенную роль в структурной целостности артерий, матки и кишечника, влияет на агрегацию тромбоцитов, а также принимает участие в клеточной адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировке.

Мутации в одном аллеле гена *COL3A1* вызывают сосудистый тип синдрома Элерса-Данло (Синдром Элерса-Данло, тип IV, ОМІМ 130050) с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. Заболевание характеризуется предрасположенностью к спонтанным разрывам крупных артерий, кишечника, гипермобильностью суставов, гиперэластичностью и чрезмерной ранимостью кожи.

Биаллельные мутации в гене *COL3A1* отвечают за возникновение синдрома полимикрогиирии с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло, сочетающего булыжничко-подобную кортикальную мальформацию и признаки поражения соединительной ткани [3, 4].

Первые два случая синдрома Элерса-Данло с двусторонней полимикрогиирией были описаны в 2000 году. На протяжении последующих лет появлялись единичные описания пациентов с этим заболеванием [3, 4, 7]. В 2017 году Хорн с соавторами описали семейный случай заболевания у двух братьев и сестер с признаками синдрома Элерса-Данло в сочетании с генерализованной эпилепсией и двусторонней фронтопарietальной полимикрогиирией [3]. В этом же году Вендерворе с соавторами описали четырех пациентов с аналогичной симптоматикой [7].

Мальформации, которые возникают в головном мозге при мутациях в гене *COL3A1*, схожи с пороками развития головного мозга, обусловленными патогенными изменениями в гене *GPR56*. Биаллельные мутации в *GPR56* вызывают «булыжничко-подобные» пороки развития коры головного мозга, изменения белого вещества и дисплазию мозжечка [2, 5, 7]. По данным литературы, коллагены являются одной из основных составляющих мягкой мозговой оболочки, которая играет решающую роль в миграции нейронов и закладке слоев коры во время развития мозга. Проколлаген III типа, цепи которого кодируются геном *COL3A1*, является лигандом рецептора 56, связанного с G-белком (*GPR56*) [6].

Для синдрома полимикрогирии с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло характерны специфические лицевые дисморфии, задержка моторного и психоречевого развития, судороги, аневризмы и расслоения сосудов, гиперэластичная кожа с атрофическими рубцами и повышенной кровоточивостью, а также варикозное расширение вен [3].

В мировой практике синдром встречается крайне редко, популяционная частота неизвестна, в настоящее время описано менее 10 случаев данного заболевания. Приводим первое описание синдрома полимикрогирии с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло в российской популяции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка, начиная с возраста 1 года и 5 месяцев, находилась под наблюдением сотрудников отделения медицинской генетики на протяжении 1,5 лет. При поступлении в клинику родственники предъявляли жалобы на задержку моторного (не стоит, не ходит) и речевого развития. Девочка от второй беременности, протекающей без особенностей, вторых срочных самостоятельных родов, при рождении масса тела 3600 г, длина 55 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Брак неродственный, родословная не отягощена наследственными заболеваниями, национальность родителей пробанда — чеченцы. В 4 месяца ребенок получил термический ожог лица и конечностей, была проведена трансплантация кожи.

При обследовании в возрасте 6 месяцев при УЗИ головного мозга и брюшной полости выявлены признаки внутренней гидроцефалии и гепатоспленомегалии. При проведении КТ головного мозга в возрасте 7 месяцев выявлены признаки гипоксического поражения головного мозга, смешанной умеренной гидроцефалии, атрофических изменений паренхимы, гипоплазии червя мозжечка с компенсаторным ликворным скоплением в задней черепной ямке, микроцефалия, деформация черепа.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При первой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) в возрасте 1 года 5 месяцев физическое развитие выше среднего, гармоничное. При осмотре обращали на себя внимание келоидные рубцы в области лица, верхних конечностей, кистей, ног. В остальном соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе отмечались: грубая задержка моторного развития (девочка удерживала голову в положении лежа на животе с опорой на предплечья, при тракции за руки не группировалась, переворачивалась на живот с помощью врача, сидела, посаженная, с кифозом грудного и поясничного отдела позвоночника, не ползала, не вставала на четвереньки, не садилась, не вставала самостоятельно, при вертикализации слабо опиралась на стопы), снижение мышечного тонуса в проксимальных отделах рук и ног, повышение мышечного тонуса в дистальных отделах верхних конечностей (S>D), сходящееся косоглазие. Экспрессивная речь лепетная, обращенную речь понимала, инструкции не выполняла.

Особенности фенотипа включали уплощенный затылок, гипоплазию надбровных дуг, узкие глазные щели, монголоидный разрез глаз, длинный фильтр, тонкую верхнюю губу, диспластичные ушные раковины.

При УЗИ органов брюшной полости в возрасте 1 года 5 месяцев выявлены признаки вторичных изменений поджелудочной железы и гепатоспленомегалия. При ЭхоКГ: гемодинамически незначимое открытое овальное окно. Вызванные слуховые потенциалы: с обеих сторон проведение по слуховым структурам ствола головного мозга замедлено.

Электроэнцефалография: зарегистрирован единичный фотопароксизмальный ответ, waltz1-сгруппированные острые волны, пики в затылочных отведениях. В ЭЭГ сна зарегистрирована региональная эпилептическая активность в виде одиночных острых волн в левой центральной области с низким индексом представленности 5%. За время исследования эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: аномалия развития коры больших полушарий — лиссэнцефалия 2 типа с признаками утолщения коры (пахигирия), на фоне выраженно-расширенных периваскулярных пространств в области затылочных рогов визуализируются билатеральные перивентрикулярные зоны гиперинтенсивного МР-сигнала в ИП T2 и FLAIR, венрикуломегалия: расширение боковых желудочков, расширение полости третьего желудочка, гипоплазия моста (рис 1).



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Синдромальная форма задержки психомоторного развития с врожденным пороком развития центральной нервной системы».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Проведено полноэкзомное секвенирование, в результате которого в гене *COL3A1* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.145C>G* в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.P49A*. Данный вариант описан в международной базе HGMD professional, у пациентов с *cobblestone*-подобными кортикальными мальформациями, изменениями белого вещества и мозжечковыми кистами [3, 7]. Выявленный вариант подтвержден у пациента методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Родители пробанда обследованы на наличие выявленного варианта: выявлено гетерозиготное носительство нуклеотидного варианта *c.145C>G*, *p.P49A* у обоих родителей.

При повторной госпитализации в возрасте 2 лет отмечалась положительная динамика в моторном и психоречевом развитии. Девочка стала лучше сохранять равновесие в положении сидя, пыталась садиться самостоятельно, появился модулированный лепет, начала брать игрушки и тянуть их в рот, проявляла высокий интерес к окружающему. В неврологическом статусе отмечалась интенция и дисметрия при попытке взять игрушку, тремор головы и конечностей при беспокойстве. Остальная симптоматика со стороны нервной системы без изменений.

При проведении ЭЭГ-видеомониторинга: в бодрствовании и во сне наблюдалось усиление активности тета-диапазона в лобно-центрально-височных отделах. Также в бодрствовании отмечалось усиление бета-активности с переменным зональным акцентом. В бодрствовании и во сне регистрировались острые потенциалы, спайки, иногда с формированием нечетких комплексов острая волна — медленная волна, пик — медленная волна в теменно-затылочных и лобно-центрально-височных отведениях. Индекс представленности данной активности в бодрствовании менее 5%, во сне — до 10%. За время исследования эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

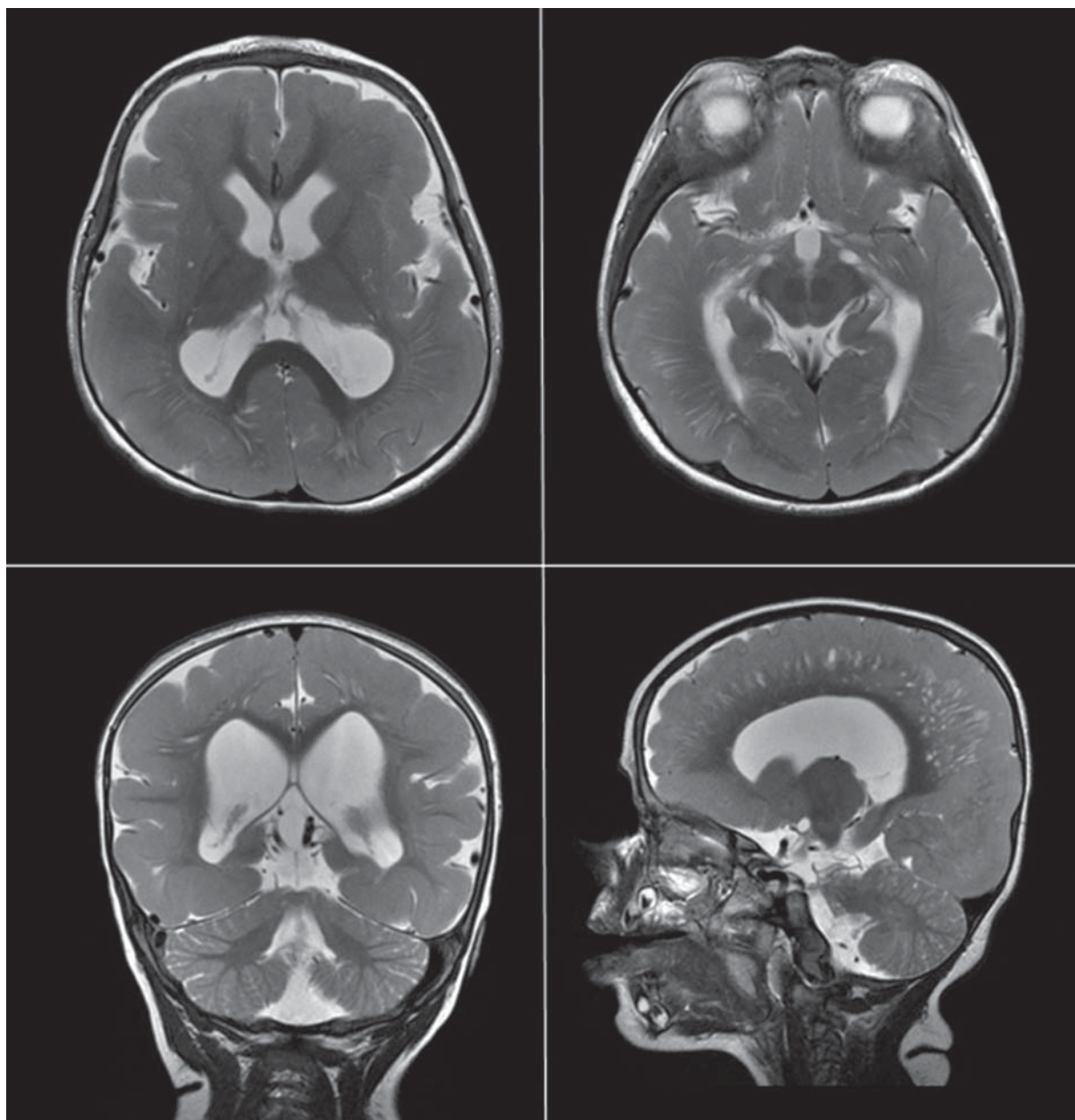


Рис. 1. МРТ головного мозга у пациента с полимикрогирией с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло. На аксиальных, фронтальном и сагиттальном T2-взвешенных изображениях МР картина аномалии развития коры больших полушарий по типу лиссэнцефалии — пахигиирии 2 типа с признаками утолщения коры больших полушарий («бульжничко-подобная» пахигиирия), выраженного расширения периваскулярных пространств, вентрикуломегалии

При повторной госпитализации в возрасте 2 лет 5 месяцев сохраняются жалобы на задержку моторного (самостоятельно не ходит) и речевого развития. Отмечается положительная динамика в моторном развитии: девочка садится с опорой на локоть, стоит на четвереньках кратковременно, ползает на спине. Экспрессивная речь представлена короткими вокализациями, звуками гуления.

При проведении УЗИ органов брюшной полости сохраняется гепатомегалия, вторичные изменения поджелудочной железы. Проведен повторный ЭЭГ-видеомониторинг:

эпилептиформная активность не зарегистрирована, при проведении пробы с ритмической фотостимуляцией зарегистрирован фотопароксизмальный ответ по Waltz III.

При повторной госпитализации в возрасте 2 лет 10 месяцев отмечается положительная динамика в моторном и речевом развитии: девочка научилась стоять у опоры и говорить около 5 слов. Обращенную речь понимает частично, инструкции выполняет. Соматический и неврологический статус без изменений.

При проведении повторного ЭЭГ-видеомониторинга за время исследования эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано, по сравнению с предыдущим исследованием — расширение диапазона частот фотопароксизмального ответа при ритмической фотостимуляции.

Таким образом, принимая во внимание данные клинической картины (грубая задержка моторного и психоречевого развития, грубые келоидные рубцы на коже туловища и конечностей), проведенных инструментальных (признаки лиссэнцефалии II типа, расширение перивентрикулярных пространств по данным МРТ головного мозга, изменения ЭЭГ) и лабораторных исследований (выявленная гомозиготная мутация в гене *COL3A1*), ребенку был поставлен диагноз: «Полимикрогирия с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло».



ПРОГНОЗ

Лечение симптоматическое. Прогноз для пациента по заболеванию можно оценить как неблагоприятный, продолжительность жизни снижена за счет риска сосудистых осложнений (аневризмы, расслоения, разрывы артерий). Тяжесть клинической картины коррелирует со степенью выраженности мальформации ЦНС. Учитывая задержку моторного и психоречевого развития, возможный интеллектуальный дефицит, риск возникновения судорог, показано наблюдение невролога, эпилептолога, контроль ЭЭГ и проведение психолого-педагогической коррекции.

При повторном деторождении в семье риск по наследственной патологии высокий и составляет около 30% с учетом общепопуляционного риска. При дальнейшем деторождении в семье возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с проведением преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-М) или проведение инвазивной диагностики при наступлении самостоятельной беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное нами описание синдрома полимикрогирии с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло уникально тем, что демонстрирует сочетание мальформации ЦНС с симптомами поражения соединительной ткани, которое можно объяснить плеiotропным действием гена *COL3A1* у нашего пациента. Патогенез мальформаций коры головного мозга при этом заболевании до конца не ясен, но в последние годы было показано, что нарушения строения коллагена III типа вызывают распад базальной мембраны мягкой мозговой оболочки, сверхмиграцию нейронов, отслойку глии и образование гетеротопий краевой зоны.

Дифференциальный диагноз в группе пациентов с мальформациями ЦНС по типу «бульжничко-подобной» пахигирии, в первую очередь, следует проводить с заболеваниями из группы дистрогликанопатий, в т.ч., синдромом Уолкера-Варбург (OMIM 236670), синд-

ромом «мышцы-глаза-мозга» (ОМІМ 613150), врожденной мышечной дистрофией, тип Фукуямы (ОМІМ 253800). Также клиническую картину и данные МРТ головного мозга следует дифференцировать с другими типами лиссэнцефалий, в том числе, с лиссэнцефалией тип 5, обусловленной мутациями в гене ламинина (*LAMB*, ОМІМ 615191). Учитывая сходство клинических проявлений и общность патогенетических механизмов заболеваний, вызванных действием генов *COL3A1* и *GPR56*, дифференциальный диагноз следует проводить с полимикрогирией билатеральной фронто-париетальной (ОМІМ 606854).

Следует подчеркнуть, что диагностика большинства моногенных заболеваний, сопровождающихся врожденными пороками развития ЦНС, стала возможной благодаря стремительному развитию в последнее десятилетие молекулярно-генетических технологий (NGS) и методов нейровизуализации. Установить правильный диагноз в группе пациентов с мальформациями ЦНС, возможно только учитывая данные клинической картины, МРТ головного мозга пациента и результаты проведенного молекулярно-генетического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами клинический случай демонстрирует первое описание синдрома полимикрогирии с или без сосудистого типа синдрома Элерса-Данло в российской популяции. Приведен подробный анамнез, клиническая картина, проведенные инструментальные и лабораторные исследования у нашего пациента.

К сожалению, недостаточная освещенность в отечественной литературе наследственных заболеваний, сопровождающихся врожденными пороками головного мозга, затрудняет своевременную постановку диагноза в этой группе пациентов, что не позволяет дать адекватный прогноз по заболеванию, провести коррекцию лечения и медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. 1999 Sep 2 [Updated 2019 Feb 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al.. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.
2. Cortini F, Villa C. Ehlers-Danlos syndromes and epilepsy: An updated review. *Seizure*. 2018 Apr;57:1–4. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.013
3. Horn D, Siebert E, Seidel U, Rost I, Mayer K, Abou Jamra R, Mitter D, Kornak U. Biallelic COL3A1 mutations result in a clinical spectrum of specific structural brain anomalies and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet A*. 2017 Sep;173(9):2534–2538. doi: 10.1002/ajmg.a.38345
4. Jørgensen A, Fagerheim T, Rand-Hendriksen S, Lunde PI, Vorren TO, Pepin MG, Leistriz DF, Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome in siblings with biallelic COL3A1 sequence variants and marked clinical variability in the extended family. *Eur J Hum Genet*. 2015 Jun;23(6):796–802. doi: 10.1038/ejhg.2014.181
5. Jeong SJ, Li S, Luo R, Strokes N, Piao X. Loss of Col3a1, the gene for Ehlers-Danlos syndrome type IV, results in neocortical dyslamination. *PLoS One*. 2012;7(1):e29767. doi: 10.1371/journal.pone.0029767
6. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*. 2019 Jul 30;707:151–171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003
7. Vandervore L, Stouffs K, Tanyalçin I, Vanderhasselt T, Roelens F, Holder-Espinasse M, Jørgensen A, Pepin MG, Petit F, Khau Van Kien P, Bahi-Buisson N, Lissens W, Gheldof A, Byers PH, Jansen AC. Bi-allelic variants in *COL3A1* encoding the ligand to GPR56 are associated with cobblestone-like cortical malformation, white matter changes and cerebellar cysts. *J Med Genet*. 2017 Jun;54(6):432–440. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104421

РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА АЛАЖИЛЛЯ И БОЛЕЗНИ МОЙЯ-МОЙЯ

А.С. Потапов, О.В. Усольцева, Е.А. Кулебина, А.О. Анушенко, Г.Б. Мовсисян,
В.С. Цветкова, А.Л. Силомян, Д.В. Сорокин

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Алажилля — полиорганное аутосомно-доминантное генетическое заболевание, вызванное гетерозиготными мутациями одного из двух генов, являющихся фундаментальными компонентами сигнального пути Notch: *JAGGED1* (*JAG1*) и *NOTCH2* [1]. Частота встречаемости составляет 1:70–10 000 тыс. новорожденных [2]. Синдром Алажилля имеет мультисистемные проявления, которые могут варьировать от легкой до тяжелой степени [3]. Основным признаком заболевания — холестаза, который клинически проявляется сильным кожным зудом, ксантомами в результате накопления липидов под кожей из-за нарушенного оттока желчи и липидного обмена [4, 5]. У новорожденных детей холестаз может быть результатом анатомических дефектов развития билиарного тракта, как следствие, затруднения оттока желчи, либо последствием нарушенного образования гепатоцитами желчи. Такие нарушения приводят к накоплению желчи и ее метаболитов в органах и тканях организма, в первую очередь, в печени [6]. На фоне нарушенной утилизации желчи, возникает прямая гипербилирубинемия, клинически проявляющаяся обесцвеченным калом, темной мочой. Именно эти клинические признаки свидетельствуют о патологии печени, которую необходимо своевременно диагностировать [7]. Помимо проявления со стороны желчевыводящей системы у детей с синдромом Алажилля могут иметь место кардиоваскулярные изменения — такие, как стенозы легочной артерии и периферических артерий, тетрада Фалло. Также отмечаются костные (дефект передних дужек позвонков в виде «бабочки») и глазные аномалии (задний эмбриотоксон), поражение центральной нервной системы (ЦНС). Пациенты с синдромом Алажилля имеют характерные черты лица: широкий лоб, глубоко посаженные глазные яблоки, удлинённый нос, челюстные аномалии [4, 8, 9]. У 15% пациентов с синдромом Алажилля встречаются сосудистые нарушения, результатом которых являются кровоизлияния, в том числе, внутричерепные. Среди них выделяют болезнь Мойя-Мойя, связанную с постепенной окклюзией сосудов головного мозга, преимущественно во внутричерепных сегментах внутренних сонных, проксимальных отделах передних мозговых и средних мозговых артерий. На основании головного мозга формируется сеть коллатеральных сосудов, которая на ангиограммах создает впечатление «легкой дымки» [10].

Таким образом, для своевременной диагностики данных заболеваний необходимо проводить биохимическое исследование образцов крови с определением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы; билирубина и его фракций, холестерина, триглицеридов, а также проводить оценку фибринолитических свойств крови. Для оценки структуры паренхимы органов и их размеров, а также оценки степени фиброза необходимо проведение УЗИ органов брюшной полости и фиброэластометрии. Окончательная верификация диагноза основана на результатах молекулярно-генетического исследования. При обнаружении

у одного из членов семьи дефекта гена синдрома Алажилля, необходимо проводить ДНК-диагностику всем членам семьи, в первую очередь родителям при последующем планировании деторождения.

Представляем собственное клиническое наблюдение ребенка 9 месяцев с редким сочетанием синдрома Алажилля и болезни Мойя-Мойя. Сочетание двух данных патологий было верифицировано нами впервые.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Пациент Р., 9 мес. Из анамнеза известно, что наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой патологии не отягощена. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, вагинита, недостаточности маточно-плацентарного и плодового кровотока, гриппа на 8-м месяце беременности. Роды на сроке 40 недель, оперативные, клинически узкий таз, раннее излитие околоплодных вод. При рождении масса тела 3800 г, длина тела 56 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Физическое и нервно-психическое развитие в соответствии с возрастом. В возрасте 3-х мес отмечался эпизод беспокойства, крика, подергивания сначала в левой руке, затем в левой ноге, в связи с чем ребенок был госпитализирован. По данным магнитно-резонансной терапии головного мозга (рис. 1) картина отёка латеральной поверхности лобной и теменной долей правого полушария, четко соответствующей бассейну средней мозговой артерии и очагов отека в головке хвостатого ядра и скор-

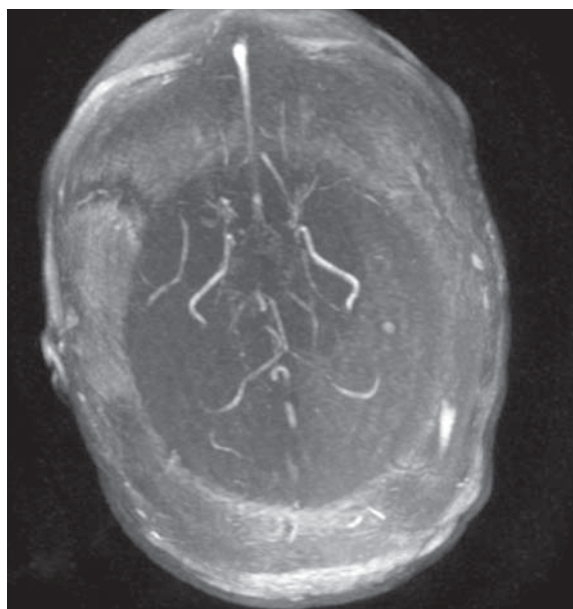


Рис. 1. МРТ изображения сосудов головного мозга. Признаки симметричного сужения и истончения внутренних сонных артерий, некоторые сегменты артерий виллизиева круга достоверно не определяются

лупе справа (бассейн лентикулостриарных артерий). Выставлен диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии». В биохимическом анализе крови отмечался синдром цитолиза АСТ 307,3 Ед/л (норма <42), АЛТ 225 Ед/л (норма <40), гипербилирубинемия: общий билирубин 27,3 мкмоль/л (норма 3,7–20,5), прямой билирубин 20,45 мкмоль/л (норма <5,1). Назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой.

В возрасте 5 месяцев у ребенка отмечался повторный эпизод беспокойства, крика, миоклонии правой нижней конечности, подергивание губ, анизокория и отведение глаз влево. По данным МРТ головного мозга: МРТ-картина цитотоксического отека лобной, теменной, височной и затылочной долей левого полушария, четко соответствующая бассейну средней мозговой артерии и задней мозговой артерии (ишемический

инсульт). Атрофия правой лобной, височной и теменной долей (рис. 2). Пациент осмотрен неврологом, назначена терапия вальпроевой кислотой с положительной динамикой в виде появления движений в правой нижней конечности. Ребенок в сознании, стал немного заводить глаза вправо. Была проведена также костно-пластическая трепанация, удаление хронической субдуральной гематомы и миоэнцефалодуросинангиоза слева.

По результатам обследования, проведенного по месту жительства, были получены следующие результаты:

1. Исследование органических кислот мочи методом газовой хроматографии — без патологии.
2. ТМС: повышение концентрации метионина, что было расценено, как результат нарушения функции печени.
3. Секвенирование митохондриального генома — мутаций не выявлено.
4. Энзимодиагностика болезней: Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Ниманна-Пика-А/В, МПС-1 — патологии не выявлено.
5. Поиск наиболее частых патогенных вариантов гена АТР7В (Болезнь Вильсона-Коновалова) — патогенных вариантов не выявлено.

Учитывая имеющиеся нарушения гемостаза, ребенку неоднократно проводилось переливание свежзамороженной плазмы.

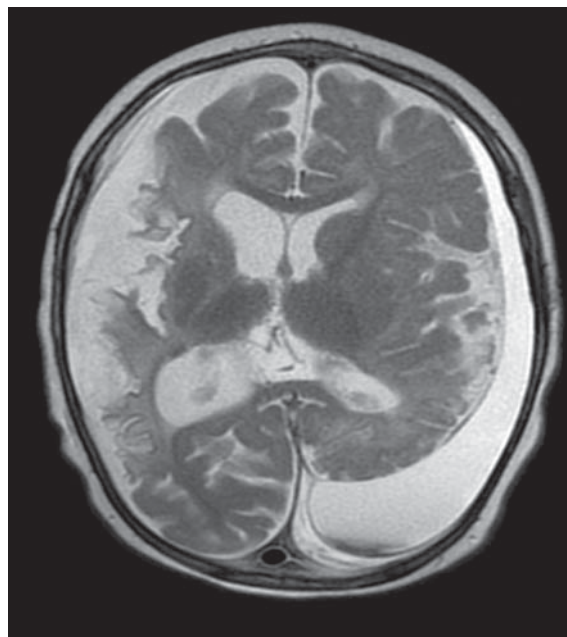


Рис. 2. МРТ изображение вещества головного мозга. Подоболочечная гематома слева и атрофия мозгового вещества с двух сторон



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В связи с сохраняющимися жалобами на персистирующую цитолитическую активность, срыгивания, ребенок был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр), в возрасте 9 мес. При осмотре: масса тела 9 кг, рост 74 см. Физическое развитие среднее, гармоничное (SDS роста — -1,01, веса — -0,76). Окружность головы — 47 см. Кожные покровы бледные, сухие, с элементами аллергической сыпи. Ребенка беспокоил зуд. По данным перкуссии, нижняя граница печени не выступала из-под края реберной дуги, пальпаторно — консистенция мягко-эластическая, поверхность гладкая, селезенка не пальпировалась.

Особое внимание обращали на себя гирсутизм, неправильный рост волос, широкое, запавшее переносье, диспластичные ушные раковины. нос с открытыми вперед ноздрями. Отмечалось умеренное снижение мышечного тонуса в руках, в ногах ребёнок ассиметричен (S>D) при пассивном сгибании. Сухожильные рефлексы с рук и ног D<S, оживлены, клонидов нет.



ФИЗИКАЛЬНОЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование пациента (табл. 1).

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациента при поступлении

Показатели	Результат	Должные значения
Гемоглобин, г/л	103	110–135
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,44	3,8–4,6
АЛТ, Ед/л	474,3	<40
АСТ, Ед/л	418,5	<42
ГГТ, Ед/л	68,8	3–30
ЛДГ, Ед/л	394	91–225
КФК, Ед/л	285	25–194
Мочевая кислота, мкмоль/л	305	140–219
ПТВ, сек	18,2	12,3–14,9
ПТИ, %	61	70–120
МНО	1,31	0,86–1,22
Церулоплазмин, мг/дл	12,5	17–54

Как видно из представленных данных, у ребенка отмечалась анемия, синдромы цитолиза, холестаза, повышение уровня мочевой кислоты, нарушения гемостаза, отрицательные специфические печеночные аутоантитела.

Антитела к кардиолипину и бета-2-гликопротеину класса G, M также отрицательны. Двукратно с интервалом в 2 дня зафиксирован резко положительный тест на гепарин-индуцированную тромбоцитопению. При этом отмечалось незначительное снижение уровня тромбоцитов в периферической крови на 20%.

УЗИ органов брюшной полости: печень средних размеров, левая доля — 38 мм, правая — 74 мм, контур ровный, паренхима гиперэхогенная, однородная. Воротная вена 4 мм, печеночные вены не изменены. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка — без патологии. По результатам доплерографии данных о портальной гипертензии не получено.

Фиброэластография печени: медиана плотности 9,4 Кпа, что может соответствовать фиброзу печени (F2 по шкале METAVIR).

Рентгенография верхних отделов желудочно-кишечного тракта с контрастом: гастроэзофагеальный рефлюкс 3-й степени.

КТ головного мозга (рис. 3): в правой лобно-теменной области субдуральная гематома до 7 мм плотностью до +41 ед.Х. В левой гемисфере — субдуральная гигрома плотностью +14 ед.Х, размером 21 мм. Объем вещества головного мозга уменьшен, слева больше. Плотность вещества неравномерно снижена в затылочной и теменной долях слева, по коре и субкортикально в височной и теменной доле справа. Объем этих областей уменьшен,

по коре определяются мелкие кальцинаты. Перивентрикулярно в области заднего и височного рогов бокового желудочка слева определяются линейные плотные включения. Субарахноидальные пространства расширены. Желудочковая система: боковые желудочки асимметричны, расширены, больше справа. Данные изменения являлись результатом перенесенных ранее эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения.

По данным ЭхоКГ патологии не выявлено.

Поскольку в литературе описан случай сочетания болезни Мойя-Мойя с синдромом Алажилля, ребенок проконсультирован генетиком, назначено молекулярно-генетическое обследование: поиск крупных делеций в гене *JAG1*.

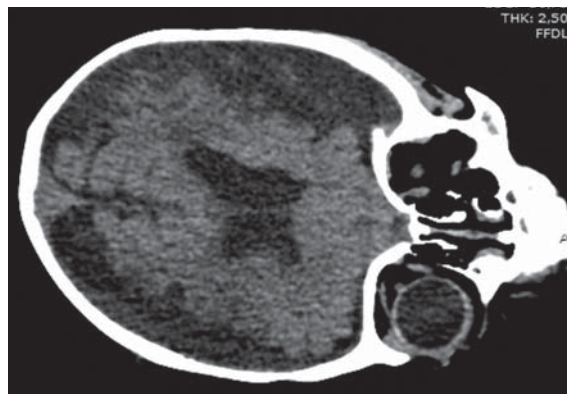


Рис. 3. КТ головного мозга. КТ-картина субдуральной гематомы (в подострой стадии) правой лобно-теменной области и субдуральной гигромы слева; уменьшения объема вещества головного мозга (вероятно, кистозно-глиозные изменения); расширения ликворных пространств



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Синдром Алажилля. Болезнь Мойя-Мойя.



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учитывая характер течения заболевания, проводилась дифференциальная диагностика между альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью, аутоиммунным гепатитом 1, 2 типа, болезнью Вильсона-Коновалова, болезнями накопления гликогена, нарушениями В-окисления жирных кислот, аминокислотопатиями и аминокислотуриями.

Получены результаты: уровень альфа-1-антитрипсина в пределах референсных значений 90,4 мг/мл (норма 90–120), печеночные аутоантитела — отрицательно, уровень церулоплазмينا 12,5 мг/дл (норма 17–54). По месту жительства проводилось секвенирование гена *ATP7B*, мутаций не выявлено — уровень церулоплазмينا обусловлен снижением белково-синтетической функции печени.

Получены результаты молекулярно-генетического исследования (поиска крупных делеций в гене *JAG1*) выявлена делеция экзонов 1–2 в гетерозиготном состоянии в гене *JAG1*. Таким образом, на основании совокупности данных анамнеза, наличия признаков хронического холестаза, особенностей черепно-лицевого скелета (широкое, запавшее переносье, диспластичные ушные раковины, нос с открытыми вперед ноздрями) и данных молекулярно-генетического обследования, ребенку установлен диагноз «Синдром Алажилля».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Для уменьшения срыгиваний ребенку была назначена прокинетическая терапия домперидоном.

С антифибротической и гепатопротекторной целью назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Учитывая данные анамнеза (3 эпизода острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу), длительность терапии низкомолекулярными гепаринами данные препараты были отменены с переходом на пероральный антикоагулянт (варфарин) с титрованием дозы. Стартовая доза препарата составила 0,2 мг/кг/сут с достижением целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) 2,0, а поддержание значения МНО из расчета препарата 0,1 мг/кг/сут с сохранением целевого значения МНО 2,0–2,5.

Важным являлся контроль МНО, уровня антитромбина III и протеина С в первую неделю терапии, а также настороженность по поводу «кумариновых некрозов кожи» — редкого, но тяжелого осложнения, при котором возникает некроз кожи и подкожной клетчатки из-за приобретенного дефицита протеина С после лечения антикоагулянтами, ингибирующими синтез витамина К.

На фоне проводимой терапии у ребенка была отмечена положительная динамика в виде уменьшения синдромов цитолиза и холестаза (табл. 2), купирования зуда. Частота и объем срыгиваний уменьшились.

Таблица 2. Динамика наиболее значимых биохимических и коагуляционных показателей крови на фоне терапии

Показатели	Результат, 0-й день	Результат, 7-й день	Результат, 14-й день	Должные значения
АЛТ, Ед/л	474,3	102,3	141,8	<40
АСТ, Ед/л	418,5	113,8	101,2	<42
ГГТ, Ед/л	68,8	47,8	46,3	3–30
ЛДГ, Ед/л	394	289	250	91–225
КФК, Ед/л	285	259	107	25–194
ПТВ, сек	18,2	16,1	15,6	12,3–14,9
ПТИ, %	61	74	79	70–120
МНО	1,31	1,17	1,13	0,86–1,22



ПРОГНОЗ

Синдром Алажилля — мультисистемное заболевание, требующее комплексного подхода как со стороны диагностики, так и со стороны лечения. Пациентам с синдромом Алажилля необходимо назначение специализированного питания с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов. В связи с повышенным риском развития фиброза/цирроза печени, с гепатопротекторной и антифибротической целью дети нуждаются в постоянном приеме урсодезоксихолевой кислоты. С поддерживающей целью рекомендуется прием жирорастворимых витаминов, микроэлементов. При наличии анатомических дефектов билиарного дерева с возможностью их хирургической коррекции, рекомендовано проведение корректирующей операции. При сильном зуде, портальной гипертензии, нарушении роста, переломах костей пациентам показана трансплантация печени. По данным литературы, примерно 21–31% пациентов с синдромом Алажилля нуждается в пересадке печени, а 70% пациентов требовалась пересадка печени в детском возрасте [11].

Потенциальный донор, даже при отсутствии явного заболевания со стороны печени, должен пройти генетическое обследование на поиск мутации *JAG1*. При выявлении мутации пересадка печени от данного донора невозможна [1].

Ребенок должен регулярно наблюдаться специалистами — детскими гастроэнтерологами, сосудистыми хирургами, неврологами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический пример демонстрирует редкое сочетание синдрома Алажилля с болезнью Мойя-Мойя. Первые признаки заболевания были достаточно классическими для данных патологий, а именно: в лабораторных исследованиях отмечались синдромы цитолиза и холестаза, нарушения свертываемости, на МРТ определялась характерная сеть коллатеральных сосудов. В последующем диагноз был подтвержден путем проведения молекулярно-генетического исследования поиска мутаций в гене *JAG1*.

Представленный клинический пример подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода в ранней верификации диагноза для начала специфической терапии, которая сможет помочь в лечении осложнений, возникших в результате холестаза. Пациентам требуется специализированное питание с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов [10].

Основой лечения синдрома Алажилля является специализированное питание с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов, препараты урсодезоксихолевой кислоты. В случае формирования цирроза, признаков портальной гипертензии рекомендовано проведение трансплантации печени. Представленный клинический пример демонстрирует хороший ответ на диетическую и лекарственную терапию. Разнообразие клинических проявлений и осложнений, подчеркивает важность регулярного медицинского наблюдения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание клинического случая демонстрирует важность комплексной оценки состояния детей с синдромом Алажилля и болезни Мойя-Мойя. Следует обращать особое внимание на то, что не всегда возможна четкая картина заболевания, зачастую у детей могут отсутствовать специфические печеночные поражения. Учитывая характер заболевания, необходима ранняя верификация диагноза с целью своевременного назначения специализированной диеты и специфической терапии, что улучшает прогноз выживаемости пациентов и существенно повышает качество жизни.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания: 03.02.2020 г.).



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):169–73.
2. Mitchell Ellen, MD, Gilbert Melissa, PhD, Loomes Kathleen M., MD. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018;22:625–641.
3. Guegan K, Stals K, Day M, Turnpenny P, Ellard S. *JAG1* mutations are found in approximately one third of patients presenting with only one or two clinical features of Alagille syndrome. *Clinical genetics.* 2012 Jul;82(1):33–40.
4. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001;49(3):431–435. doi: 10.1136/gut.49.3.431
5. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):251–257. doi: 10.1038/ejhg.2011.181
6. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr.* 2011;170(3):279–284. doi: 10.1007/s00431-010-1363-8
7. Hofmann JJ, Briot A, Enciso J, Zovein AC, Ren S, Zhang ZW et al. Endothelial deletion of murine Jag1 leads to valve calcification and congenital heart defects associated with Alagille syndrome. *Development.* 2012;139(23):4449–4460. doi: 10.1242/dev.084871
8. Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, Emerick KE, Conversano T, Spinner NB et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet.* 2002;112(2):163–170. doi: 10.1002/ajmg.10579
9. Cho HL, Kim JS, Paeng SS, Lee SH Butterfly vertebra with lumbar intervertebral disc herniation. *J Neurosurg Spine.* 2011;15(5):567–570. doi: 10.3171/2011.6.SPINE1178
10. Буркова К.И., Ажермачева М.Н., Алифирова В.М., Алексеева Л.Н., Заутнер Н.А., Плотников Д.М., Пугаченко Н.В., & Валикова Т.А. Болезнь Мойя-Мойя (клиническое наблюдение) // Неврологический журнал. 2014. 19 (5), 38–42.
11. Kamath BM, Wen Y, Goodrich N, et al. Characteristics and outcomes of pediatric cholestasis in alagille syndrome in the modern era: results of a multi-centre prospective observational study [abstract]. *Hepatology.* 2017;66(1):60A.

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА АДНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ 2

Е.И. Алексеева, А.В. Мамутова, Т.М. Дворяковская, К.В. Савостьянов,
А.А. Пушкин, И.С. Жанин

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром дефицита аденозиндезаминазы 2 (deficiency of adenosine deaminase 2 — DADA2) — моногенное аутовоспалительное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *ADA2* (альтернативное название *CECR1*) с аутосомно-рецессивным механизмом наследования. Для DADA2 характерно многообразие клинических симптомов, среди которых чаще всего встречаются васкулопатии, иммунодефицитные состояния и костномозговая недостаточность. Развитие геморрагических и ишемических инсультов в раннем возрасте — грозное жизнеугрожающее проявление DADA2 [1–3]. Данный синдром в мировой литературе впервые описан в 2014 году двумя независимыми группами [3, 4]. На начало 2022 года в мире описано около 400 случаев DADA2 [1].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 по 2022 г. в ревматологическом отделении пролечено 8 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом DADA2. Мы представим семейный случай синдрома дефицита аденозиндезаминазы 2 с описанием нового, ранее не описанного патогенного варианта в гене *ADA2*.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТАХ

Две сестры А. и Р. 2016 и 2013 г.р., армянки. Брак не близкородственный. Отец и мать клинически здоровы.

У матери было три беременности. От 1-й беременности — дочь 2013 г.р. (старшая сестра Р.), вес при рождении 3750 г, длина 57 см. Роды в срок. Росла и развивалась в соответствии с возрастом.

2-я беременность окончилась самопроизвольным абортom на 3–4 неделе гестации в 2015 г. Во время беременности мать перенесла гайморит, получала антибактериальное лечение, неоднократно выполнялись рентгенологические исследования.

От 3-й беременности — дочь 2016 г.р. (младшая сестра А.). Беременность протекала с угрозой прерывания на 3–4 неделе, на фоне острой респираторной инфекции на 3–4 месяце, бактериального вагиноза на 6–7 месяцах с применением антибактериальной терапии. На протяжении всей беременности отмечалась железодефицитная анемия. Роды вторые, в 39 недель. Девочка родилась с массой 3900 г, длиной 52 см. До 6 месяцев росла и развивалась в соответствии с возрастом.

ИСТОРИЯ МЛАДШЕЙ СЕСТРЫ А.

В мае 2017 г. в возрасте 6 месяцев заболела младшая сестра А. Болезнь характеризовалась рецидивирующими эпизодами фебрильной лихорадки, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией шейных и затылочных лимфоузлов. Обследована по месту жительства. Выявлены изменения в анализах крови в виде анемии до 68 г/л (норма 110–140 г/л), лейкоцитоза $26,8 \times 10^9$ /л⁹ (норма $6–15 \times 10^9$ /л), повышения уровня ферритина до 1455 нг/мл (норма 15–80 нг/мл), повышения островоспалительных маркеров крови — С-реактивный белок до 219 мг/л (норма до 5 мг/л), СОЭ (скорость оседания эритроцитов) до 62 мм/ч (норма до 20 мм/ч). Курсы антибактериальной терапии, внутривенного иммуноглобулина положительного эффекта не дали. Данных об инфекционных заболеваниях не обнаружено. Исключены воспалительные заболевания кишечника. Проведены пункция костного мозга и магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства — исключены гемобластоз, объемные образования. Ребенку был установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом» и назначена терапия преднизолоном в дозе 4 мг/кг/сут с временным положительным эффектом, однако в последующем лихорадка возобновилась, сохранялись лабораторные изменения, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Ввиду неэффективности глюкокортикоиды были постепенно отменены.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ СЕСТРЫ А.

С целью подбора терапии девочка поступила в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в сентябре 2019 г. Ребенку повторно дважды проведены пункции костного мозга, МРТ всего тела — были исключены лимфоопролиферативные заболевания. Исследование иммунофенотипа лимфоцитов данных за иммунодефицит не обнаружило. В 2017 году проведено молекулярно-генетическое исследование на аутовоспалительные заболевания. Методом массового параллельного секвенирования (next generation sequencing — NGS) были исследованы таргетные области генов *NLRP3*, *NLRC4*, *IL1RN*, *TRNT1*, *TMEM173*, *PSMB8*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *LACC1*, *MEFV*, *NOD2*, *LPIN2*, *NLRP12*, *ADA2* (панель IRN_06266282001). По результатам исследования в экзоне 7 гена *ADA2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.1078A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.T360A*. Нуклеотидный вариант описан в международной базе данных HGMD professional [5]. В базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) мутации в этом гене описаны у больных узелковым полиартритом с васкулопатией (OMIM 615688), наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. В экзоне 6 гена *NLRC4* выявлен нуклеотидный вариант *c.2357G>T* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.G786V*. По данным компьютерного анализа (Alamut Visual, версия 2.8.1), патогенность выявленного варианта неизвестна.

Учитывая полученные результаты исследований, клинические и лабораторные изменения и отсутствие других выявленных патогенных вариантов, ребенку установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом. Синдром активации макрофагов».

Учитывая аутоагрессивный характер заболевания, его рецидивирующее течение, неэффективность терапии глюкокортикоидами, в октябре 2017 года девочке инициирована терапия блокатором интерлейкина-6 тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг/введение 1 раз в 2 недели. На фоне лечения тоцилизумабом лихорадка, гепатоспленомегалия и лимфаденопатия купировались, нормализовались показатели ферритина, уровни форменных

элементов и островоспалительных маркеров крови. Спустя 1 год терапии, учитывая отсутствие рецидивов, интервалы между введениями тоцилизумаба увеличены до трёх недель. Состояние сохранялось стабильным до января 2019 года, когда у девочки на коже периодически стало отмечаться неяркое сетчатое ливедо (рис. 1).

Известно, что в это же время у старшей сестры появились сетчатое ливедо на коже (рис. 2, 3) и артралгии, в анализах крови обнаружено повышение островоспалительных маркеров крови. У старшей также выявлены нуклеотидные варианты *c.1078A>G* в гетерозиготном состоянии в гене *ADA2* и *c.2357G>T* в гене *NLRCA*.

Учитывая семейный характер заболевания, новые проявления в виде ливедо-васкулита, а также наличие у обеих сестер нуклеотидного варианта *c.1078A>G* в гене *ADA2*, состояние расценено как течение системного васкулита в рамках синдрома дефицита аденозиндезаминазы 2.

В марте 2019 года во время госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг/введение № 3, проведен курс внутривенного иммуноглобулина нормального человеческого в дозе 2 г/кг/курс — с кратковременным положительным эффектом в виде исчезновения ливедо. Однако, спустя 3 дня на коже вновь было отмечено выраженное ливедо, в связи с чем инициирована терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, циклоспорином в дозе 4 мг/кг/сут и сокращены интервалы между введениями тоцилизумаба до 1 раза в 2 недели — с положительным эффектом, кожные проявления купировались. На тот момент, учитывая положительную динамику, принято решение воздержаться от смены генно-инженерного биологического препарата. После выписки по месту жительства девочка циклоспорин не получала. Также очередная инфузия тоцилизумаба не была проведена в декретированные сроки, препарат был введен позже на 2 недели.



Рис. 1. Сетчатое ливедо у младшей сестры А.



Рис. 2. Сетчатое ливедо на руке у старшей сестры Р.



Рис. 3. Сетчатое ливедо на ногах у старшей сестры Р.

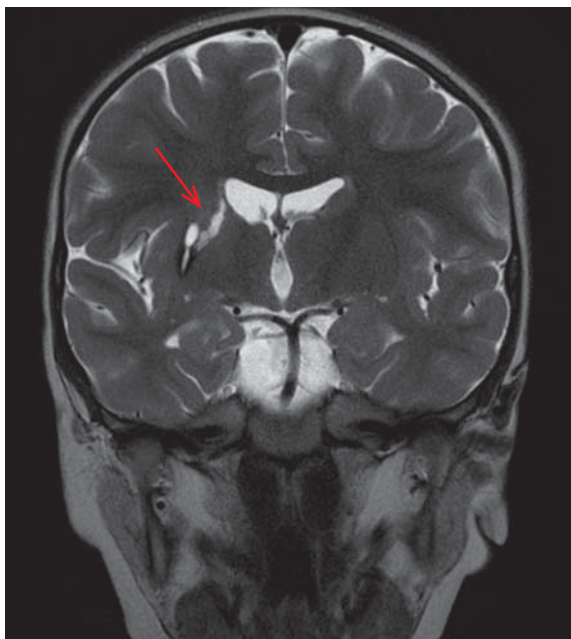


Рис. 4. МР картина кистозно-глиозных изменений подкорковых структур справа, как следствие острого мозгового нарушения кровообращения в бассейне средней мозговой артерии

ного мозга: МР картина кистозно-глиозных изменений подкорковых структур справа, как следствие острого мозгового нарушения кровообращения в бассейне средней мозговой артерии (рис. 4).

В течение полугода у девочки полностью купировались проявления левостороннего гемипареза. Состояние ребенка сохранялось стабильным, проявления ливедо отмечались кратковременно на фоне эмоциональных реакций или при смене температуры окружающей среды. Учитывая стабильное состояние, доза преднизолона постепенно снижена до 7,5 мг/сут (0,4 мг/кг/сут), терапия этанерцептом и микофеноловой кислотой продолжена в прежних дозах. До настоящего времени состояние ребенка сохраняется стабильным, обострений основного заболевания не было.

ИСТОРИЯ СТАРШЕЙ СЕСТРЫ Р.

Со слов мамы, у старшей сестры в начале 2019 г. на коже стало отмечаться сетчатое ливедо. Из анамнеза стало известно, что с весны 2018 г. периодически отмечались боли и отек в правом лучезапястном суставе. Девочка была обследована в г. Санкт-Петербурге. В анализах крови выявлена анемия 97 г/л (норма 115–140 г/л), СОЭ 50 мм/ч (норма до 20 мм/ч), С-реактивный белок 54,8 мг/л (норма до 5 мг/л). Биопсия кожи от 06 февраля 2019 г.: морфологическая картина соответствует ливедо-ангииту. В марте 2019 г. госпитализированы в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России совместно с младшей сестрой. Учитывая семейный характер и клинические проявления заболевания, наличие патогенного варианта *c.1078A>G* в гетерозиготном состоянии в гене *ADA2*, состояние расценено как течение системного васкулита в рамках DADA2. Диагноз: «Синдром дефицита аденозиндезаминазы 2».

Со слов мамы, 20 мая 2019 г. у ребенка появились вялость, снижение мышечной силы в левой руке, асимметрия лица, в связи с чем девочка была экстренно госпитализирована в областную детскую клиническую больницу. Выявлен левосторонний гемипарез. КТ головного мозга с ангиографией показала острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием внутрижелудочковой гематомы справа в бассейне средней мозговой артерии. В связи со сниженным уровнем фибриногена проводились инфузии свежемороженой плазмы в дозе 10 мг/кг/введение. Переведена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Проведена коррекция терапии: тоцилизумаб отменен, назначен этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/введение 1 раз в неделю, в терапию добавлена микофеноловая кислота в дозе 900 мг/м²/сут, продолжено лечение преднизолоном перорально в дозе 15 мг в сутки (1 мг/кг/сут). Проведены реабилитационные мероприятия — лечебная физкультура. МРТ голов-



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ БОЛЕЗНИ СЕСТРЫ Р.

Пациентке была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг/введение № 3 с последующим переходом на прием преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут перорально, проведен курс внутривенного иммуноглобулина нормального человеческого в дозе 2 г/кг/курс, а также инициирована терапия ингибитором фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в неделю. Под контролем в динамике нормализовались уровни островоспалительных маркеров крови и гемоглобина, купировались проявления ливедо-васкулита, артралгий более не отмечалось. До настоящего времени состояние девочки сохраняется стабильным на фоне подобранной терапии.



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В мае 2021 года у обеих сестер подтверждено снижение активности аденозиндезаминазы-2 в сухих пятнах плазмы крови при исследовании в Duke University Medical Center. У старшей сестры Р. — 8,8 мЕд/г белка, у младшей сестры А. — 5,0 мЕд/г белка, при известных данных, что у пациентов с DADA2 активность аденозиндезаминазы-2 в сухих пятнах плазмы крови составляет $4,7 \pm 4,8$ мЕд/г белка.

В феврале 2022 года был произведен повторный биоинформатический анализ данных секвенирования с использованием дополнительных программных модулей, который позволил выявить второй, ранее не описанный нуклеотидный вариант *c.543-10delT* в гене *ADA2* и расценить его, как вероятно патогенный. Этот нуклеотидный вариант был обнаружен у обеих девочек. Семейный сегрегационный анализ позволил установить, что нуклеотидный вариант *c.543-10delT* был унаследован от отца, тогда как вариант *c.1078A>G* был выявлен у матери.

Полученные результаты исследования позволили установить сестрам окончательный диагноз: «Синдром дефицита аденозидезаминазы 2 (патогенные варианты *c.1078A>G* и *c.543-10delT* в компаунд-гетерозиготном состоянии гене *ADA2*)».



ПРОГНОЗ

На настоящий момент терапия ингибиторами ФНО α является оптимальной для людей с DADA2 и должна быть пожизненной, так как это лечение позволяет предотвратить развитие инсультов у таких пациентов [6]. Учитывая положительный эффект проводимой терапии этанерцептом у пациенток, прогноз является благоприятным. Существуют риски развития вторичной неэффективности выбранного ингибитора ФНО α , что может потребовать переключения на другой препарат из этой же группы [1]. При планировании беременности обеим пациенткам в будущем рекомендована консультация генетика с определением мутаций в гене *ADA2* у партнера [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

Изначально у сестер обнаружен только один патогенный вариант *c.1078A>G*, в гене *ADA2*, который неоднократно был описан у пациентов с васкулитами при DADA2 [8, 9].

Чаще всего этот вариант встречался у пациентов с итальянским происхождением. Известно, что все ближайшие родственники в описанной нами семье армяне [10].

Важно отметить, что симптомы DADA2 отмечались у небольшого числа пациентов среди носителей гетерозиготных мутаций в гене *ADA2* с активностью аденозиндезаминазы-2 в плазме крови в диапазоне 55.3 ± 22 («диапазон носителей») [7, 10]. В настоящий момент нет четких объяснений тому, почему у некоторых носителей гена *ADA2* есть проявления заболевания или почему у сиблингов с одинаковыми мутациями, как в представленном случае, разные фенотипы заболевания. Возможно, играет роль эффект дозы гена, когда экспрессия белка зависит от числа копий [11].

Течение болезни младшей сестры было тяжелее, чем у старшей. Ход болезни младшей сестры можно разделить на два периода. Заболела очень рано — в 6 месяцев. В первом периоде основными проявлениями болезни были лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, повышение островоспалительных маркеров крови, анемия, развитие синдрома активации макрофагов. Терапия тоцилизумабом была эффективна в течение 1 года и 3 месяцев. Далее наступил второй период болезни с новыми проявлениями: сетчатое ливедо, инсульт. Изменения проявлений болезни потребовали изменения лечения: назначения глюкокортикоидов, микофеноловой кислоты, внутривенного иммуноглобулина человеческого и этанерцепта.

Старшая сестра Р. заболела в возрасте 5,5 лет, и ее вариант заболевания включал сетчатое ливедо, артралгии и повышение островоспалительных маркеров крови, что больше схоже с фенотипом второго периода заболевания у младшей сестры А. Назначенная терапия глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином нормальным человеческим, этанерцептом купировала все симптомы.

Учитывая наличие у обеих сестер ливедо и развитие инсульта у младшей, изначально пациентки рассматривались как редкие пациенты, у которых отмечаются клинические проявления заболевания при наличии одной гетерозиготной мутации. При появлении возможности сестрам проведено исследование активности аденозиндезаминазы-2 в сухих пятнах плазмы крови, и у обеих сестер результаты соответствовали результатам пациентов с DADA2, а не находились в «диапазоне носителей». В связи с этим продолжены молекулярно-генетические исследования, и в первую очередь был проведен поиск делеций и дупликаций участков хромосом в пределах гена *ADA2*. Делеций и дупликаций выявлено не было. Спустя 5 лет после проведения исследования методом NGS, данные были пересмотрены с использованием нового биоинформатического алгоритма, который позволил выявить второй причинный вариант *c.543-10delT* в гене *ADA2*, который впервые описан в данной статье.

В настоящий момент на основе описанных случаев по всему миру создано дерево принятия решений по генетической диагностике DADA2: при наличии у пациента лихорадки 38°C и более, повышения С-реактивного белка 50 мг/л и более, кожных проявлений в виде ливедо-васкулита, узелкового периартритрита, узловой эритемы, некрозов конечностей, а при вовлечении центральной и периферической нервной системы, наличии параличей, возникновении геморрагических и ишемических поражений нервной системы рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования с целью поиска патогенных вариантов в гене *ADA2*. В случае выявления биаллельных патогенных вариантов устанавливается диагноз DADA2 и рекомендуется обследование родственников первой линии родства. В случае выявления только одного варианта в гетерозиготном состоянии, гетерозиготной мутации или отсутствии таковых, рекомендовано исследование ферментативной активности аденозиндезаминазы-2 и поиск делеций и дупликаций в гене *ADA2* [7, 12].

Исследование функциональной активности аденозиндезаминазы-2 дополняет генетическое исследование и важно при невозможности провести генетическое исследование

или при несоответствии результатов молекулярно-генетического исследования и клинических данных. Уровень активности аденозиндезаминазы-2 может быть связан с вариантом проявления заболевания: обнаружено, что при уровнях ближе к полному отсутствию у пациентов чаще всего обнаруживаются иммунодефицит и костномозговая недостаточность, увеличение активности коррелирует с проявлениями заболевания в виде васкулопатий и мультивоспаления [13].

Важно отметить, что обе пациентки в представленном случае также имеют в своем геноме нуклеотидный вариант *c.2357G>T* в гетерозиготном состоянии в гене *NLRC4*. В соответствии с российским «Руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека», выявленный нуклеотидный вариант следует расценивать, как вариант с неопределенной клинической значимостью, который, тем не менее, может иметь отношение к фенотипу пациента в случае получения дополнительных подтверждающих данных [14]. В литературе описан один случай пациента с синдромом предполагаемого гистоплазмоза глаз с вариантом *c.2357G>T* в гене *NLRC4* [15]. В представленном нами семейном случае не выявлено поражения глаз. Однако нельзя полностью исключать, что сочетание нуклеотидных вариантов в разных генах могло повлиять на клинические симптомы у сестер.

Аденозиндезаминаза-2 является ключевым ферментом пуринового обмена, который конвертирует аденозин в инозин. При нарушении функции аденозиндезаминазы-2 и накоплении в организме аденозина запускается процесс нетоза, когда нейтрофилы во время своей гибели высвобождают внеклеточные ловушки для патогенов. Нетоз активизирует макрофаги, которые начинают активно синтезировать фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6 [16, 17]. В других исследованиях показано, что при накоплении внеклеточного аденозина активно продуцируется интерферон 1 типа [18]. Также *ADA2* является фактором роста эндотелиальных клеток и лейкоцитов [19]. *ADA2* модулирует поляризацию макрофагов, и при его дефиците моноциты дифференцируются в провоспалительные макрофаги M1-фенотипа, а противовоспалительных макрофагов M2-фенотипа становится меньше [1, 11]. В настоящий момент патогенез заболевания до конца не изучен. Известно, что дефицит *ADA2* запускает неконтролируемый синтез провоспалительных цитокинов, что объясняет использование в терапии разных генно-инженерных биологических препаратов для лечения пациентов с DADA2: ифликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, тоцилизумаб, ритуксимаб, анакинра, канакинубам [20]. Глюкокортикоиды и такие иммунодепрессанты, как циклофосфамид, циклоспорин, азатиоприн, микофеноловая кислота, колхицин, такролимус, метотрексат активно применяются для лечения пациентов с DADA2, однако их действие краткосрочно или недостаточно [11]. С каждым годом появляется всё больше данных о жизнеспасющем эффекте ингибиторов ФНОα у пациентов с DADA2 — предупреждении ишемических и геморрагических поражений центральной нервной системы [6].

На момент выбора генно-инженерного препарата у пациенток в представленном случае еще не была настолько очевидна связь между терапией ингибиторами ФНОα и их превентивным эффектом в отношении инсультов. И, учитывая стабильное состояние на фоне терапии тоцилизумабом 1 раз в 2 недели, младшая сестра А. продолжала получать его до развития инсульта, после чего проведено переключение на препарат с другим механизмом действия — этанерцепт. Тоцилизумаб ранее использовался у пациентов с DADA2, однако с накоплением опыта стало ясно, что он обеспечивает контроль над воспалительным процессом, однако не предотвращает развитие инсультов [20–22].

Пациенты с васкулитом в рамках DADA2 хорошо отвечают на терапию ингибиторами ФНОα. Однако эти ингибиторы практически не влияют на такие проявления болезни, как иммунодефицит и костномозговая недостаточность [6, 13, 20]. В таких случаях ради-

кальной терапией, позволяющей полностью вылечить пациента, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Такой вариант лечения обоснован тем, что ADA2 вырабатывается моноцитами и макрофагами [23, 24].

В настоящий момент активно ведутся работы по изучению генной терапии DADA2, когда непосредственно восстанавливается работа «поврежденного» гена [25], а также исследуются варианты фермент-замещающей терапии для восполнения аденозиндезаминазы-2 и её активности [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые описан семейный случай DADA2, обусловленный нуклеотидными вариантами в гене ADA2, один из которых, *c.543-10delT*, не был описан ранее. Проведенный в нашем случае диагностический поиск с применением различных методов молекулярно-генетического анализа доказывает важность углубленного изучения сложных и нестандартных клинических случаев. За 8 лет с первого описания DADA2 произошел колоссальный прогресс в понимании патофизиологии болезни, однако остается много вопросов. Дальнейшее изучение патогенеза болезни, описание новых мутаций и вариантов течения заболевания обеспечат лучшие возможности в лечении пациентов с DADA2.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee PY, Aksentijevich I, Zhou Mechanisms of vascular inflammation in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *Seminars in Immunopathology*. 2022; Qing. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00918-8>
2. Kasap Cuceoglu M, Sener S, Batu ED, et al. Systematic review of childhood-onset polyarteritis nodosa and DADA2. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.04.009>
3. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2. *New England Journal of Medicine*. 2014. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1307361>
4. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *New England Journal of Medicine*. 2014. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1307362>
5. Caorsi R, Penco F, Grossi A, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; 76:1648–1656
6. Deutch NT, Yang D, Lee PY, et al. TNF inhibition in vasculitis management in adenosine deaminase 2 deficiency (DADA2). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.030>
7. Aksentijevich I, Sampaio Moura N, Barron K. Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *GeneReviews*[®] [Internet] 2019.
8. Jee H, Huang Z, Baxter S, et al. Comprehensive analysis of ADA2 genetic variants and estimation of carrier frequency driven by a function-based approach. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.034>
9. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38:569–578.
10. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Clinical Immunology*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0525-8>
11. Pinto B, Deo P, Sharma S, Syal A, Sharma A Expanding spectrum of DADA2: a review of phenotypes, genetics, pathogenesis and treatment. *Clinical Rheumatology*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05711-w>

12. Rama M, Duflos C, Melki I, et al. A decision tree for the genetic diagnosis of deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): A French reference centres experience. *European Journal of Human Genetics*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0130-6>
13. Lee PY, Kellner ES, Huang Y, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.908>
14. Рыжкова ОП, Кардымон ОЛ, Прохорчук ЕБ, и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Nauchno-prakticheskii zhurnal «Medicinskaia genetika»*. 2020. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
15. Li AS, Velez G, Darbro B, et al. Whole-Exome Sequencing of Patients with Posterior Segment Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2021; 221:246–259.
16. Michailidou D, Mustelin T, Lood C. Role of Neutrophils in Systemic Vasculitides. *Frontiers in Immunology*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.619705>
17. Papayannopoulos V (2018) Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
18. Dhanwani R, Takahashi M, Mathews IT, et al. Cellular sensing of extracellular purine nucleosides triggers an innate IFN- β response. *Science Advances*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba3688>
19. Zavialov A V, Engström Å. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. *Biochemical Journal*. 2005. Available from: <https://doi.org/10.1042/BJ20050683>
20. Conticini E, Sota J, Falsetti P, Lamberti A, Miracco C, Guarnieri A, Frediani B, Cantarini L. Biologic drugs in the treatment of polyarteritis nodosa and deficit of adenosine deaminase 2: A narrative review. *Autoimmunity Reviews*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102784>
21. Nihira H, Nakagawa K, Izawa K, et al. Fever of unknown origin with rashes in early infancy is indicative of adenosine deaminase type 2 deficiency. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1324912>
22. van Nieuwenhove E, Humblet-Baron S, van Eyck L, de Somer L, Dooley J, Tousseyn T, Hershfield M, Liston A, Wouters C. ADA2 deficiency mimicking idiopathic multicentric castleman disease. *Pediatrics*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2266>
23. Hashem H, Kumar AR, Babor F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2 *Key Points*. 2017. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07>
24. Hashem H, Buccioli G, Ozen S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Cures Adenosine Deaminase 2 Deficiency: Report on 30 Patients. *Journal of Clinical Immunology*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01098-0>
25. Zoccolillo M, Brigida I, Barzaghi F, et al. Lentiviral correction of enzymatic activity restrains macrophage inflammation in adenosine deaminase 2 deficiency. *Blood Advances*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003811>
26. Wang L, Londono LM, Cowell J, et al. Targeting adenosine with adenosine deaminase 2 to inhibit growth of solid tumors. *Cancer Research*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0340>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

О.И. Симонова, Ю.В. Горинова

ОБОСНОВАНИЕ

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики). Наиболее часто проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, в 40–50% случаев сопровождается зеркальным расположением внутренних органов или гетеротаксией [1].

Синонимы: синдром Картагенера (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта-Картагенера), синдром неподвижных ресничек (immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (the motile ciliopathy) [2]. Заболевание отличается генетической гетерогенностью. Тип наследования: чаще аутосомно-рецессивный, однако, описаны и более редкие X-сцепленные формы заболевания [1–3].

Наиболее часто заболевание обусловлено отсутствием или дефектами строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков. Могут обнаруживаться дефекты радиальных спиц и микротрубочек (в том числе, их транспозиция), а также есть случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых больных имеются сочетания нескольких дефектов [1, 3]. Поэтому клинические проявления синдрома многообразны.

В организме человека реснички и жгутики присутствуют во многих органах и системах. Это и мерцательный эпителий респираторного тракта, и клетки Кортиева органа уха, и жгутики сперматозоидов, и реснитчатые клетки эпендимы желудочков головного мозга, фоторецепторы сетчатки глаза, клетки, выстилающие желчевыводящие пути, клетки почечных канальцев, клетки, выстилающие фаллопиевы трубы.

Полная неподвижность или неадекватная активность ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта приводит к нарушению нормальной очищающей функции дыхательной системы, мокрота/секрет застаивается, а затем инфицируется различной микрофлорой. Формируются рецидивирующие респираторные инфекции, а впоследствии — хронический бронхит, хронический риносинусит, назальный полипоз. Из-за постоянного воспаления слуховой трубы — нередко и хронический средний отит со снижением слуха [1, 2].

Частота встречаемости ПЦД от 1 на 2265 до 1 на 40 000 населения [2]. Среди пациентов с бронхоэктазами — 13%, среди больных с обратным расположением внутренних органов — 25% [2].

Причиной цилиарной дискинезии являются мутации в 12-ти различных генах (*DNAI1*, *DNAH5*, *NME8*, *DNAH11*, *DNAI2*, *DNAAF2*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *DNAAF1*, *CCDC39*, *CCDC40* и *DNALI1*).

- Наиболее часто синдром Картагенера вызывается мутациями в генах *DNAI1* (2–9%) и *DNAH5* (15–20%). Ген *DNAI1* — динеинпромежуточной цепи 1 (Dyneinintermediatechain1) — расположен на хромосоме 9 в регионе 9p13.3. Содержит 20 экзонов [3].
- Анализ одного гена *DNAI1* дает менее 10% шансов на то, что можно выявить мутацию.

Данное клиническое наблюдение уникально тем, что в одной семье ПЦД диагностирована сразу у всех 4 сибсов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка, 2004 года рождения (родилась в республике Ингушетия, г. Назрань).

Впервые поступила на обследование в пульмонологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) в 2007 году в возрасте 3 лет.

Основные жалобы при поступлении были на длительный влажный кашель, повторные пневмонии, заложенность носа, частые отиты.

Анамнез болезни: с рождения отмечается одышка в покое, затрудненное носовое дыхание, обильное вязкое отделяемое из носа и ротоглотки. На 4 сутки после рождения диагностирована пневмония (стационарное лечение по месту жительства).

В 1 год жизни — левосторонняя пневмония. Затем отмечались частые бронхиты, требующие обязательного применения антибактериальной терапии. По совокупности жалоб и клинической картины болезни был заподозрен муковисцидоз, пациентка была направлена в Центр для дальнейшего обследования.

Анамнез жизни: от первой беременности, без особенностей, роды в срок, самостоятельные.

Масса при рождении 3560 г, длина 54 см. Прививки по индивидуальному календарю. Туберкулезный и аллергоанамнез не отягощены.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОТДЕЛЕНИЕ В 2007 г.)

Физическое развитие снижено, дисгармонично. Затрудненное носовое дыхание. Одышка в покое, усиливается при физической нагрузке. SatO_2 — 98%. В легких выслушивались множественные разнокалиберные влажные хрипы (рис. 1, 2).

В отделении проведено обследование, исключившее муковисцидоз: потовый тест на аппарате «Нанодакт» — 23 ммоль/л (отрицательный результат, норма <30 ммоль/л).

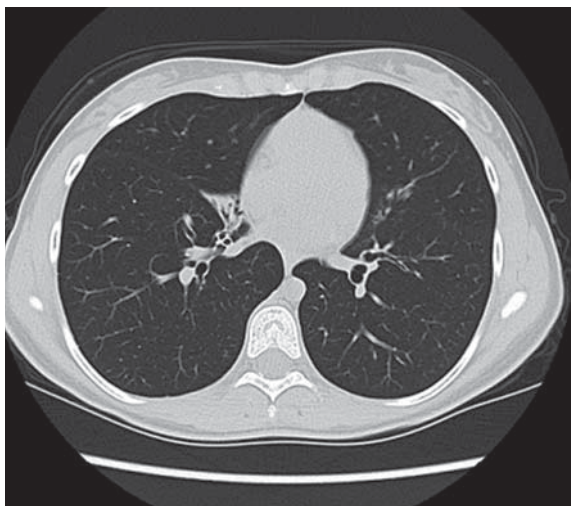


Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Фиброателектаз средней доли правого легкого с бронхоэктазами, локальный пневмофиброз С-7 правого легкого

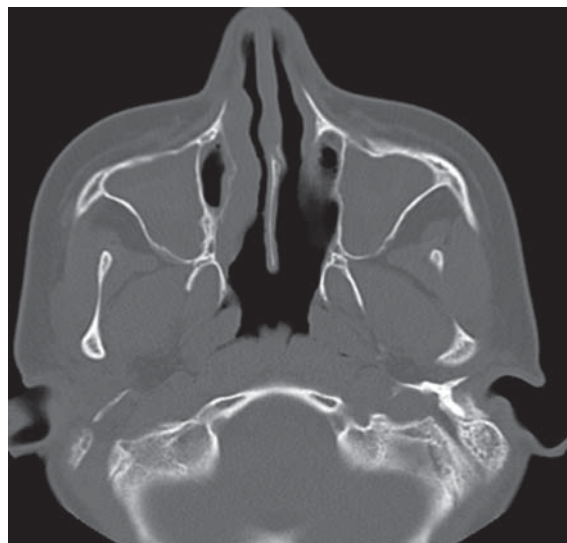


Рис. 2. КТ придаточных пазух носа. Хронический двусторонний верхнечелюстной риносинусит

По данным иммунологического обследования было исключено иммунодефицитное состояние.

Трахеобронхоскопия: двусторонний гнойный эндобронхит. При биопсии эпителия слизистой движения цилий не зарегистрировано.

Посев промывных вод бронхов на флору выявил рост штаммов гемофильной палочки (*H. Influenzae*).



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

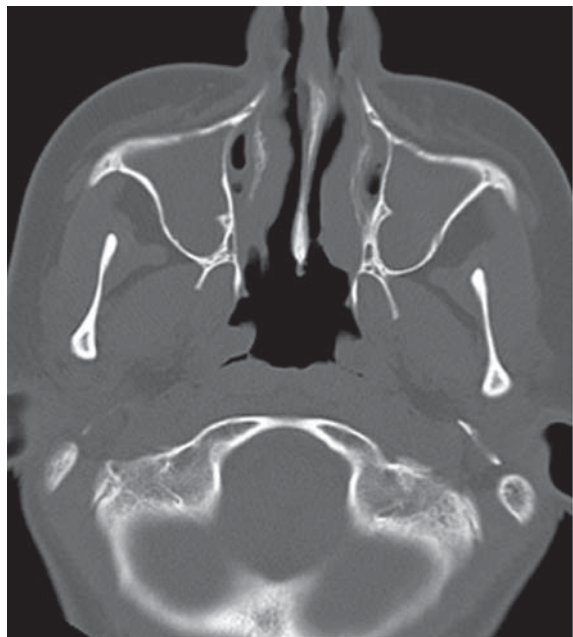


Рис. 3. КТ придаточных пазух носа.
Верхнечелюстные пазухи субтотально
заполнены неоднородным
мягкотканым субстратом

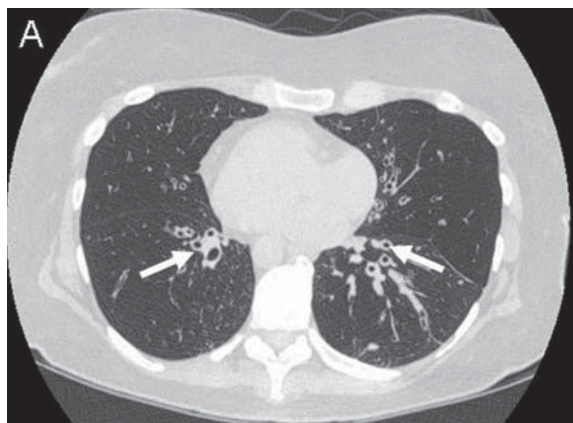


Рис. 4. КТ органов грудной клетки.
Двусторонние бронхоэктазы. Локальные
фиброзные изменения легочной ткани
в S7 правого легкого и S4,8 левого легкого

С учетом данных обследования был выставлен диагноз: «Врожденный порок развития бронхов: синдром первичной цилиарной дискинезии. Хронический бронхит. Хронический риносинусит. Фиброателектаз средней доли правого легкого с бронхоэктазами, локальный пневмофиброз С-7 правого легкого. Хронический двусторонний средний отит».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Ребенок ежегодно наблюдается в пульмонологическом отделении. В 12 лет выявлена левосторонняя кондуктивная тугоухость I степени. С учетом жалоб на повторные экссудативные отиты выполнено бинауральное шунтирование (в возрасте 8 лет).

В настоящее время пациентке 17,5 лет. Физическое развитие низкое, дисгармоничное. Рост стоя 152 см (3–10 перцентиль). Вес 45 кг (ниже 3 перцентилья). Флоуметрия: ОФВ₁ — 76%, ФЖЕЛ — 77% (при норме показателей 80% и выше).

Представлены лучевые методы обследования (врач Кустова О.В.) (рис. 3, 4).

Болезнь характеризуется частыми (до 10 эпизодов за год) обострениями бронхолегочного процесса. С момента постановки диагноза постоянно получает ингаляции 3%-ным гипертоническим раствором в дозе 2 мл 2 раза в сутки, иногда с добавлением ингаляций дорназы альфа 2,5 мл в сутки через небулайзер (1 ампула). Курсами проводится антибактериальная терапия широкого спектра действия (амоксциллин 90 мг/кг веса).

С 10 лет в посевах мокроты определялся рост штаммов *Ps. aeruginosa*, в связи с чем проводились курсы ингаляций раствором колестиметата натрия в дозе 1 мл 2 раза в сутки через небулайзер. Терапия дала положительный эффект, в настоящее время в посевах мокроты роста штаммов синегнойной палочки не выявляется.

Пациентка привержена назначенной терапии. Регулярно проводится кинезитерапия, дыхательная гимнастика, курсами — массаж грудной клетки. Родители ведут дневник болезни с указанием эпизодов обострения и коррекцией терапии в случае ухудшения состояния.



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз выставлен в возрасте 3 лет: «Врожденный порок развития бронхов: синдром первичной цилиарной дискинезии. Хронический бронхит. Двусторонние бронхоэктазы. Локальные фиброзные изменения лёгочной ткани в S7 правого легкого и S4,8 левого легкого. Хронический риносинусит. Хронический двусторонний средний отит».

Генетическое обследование. Были исследованы таргетные области экзома человека (панель IRN 06266380001). В экзоне 69 гена *HYDIN* (OMIM 610812) выявлена мутация *c.11712del* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.Q3905Rfs*5*. Мутация ранее не описана. В экзоне 16 гена *HYDIN* (OMIM 610812) выявлена нуклеотидная замена *c.2170A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.N724D*. В экзоне 40 гена *HYDIN* (OMIM 610812) выявлена нуклеотидная замена *c.6259C>T* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.R2087C*. В экзоне 44 гена *HYDIN* (OMIM 610812) выявлена мутация *c.6892C>G* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.R2298G*. В экзоне 71 гена *HYDIN* (OMIM 610812) выявлена нуклеотидная замена *c.12013A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.T4005A*. По данным компьютерного анализа (Alamut Visual, версия 2.10) данные нуклеотидные замены могут являться патогенными. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *HYDIN* описаны у пациентов с ПЦД (OMIM 608647), наследуемой по аутосомно-рецессивному типу.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2



О ПАЦИЕНТЕ

Младшая сестра, 2006 года рождения (родилась в республике Ингушетия, г. Назрань). Впервые поступила на обследование в пульмонологическое отделение Центра в 2007 году в возрасте 1 года.

Основные жалобы при поступлении на длительный влажный кашель, повторные пневмонии, заложенность носа, частые отиты.

Анамнез болезни: с рождения отмечается одышка в покое, затрудненное носовое дыхание, обильное вязкое отделяемое из ротоглотки. По данным обзорной рентгенограммы — двусторонняя пневмония. Заподозрен муковисцидоз. По месту жительства выполнен потовый тест (по методу Гибсона–Кука): 40 ммоль/л (норма — до 30 ммоль/л, пограничные значения 30–59 ммоль/л, положительный результат — 60 ммоль/л и выше).

Анамнез жизни: от второй беременности на фоне угрозы прерывания; от вторых родов на сроке 40 недель; масса при рождении 3680 г, длина 54 см; туберкулезный анамнез не отрицателен: реакция Манту отрицательная; вакцинация по календарю.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (ПРИ ПЕРВОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОТДЕЛЕНИЕ)

Физическое развитие среднее, гармоничное. Затрудненное дыхание носовое. Одышки в покое нет. SatO₂ — 99%. В легких дыхание с жестким компонентом, выслушиваются единичные влажные хрипы.

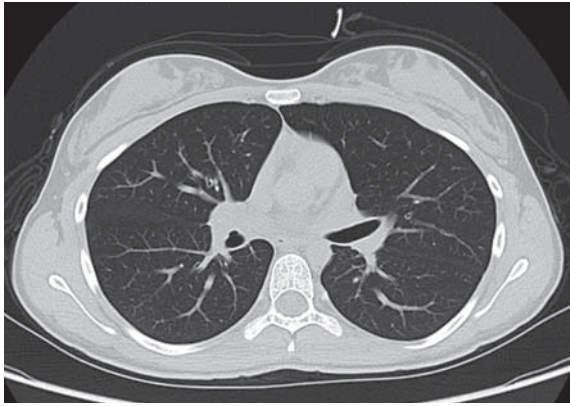


Рис. 5. КТ органов грудной клетки.
Фиброзные изменения легочной ткани
в проекции 7-го сегмента нижней доли
правого легкого

В отделении проведено обследование, исключившее муковисцидоз: потовый тест на аппарате «Нанодакт» 28 ммоль/л (отрицательно, норма <30 ммоль/л). Также по данным иммунологического обследования исключено иммунодефицитное состояние.

Проведена томограмма органов грудной клетки (рис. 5).

Биопсия слизистой носа: при визуализации попадают единичные эпителиальные клетки с ворсинками в основном без движения и единичные клетки с ворсинками с низкой интенсивностью и амплитудой движения.

Посев аспирата верхних дыхательных путей — нормальная флора.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

С учетом данных обследования был выставлен диагноз: «Врожденный порок развития бронхов. Синдром первичной цилиарной дискинезии. Хронический бронхит. Фиброз S7 нижней доли правого легкого. Аденоидит. Аденоиды 2 ст.»



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Диагноз выставлен в возрасте 1 год 3 месяца. Ребенок ежегодно наблюдается в пульмонологическом отделении. Эпизоды обострения, по сравнению со старшей сестрой, фиксируются реже.

Постоянно получает ингаляции 3% гипертоническим раствором в дозе 2 мл 2 раза в сутки, муколитики, иногда антибиотики широкого спектра действия (амоксциллин/клавуланат в дозе 90 мг на кг веса ребенка).

В посевах мокроты иногда определяется высев *H. influenzae*, в основном, преобладает *St. aureus*.

Сейчас ребенку 16 лет. Физическое развитие среднее, гармоничное. Флуометрия: показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ — более 80%, что соответствует норме.

С учетом повторных экссудативных отитов выполнено бинауральное шунтирование в возрасте 10 лет.

По данным аудиограммы, выявлено снижение слуха слева (январь 2022 г.).

КТ органов грудной клетки и придаточных пазух носа представлены на рис. 6 и 7 (врач Кустова О.В.).

Болезнь характеризуется редкими (до 2–3 эпизодов за год) обострениями бронхолегочного процесса. С момента постановки диагноза постоянно получает ингаляции 3%-ным гипертоническим раствором в дозе 2 мл 2 раза в сутки. Курсами проводится антибактериальная терапия широкого спектра действия (амоксциллин 90 мг/кг веса).

Пациент привержен назначенной терапии. Регулярно выполняет кинезитерапию и массаж грудной клетки курсами. Родители ведут дневник болезни с указанием эпизодов обострения и коррекцией терапии в случае ухудшения состояния.



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Окончательный клинический диагноз был выставлен в возрасте 1 года 2 месяцев: «Врожденный порок развития бронхов. Синдром первичной цилиарной дискинезии. Хронический бронхит. Локальный фиброз S7 нижней доли справа. Хронический риносинусит. Левосторонняя кондуктивная тугоухость I степени, справа — норма слуха с кондуктивным компонентом».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3



О ПАЦИЕНТЕ

Младший брат, 2011 года рождения.

Впервые поступил на обследование в пульмонологическое отделение Центра в возрасте 2 года 7 месяцев. Основные жалобы при поступлении на редкий малопродуктивный кашель, заложенность носа.

Анамнез болезни: наследственность отягощена (у двух старших сестер подтверждена первичная цилиарная дискинезия). Частые бронхиты беспокоят ребенка с 1 месяца.

Анамнез жизни: от третьей беременности без особенностей, третьих родов в срок. Масса при рождении 3750 г, длина 56 см.

Туберкулезный анамнез не отягощен: реакция Манту отрицательная. Вакцинация по календарю.

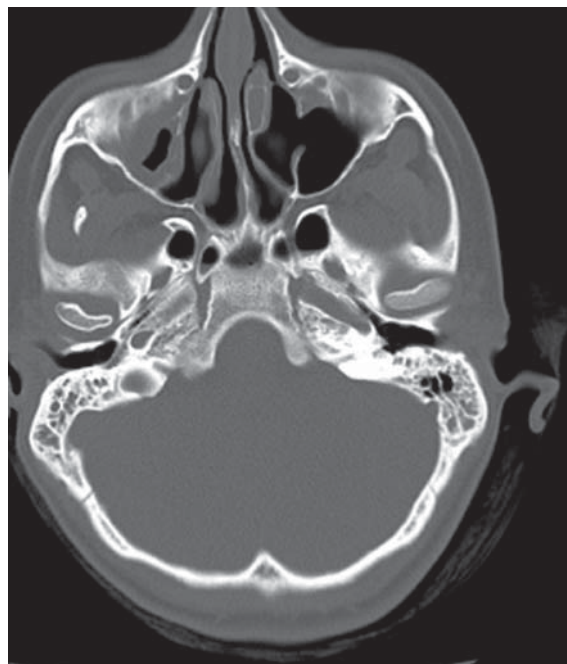


Рис. 6. КТ придаточных пазух носа. Правая верхнечелюстная пазуха субтотально заполнена неоднородным мягкотканым субстратом. В левой верхнечелюстной пазухе отмечается пристеночное утолщение слизистой оболочки



Рис. 7. КТ органов грудной клетки. Признаки хронического бронхита. Локальные фиброзные изменения легочной ткани на уровне S7 нижней доли справа



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

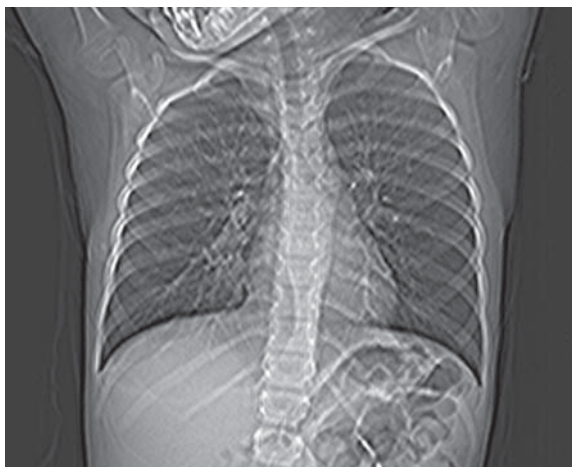


Рис. 8. Рентгенограмма органов грудной клетки

Физическое развитие среднее, гармоничное. Затрудненное носовое дыхание. Одышки в покое нет. SatO_2 — 99%.

В легких дыхание с жестким компонентом, выслушиваются единичные влажные хрипы.

Выполнен потовый тест по методу Гибсон-Кука — 22 ммоль/л (норма — до 30 ммоль/л, пограничные значения 30–59 ммоль/л, положительный результат — 60 ммоль/л и выше). Также по данным иммунологического обследования исключено иммунодефицитное состояние.

Выполнена рентгенограмма органов грудной клетки, выявившая бронхитические изменения (рис. 8).

Выполнена биопсия эпителия (нос): 2/3 ворсинок без движений, у 1/3 ворсинок вялое движение.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Врожденный порок развития бронхов: Синдром первичной цилиарной дискинезии. Хронический бронхит. Хронический риносинусит».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Диагноз выставлен в возрасте 2 года 7 месяцев. В дальнейшем после постановки диагноза за необходимости в стационарном лечении не было. Обострения болезни редкие, не требующие госпитализации. Эпизоды обострения бронхолегочного процесса фиксируются реже по сравнению со старшими сестрами.

Постоянно получает ингаляции 3%-ным гипертоническим раствором в дозе 2 мл 2 раза в сутки, при обострении антибиотики широкого спектра действия (амоксциллин 90 мг на кг веса).

Отмечается удовлетворительная приверженность назначенной терапии. Занимается кинезитерапией и спортивными упражнениями. Родители ведут дневник болезни с указанием эпизодов обострения и коррекцией терапии в случае ухудшения состояния.



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Врожденный порок развития бронхов. Синдром первичной цилиарной дискинезии. Хронический бронхит. Хронический риносинусит».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4



О ПАЦИЕНТЕ

Младшая сестра, 2014 года рождения.

Впервые поступила на обследование в пульмонологическое отделение Центра в возрасте 1 месяца. Основные жалобы при поступлении на шумное «храпящее» носовое дыхание.

Анамнез болезни: наследственность отягощена (у двух старших сестер и старшего брата подтверждена первичная цилиарная дискинезия). В роддоме диагностирована транспозиция внутренних органов.

Анамнез жизни: от 4-й беременности, масса 3580 г, длина 54 см. Туберкулезный анамнез не отягощен: реакция Манту отрицательная. Вакцинация по календарю



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Физическое развития среднее, гармоничное. Масса 3600 г, длина 54 см. Носовое дыхание затруднено, ночью «храпит», со слов мамы. Аускультативно дыхание с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются. Кашель редкий, сухой. Одышки в покое нет. SatO₂ — 99%.

По данным обследования: ЭхоКГ — левосформированное праворасположенное сердце. Ларинготрахеальный аспират выявил рост штаммов золотистого стафилококка (*S. aureus*).

По КТ ОГК отмечается *situs inversus* с полным обратным расположением трахеобронхиального дерева. Бронхи утолщены, признаки мукостаза (рис. 9).

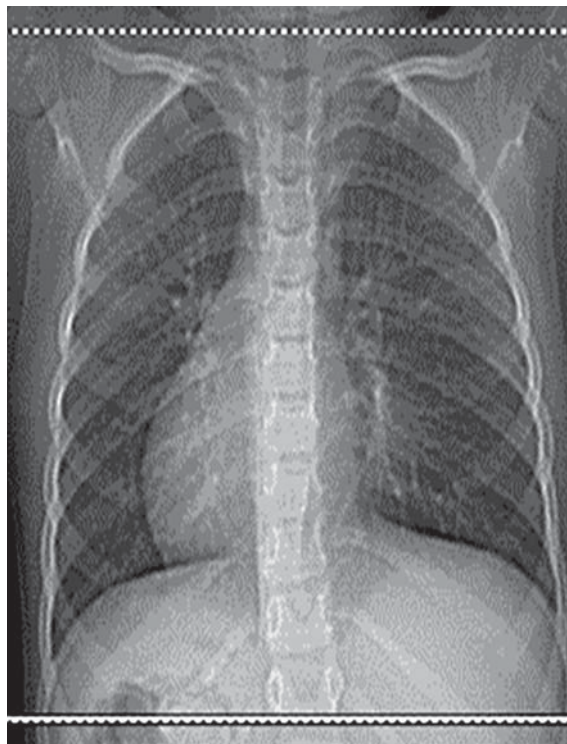


Рис. 9. Рентгенограмма органов грудной клетки



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Врожденный порок развития бронхов: синдром Картагенера, бронхит, риносинусит».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Диагноз выставлен в возрасте 1 месяц.

В дальнейшем после постановки диагноза стационарное лечение не получала. Обострения болезни редкие, не требующие госпитализации.

В 2 года 3 месяца по данным лучевых методов обследования правая верхнечелюстная пазуха тотально заполнена мягкотканым субстратом. Аденоиды 3 степени.

В 3 года выявлена правосторонняя кондуктивная тугоухость, проведено шунтирование. Эпизоды обострения фиксируются реже по сравнению со старшими сестрами.

Постоянно получает ингаляции 3%-ным гипертоническим раствором в дозе 2 мл 2 раза в сутки, при обострении — антибиотики широкого спектра действия (амоксциллин 90 мг/кг веса). Отмечается удовлетворительная приверженность назначенной терапии. Родители ведут дневник болезни с указанием эпизодов обострения и коррекцией терапии в случае ухудшения состояния.



ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Врожденный порок развития бронхов: Синдром Картагенера. Хронический бронхит. Хронический риносинусит. Двусторонняя тугоухость».

На рис. 10 представлено семейное генеалогическое дерево.

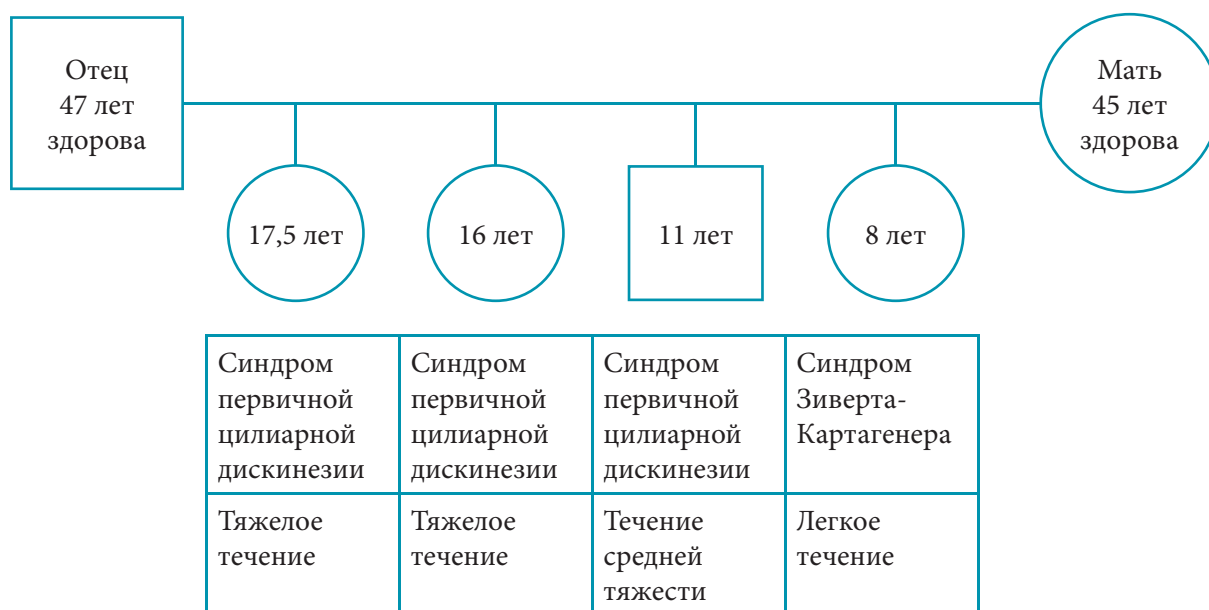


Рис. 10 Семейное генеалогическое дерево



ПРОГНОЗ

Определяющими факторами являются своевременное установление диагноза и адекватная терапия. Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и, как правило, при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий относительно благоприятный.

Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие недостаточности (отсутствия) подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако в некоторых случаях способность к деторождению снижена, при этом вероятность развития внематочной беременности, по сравнению со средними значениями в популяции, более высока.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПЦД относят к группе цилиопатий — заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированный дефект строения аксонемы ресничек и/или жгутиков [1]. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия [4]. ПЦД связана с аномалиями положения внутренних органов грудной и брюшной полости, аномальной подвижностью сперматозоидов и аномальной структурой и функцией ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта, которые приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса, способствующего размножению бактерий в дыхательных путях, что вызывает хроническое воспаление на протяжении всего респираторного тракта, а также поражение полостей среднего уха. У лиц с ПЦД наблюдается респираторный дистресс в младенчестве, кашель и выделение мокроты с рецидивирующими пневмониями, которые могут прогрессировать до формирования бронхоэктазов.

ПЦД — редкое заболевание (ORPHA 244; 98861). Его частота составляет от 1:10 000 до 1:40 000 родившихся живыми [2]. Широкая вариабельность частоты в различных исследованиях обусловлена как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т.д.). Среди стран европейского региона самая высокая распространенность на Кипре 1:9000, а самая низкая — в Эстонии и Болгарии, 1:60 000 детей [2]. Вместе с тем, следует принять во внимание, что диагностика ПЦД нередко существенно запаздывает. Среди детей с рекуррентными воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы 5,6% составляют больные с ПЦД [5]; среди пациентов с бронхоэктазами ПЦД выявляется у 13%. На основании обследования населения США с целью выявления обратного расположения внутренних органов и бронхоэктазов, предполагается, что частота ПЦД составляет 1 на 10 000–20 000 рожденных детей [6]. В 40–50% случаев ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная дэкстракардия, в сочетании с поражением бронхолегочной системы, которая получила название синдром Картагенера (СК). Его распространенность составляет 1:30 000–1:60 000.

В представленном клиническом случае дано описание диагностического и лечебного подхода к ведению 4 детей с ПЦД в одной семье (рис. 10).

В настоящее время нет единого метода — «золотого» стандарта диагностики ПЦД. Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований [7]. Оптимальный алгоритм диагностики остается предметом дискуссий [8].

При установлении диагноза учитываются:

- характерные данные анамнеза и клиническая картина (см. выше);
- результаты скрининга — исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с ПЦД он снижен);
- анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;
- электронная микроскопия (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха);
- результаты медико-генетического обследования (анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД).

В представленном клиническом случае окончательный диагноз был выставлен на основании анамнеза, жалоб, клинической картины болезни и анализа частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии. Исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе, а также электронную микроскопию выполнить не удалось по техническим причинам. Анализ молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД, был выполнен старшему ребенку и полностью подтвердил диагноз.

Всем пациентам с ПЦД (за исключением имеющих медицинские противопоказания) рекомендовано проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [9]. В клинической практике для муколитической терапии используются 3–7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида в качестве монотерапии и/или с 0,1% натрием гиалуронатом ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день. Это улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом. 2–3%-ный гипертонический раствор натрия хлорида также может применяться, особенно у детей младшего возраста, пациентов старшего поколения и для назального душа [9].

В то же время имеются отдельные работы, в которых показана эффективность ингаляторного применения дорназы альфа [10]. Дозировки аналогичны назначаемым пациентам с кистозным фиброзом (муковисцидозом). Длительность терапии определяется индивидуально.

При обострении хронического бронхолегочного процесса рекомендуется назначение антибактериальных препаратов в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры [11]. Показано, что при ПЦД наиболее характерными возбудителями инфекционного процесса являются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, реже *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* у детей высевается редко, однако с возрастом значение этого патогена у больных с ПЦД постепенно возрастает, что и было показано у одного ребенка в данной семье [3].

Препараты в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры назначают в максимально допустимых (для данного возраста) дозах и используют парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента), также используется ступенчатый метод введения. Длительность курса лечения от 2 до 3 недель. При высевае *P. aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных муковисцидозом.

Исследований использования ингаляционных антибиотиков при ПЦД не проводилось. Однако, экстраполируя опыт МВ по искоренению *P. aeruginosa*, при первых признаках ее роста следует рассмотреть возможность применения ингаляционного тобрамицина (300 мг через небулайзер два раза в день) в течение 28 дней [12].

В целом ретроспективное исследование эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с бронхоэктазами без МВ, включая оценку нескольких методов эрадикационной терапии (в/в противомикробные препараты, в/в плюс пероральные противомикробные препараты и пероральные плюс небулизированные противомикробные препараты) продемонстрировало успешную первоначальную эрадикацию у 80% пациентов, с повторным инфицированием — у 11 из 24 пациентов (в течение в среднем 6 месяцев) [13].

Диагностический и терапевтический подходы к ведению пациентов, представленные в данном случае, соответствуют изложенному в клинических рекомендациях по первичной цилиарной дискинезии [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай диагностики первичной цилиарной дискинезии у 4 детей в одной семье является редким, ранее не представленным в отечественной литературе. Показано, что основной причиной болезни является поражение подвижных структур клеток (реснички и жгутики). Заболевание отличается генетической гетерогенностью. Наиболее часто заболевание обусловлено отсутствием или дефектами строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков. Диагностика данного заболевания достаточно сложна и требует проведения дифференциальной диагностики с врожденными пороками развития бронхолегочной системы, муковисцидозом, иммунодефицитным состоянием в первую очередь. Терапевтические подходы имеют ряд ограничений (в частности, в применении дорназы-альфы, ингаляционных антисинегнойных препаратов, что требует пересмотра текущей версии клинических рекомендации по данному заболеванию у детей).



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber, Fabio Midulla. *European Respiratory Society*. 2013. 719 p.
2. Lucas JSA, Walker WT, Kuehni CE, Lazor R. European Respiratory Society Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. Chapter 12. *Primary ciliary dyskinesia*. 2011;54:201–217.
3. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2015;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304
4. Antony D, Brunner HG, Schmidts M. Ciliary Dyneins and Dynein Related Ciliopathies. *Cells*. 2021;10(8):1885. doi: 10.3390/cells10081885
5. Chapelin C, Coste A, Reinert P, Boucherat M, Millepied MC, Poron F, Escudier E. Ann Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. *Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(10 Pt 1):854.
6. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):449–61. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.008
7. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. *Breathe*. 2017;13(3):166–178.
8. Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, Blanchon S, Jung A, Regamey N, Kuehni CE, Latzin P, Müller L. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00353–2021.
9. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49:160–770. doi: 10.1183/13993003.01770-2016
10. El-Abiad NM, Clifton S, Nasr SZ. Long-term use of nebulized human recombinant DNase1 in two siblings with primary ciliary dyskinesia. *Respir Med*. 2007;101(10):2224–6. doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.014
11. Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie*. 2020;74(11):750–765. *German*. doi: 10.1055/a-1235-1520
12. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286–291. doi: 10.1136/thx.2009.121657
13. Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:39–45. doi: 10.1016/j.prrv.2015.10.002
14. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2016. 28 с.

СИНДРОМ АЛЬСТРЁМА

Е.Н. Басаргина, О.П. Жарова, Л.А. Гандаева, О.Б. Кондакова

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Альстрёма (OMIM 203800) — редкое моногенное заболевание из группы цилиопатий, вызывается мутациями в гене *ALMS1* и характеризуется аутосомно-рецессивным характером наследования [1]. Болезнь, как правило, манифестирует в младенческом возрасте и характеризуется поражением многих органов, включая раннюю дистрофию сетчатки и слепоту, потерю слуха, сахарный диабет 2 типа, ожирение, поражение сердца, почек и печени. Точная распространенность синдрома Альстрёма неизвестна (примерно 1–2 на 1 миллион человек), ожидаемая продолжительность жизни редко превышает 50 лет [2, 3]. Из-за широкого спектра симптомов и различной их выраженности часто синдром Альстрёма диагностируется лишь в позднем детском возрасте, когда клинические проявления становятся более очевидными [4]. В отечественной литературе описаны лишь 3 случая данного заболевания у детей, диагностированные в возрасте от 8,5 до 17 лет [5, 6]. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) за период с 2016 по 2021 год синдром Альстрёма диагностирован у 5 детей [7]. Описываемый клинический случай уникален ранней верификацией диагноза.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка, 3 месяца, впервые госпитализирована в кардиологическое отделение Центра 24.03.2020 г. Ребенок проживает в Ульяновской области, русская. При поступлении мать предъявляла жалобы на одышку, цианоз носогубного треугольника, маятникообразные движения глаз.

Ребенок от 3-й беременности (1-я — девочка 2014 г.р., электрокардиография и ЭхоКГ без патологии, 2-я — медицинский аборт). Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в 1-м триместре, 2-х самостоятельных родов на сроке 39 недель. Вес при рождении 3300 г, рост 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Из родильного дома выписана на 5-е сутки.

В возрасте 3-х недель жизни мама обратила внимание на одышку, желтизну кожных покровов у девочки, в связи с чем пациентка была экстренно госпитализирована в стационар по месту жительства. Учитывая тяжесть состояния, переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где в течение 2-х суток находилась на искусственной вентиляции легких. Выполнена рентгенография ОГК, диагностирована правосторонняя пневмония. По данным ЭхоКГ визуализирована умеренная дилатация левого желудочка, обращала на себя внимание его повышенная трабекулярность, резкое снижение сократительной способности миокарда с фракцией выброса (ФВ) 36–38% (норма от 65%), небольшое расширение левого предсердия, тотальная недостаточность митрального клапана,

недостаточность трикуспидального клапана 1–2 степени, высокая легочная гипертензия. В анализах крови обращала на себя внимание гипербилирубинемия до 248 мкмоль/л за счет непрямой фракции. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на кардиотропные вирусы: вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и вирус простого герпеса 6 типа не обнаружены. Диагностирован дилатационный фенотип кардиомиопатии. Начата терапия: кардиотоническая поддержка допамином в течение 3-х суток; антибактериальная, метаболическая терапия: Спиринолактон, Каптоприл; профилактика тромбообразования ацетилсалициловой кислотой; симптоматическая терапия. На этом фоне состояние клинически с положительной динамикой, однако, по данным ЭхоКГ, конечно-диастолический размер левого желудочка увеличился до 30 мм, сохранялось снижение ФВ до 45%, нарастала недостаточность атриовентрикулярных клапанов 3-й степени. Для исключения врожденных пороков сердца девочка госпитализирована в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России в Пензе. При обследовании зафиксировано повышение уровня тропонина Т до 478 нг/л (норма до 14 нг/л), креатинфосфокиназа МВ (КФК-МВ) 43,1 Ед/л (норма до 24 Ед/л), при нормальном уровне общей креатинфосфокиназы. Резкое повышение маркера сердечной недостаточности NTproBNP свыше 35000 пг/мл (норма до 200 пг/мл) свидетельствовало о выраженной перегрузке миокарда. Выполнена ангиокардиография, которая позволила исключить аномальное отхождение левой коронарной артерии и патологию аорты. Проведена коррекция терапии сердечной недостаточности: добавлены сердечный гликозид дигоксин, диуретик фуросемид, введен бета-блокатор карведилол, продолжен прием каптоприла и спинолактона. Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При осмотре обращало на себя внимание повышенное состояние питания: вес девочки 7,6 кг, рост 63 см. При оценке по программе «WHO AnthroPlus» SDS вес/возраст составил +1,9, SDS рост/возраст +0,53, SDS вес/рост +1,45, отмечено избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки. При беспокойстве — умеренная одышка с частотой дыхательных движений до 50 в минуту, умеренный цианоз носогубного треугольника. Область сердца визуально не изменена, границы относительной тупости сердца расширены влево, аускультативно отмечались небольшое приглушение первого тона и неинтенсивный систолический шум. У девочки зафиксирован постоянный маятникообразный нистагм, что делало затруднительной оценку зрения. Фенотипически имели место тенденция к микроцефалии, глубоко посаженные глаза, монголоидный разрез глаз.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Выставлен диагноз «Кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Некомпактный миокард левого желудочка. Нарушение ритма сердца и проводимости: парциальный феномен предвозбуждения желудочков. Хроническая сердечная недостаточность 2А ст, функционального класса II по Ross». Учитывая неврологическую симптоматику, заподозрен синдром Альстрёма и микроделеции 1p36, а также другие редкие хромосомные нарушения и нейродегенеративные заболевания.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

При первой госпитализации лабораторно обращало на себя внимание умеренное повышение мозгового натрийуретического гормона NTproBNP до 704 пг/мл (норма до 200 пг/мл), по данным ЭхоКГ — умеренное снижение сократительной способности миокарда с ФВ 50%, выраженное усиление трабекулярности средних и апикальных сегментов левого желудочка. На ЭКГ зафиксировано нарушение внутрижелудочкового проведения, дельта-волна в отведениях II, aVF, V4-V6, депрессия сегмента ST до 0,5 мм в отведениях V4-V6. Ребенок был осмотрен врачом-генетиком, рекомендовано проведение первым этапом ТМС спектра ацилкарнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови (патологии не выявлено) и исследование наиболее частых микроделеций и микродупликаций хромосом. Вторым этапом — секвенирование клинического экзона. С учетом наличия неврологической симптоматики консультирована врачом-неврологом. Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга для исключения заболеваний центральной нервной системы: данных о гипомиелинизации, а также очаговом/объемном поражении вещества головного мозга не получено. Девочке была подобрана комбинированная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего



Рис. 1. Внешний вид пациентки с синдромом Альстрёма. Обращают на себя внимание фотобоязнь и избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки

фермента, бета-блокатор, антагонист альдостерона, диуретик, продолжена профилактика тромбообразования. Пациентка была выписана домой для продолжения амбулаторного наблюдения.

В межгоспитальный период был получен отрицательный результат исследования на наиболее частые микроделеции и микродупликации хромосом, в связи с чем было проведено исследование методом секвенирования нового поколения — секвенирование клинического экзона, по результатам которого был выявлен нуклеотидный вариант *c.4150dup* (*chr2:73677807dup; ENST00000264448.6; rs1307458231*) в гене *ALMS1*, приводящий к сдвигу рамки считывания *p.T1384Nfs*15*, в гомозиготном состоянии. Таким образом, в возрасте одного года у девочки был подтвержден синдром Альстрёма.

В динамике по данным ЭхоКГ к возрасту один год зафиксирована полная нормализация размеров полостей сердца и сократительной способности миокарда, что позволило отменить мочегонный препарат и профилактику тромбообразования. Девочка наблюдается врачом-офтальмологом по поводу миопии высокой степени (рис. 1), фотодисфории (светобоязни).



ПРОГНОЗ

Прогноз для здоровья и жизни пациента с синдромом Альстрёма достаточно сложен, учитывая вариабельность симптомов и возможных осложнений. Поражение органов чувств, как правило, носит непрерывно прогрессирующий характер, и к достижению взрослого возраста часто развиваются полная потеря зрения и слуха. Ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу у детей с синдромом Альстрёма, напротив, нередко имеет практически полное обратное развитие при назначении адекватной медикаментозной терапии сердечной недостаточности, однако возможен рецидив кардиомиопатии во взрослом возрасте. Это требует наблюдения врачом-кардиологом в течение всей жизни, длительного приема базисной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности. В данном случае, учитывая раннюю постановку диагноза, можно ожидать более длительной продолжительности жизни при соблюдении пациентом рекомендаций, своевременном контроле функционирования эндокринной системы, почек и печени, раннем назначении медикаментозной терапии при выявлении изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Альстрёма сложен для диагностики ввиду исключительной редкости, широкого спектра симптомов и вариабельности течения заболевания. В данном клиническом случае у ребенка имело место ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу в возрасте нескольких недель жизни, с последующей быстрой динамикой восстановления морфофункциональных параметров сердца. Безусловно, столь быстрое улучшение сократительной функции миокарда могло быть расценено как течение врожденного миокардита. Появившаяся у ребенка неврологическая симптоматика в виде постоянного маятникообразного нистагма, тенденция к повышенной массе тела, несмотря на патологию сердца и сопутствующую ей сердечную недостаточность, послужили основанием заподозрить синдромальный характер патологии и провести молекулярно-генетическое исследование, которое верифицировало у ребенка синдром Альстрёма. Ранняя диагностика заболевания позволила уже со 2-го года жизни начать регулярное наблюдение эндокринологом, сурдологом, проводить контроль функции печени и почек. На фоне адекватной терапии сердечной недостаточности уже спустя 4 месяца наблюдения в Центре наблюдалось обратное развитие ремоделирования миокарда с полным восстановлением его сократительной способности. Однако по данным зарубежных коллег, кардиомиопатия при синдроме Альстрёма имеет рецидивирующий характер, что требует регулярного проведения скрининговых исследований [8]. Таким образом, мультисистемность проявлений у ребенка с поражением сердца, а особенно поражением органа зрения, нарушением слуха, ожирением, требуют исключения синдрома Альстрёма путем секвенирования гена *ALMS1*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Альстрёма — ультраредкое, аутосомно-рецессивное, мультисистемное заболевание, приводящее к прогрессирующему ухудшению зрения и слуха, ожирению, пора-

жению сердца, почек, печени и других органов, при этом из-за выраженной клинической variability симптомов и различного времени их дебюта нередко имеет место отсроченная диагностика болезни. Кардиомиопатия часто является первым симптомом синдрома Альстрёма, проявляясь клиникой сердечной недостаточности еще до появления офтальмологической симптоматики. Настороженность врача-педиатра в отношении дополнительных симптомов у детей с кардиомиопатией, информированность о таком редком заболевании может позволить своевременно поставить диагноз, способствуя раннему началу наблюдения узкими специалистами, правильному определению прогноза болезни и проведению адекватного медико-генетического консультирования семьи.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knorz VJ, Spalluto C, Lessard M, Purvis TL, Adigun FE, Collin GB, Hanley NA, Wilson DI, Hearn T. Centriolar association of ALMS1 and likely centrosomal functions of the ALMS motif-containing proteins C10orf90 and KIAA1731. *Mol Biol Cell*. 2010 Nov 1;21(21):3617–29. doi: 10.1091/mbc.E10-03-0246
2. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, Hanley NA, Piper K, Brickwood S, White C, Connolly V, Taylor JF, Russell-Eggitt I, Bonneau D, Walker M, Wilson DI. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat Genet*. 2002 May;31(1):79–83. doi: 10.1038/ng874
3. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics*. 2011 May;12(3):225–35. doi: 10.2174/138920211795677912
4. Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, Islam N, Gadaga C. A review of Alström syndrome: a rare monogenic ciliopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2021 Nov;10(4):257–262. doi: 10.5582/irdr.2021.01113
5. Щербачева Л.Н., Цитлидзе Н.М, Смирнова Г.Е. и др. Синдром Альстрема у подростков (первое описание в России) // Сахарный диабет. 2007. № 1. С. 50–53.
6. Оленев А.С. и др. Синдром Альстрема у подростка (клиническое наблюдение) // Педиатр. 2017. Т. 8. № S1. С. M238–M239.
7. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т. 72. № 4. С. 242–253.
8. Brofferio A, Sachdev V, Hannoush H, Marshall JD, Naggert JK, Sidenko S, Noreuil A, Sirajuddin A, Bryant J, Han JC, Arai AE, Gahl WA, Gunay-Aygun M. Characteristics of cardiomyopathy in Alström syndrome: Prospective single-center data on 38 patients. *Mol Genet Metab*. 2017 Aug;121(4):336–343. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.017

СИНДРОМ БАРТА

Е.Н. Басаргина, Н.А. Сдвигова, О.П. Жарова, Л.А. Гандаева, К.В. Савостьянов

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Барта — редкое X-сцепленное заболевание, обусловленное мутациями в гене *TAZ*. Дебют заболевания происходит обычно в возрасте до 1 года с развитием дилатационного фенотипа кардиомиопатии с некомпактным миокардом. Характерная клиническая симптоматика включает в себя кардиомиопатию (96%), нейтропению (72–84%), миопатию (72%), отставание в психомоторном развитии (69,3%) и лицевой дисморфизм. Истинная распространенность синдрома Барта в мировой популяции остается неизвестной и ориентировочно составляет 1 случай на 1,4–1,5 млн мужского населения [1]. Вероятно, имеет место гиподиагностика синдрома у пациентов с нетипичной клинической картиной, а также в случаях летального исхода до постановки диагноза в виду отсутствия настороженности специалистов непрофильных учреждений в отношении данного синдрома. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) за последние 5 лет пролечено 10 пациентов с синдромом Барта. По нашим наблюдениям, комплексный и мультидисциплинарный подход позволяют значительно улучшить прогноз для данной когорты пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик Ш., 2016 года рождения, впервые был госпитализирован в кардиологическое отделение Центра в 9 мес с жалобами на утомляемость, сниженный аппетит, плохую прибавку в весе, задержку моторного развития (не сидит, не ползает). По данным медицинской документации: ребенок от 3-й беременности (1-я — медицинский аборт, 2-я — роды, здоровая девочка), протекавшей на фоне угрозы прерывания, ОРВИ в 2 триместре, анемии, от 2-х самостоятельных родов в срок. Вес при рождении 2800 г, рост — 50 см. С рождения выслушан шум в области сердца, по данным электрокардиографического исследования — брадиаритмия с эктопическим предсердным ритмом, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 72–133 мин. В 2 недели жизни перенес острый ринит. ЭхоКГ впервые выполнена в 1,5 месяца, визуализирована дилатация левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический размер 30 мм при норме 23–24 мм и снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса (ФВ) 3% при норме от 65%). Госпитализирован по месту жительства, при осмотре — умеренное тахипноэ с частотой двигательных движений 66–70/мин с втяжением уступчивых мест, жесткое дыхание с непостоянной крепитацией в углу правой лопатки. По данным ЭКГ: суправентрикулярная тахикардия с ЧСС 187–222 в мин, электрическая ось сердца горизонтальная, повышение активности ЛЖ, выраженные нарушения реполяризации в боковой стенке ЛЖ, эпизод трепетания предсердий. Рентгенологические данные: кардиомегалия с кардиоторакальным индексом (КТИ 65%), правосторонняя очаговая пневмония. В терапии: кормление из бутылочки (по 100 мл каждые 3 часа), инотропная поддержка — Добутамин, антибактериальная терапия (Ампициллин, Цефтазидим),

Дигоксин 10 мкг/кг/сутки, Фуросемид 10 мг/сутки, Спиринолактон 6,25 мг/сутки. Выписан с рекомендациями продолжить приём Дигоксина, Спиринолактона.

При контроле ЭхоКГ в 5 месяцев: ФВ — 52%, гипокинез передне-перегородочного сегмента, утолщение миокарда (межжелудочковая перегородка до 7 мм, задняя стенка левого желудочка до 5 мм). В 6 месяцев перенес обструктивный бронхит, находился на стационарном лечении, проводилась антибактериальная терапия. В представленных клинических анализах крови по месту жительства отмечена нейтропения ($0,4-0,6 \times 10^9/\text{л}$), однако анализы выполнялись на фоне течения интеркуррентных инфекций и имеющиеся изменения были расценены как транзиторные.

В 7 месяцев на фоне приема сердечных гликозидов и диуретической терапии (Фуросемид, Спиринолактон) отмечена положительная динамика — улучшение систолической функции (ФВ — 53%) с сохранением умеренной дилатации ЛЖ. По данным суточного мониторинга ЭКГ, нельзя исключать эпизод суправентрикулярной тахикардии с ЧСС 210/мин. В связи с сохранением жалоб на слабость, утомляемость, повторно госпитализирован в стационар, по ЭхоКГ визуализирован некомпактный миокард левого желудочка, в остальном — без динамики.

Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен: со слов матери, по материнской линии имели место случаи смерти детей мужского пола в раннем возрасте.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При первичной госпитализации в кардиологическое отделение Центра обращает на себя внимание очень низкое и дисгармоничное физическое развитие из-за дефицита веса (20%). Кожные покровы бледно-розовые, с цианозом носогубного треугольника. Отмечается задержка моторного развития (не сидит, не ползает) с умеренной мышечной гипотонией. Аускультативно тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, тоны аритмичные за счет пробежки суправентрикулярной тахикардии, средняя ЧСС — 130/мин. При пальпации живота — гепатомегалия до 2,5 см из-под края правой реберной дуги. Фенотипически — широкое переносье, легкий эпикант, круглое лицо.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Кардиомиопатия. дилатационный фенотип, некомпактный миокард левого желудочка. Парциальный феномен преждевременного возбуждения желудочков, суправентрикулярная тахикардия, феномен удлинённого интервала QTc, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А ст., II функционального класса по Ross.

По совокупности клинических данных (выраженная нейтропения, мышечная гипотония, некомпактная кардиомиопатия с дилатационным фенотипом ремоделирования, отягощенная наследственность по материнской линии летальными исходами в раннем возрасте, фенотипические особенности) был заподозрен X-сцепленный синдром Барта.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

По результатам обследования в кардиологическом отделении Центра у ребенка в клиническом анализе крови выявлена абсолютная ($0,54 \times 10^9/\text{л}$ при норме от $1 \times 10^9/\text{л}$) и отно-

сительная (6,6% при норме от 30%) нейтропения, по ЭхоКГ — дилатация левого желудочка с Z-score конечно-диастолического размера (КДР) 2,5 (норма до 2) и снижение сократительной способности миокарда с ФВ 48% по Тейхольц (норма от 65%) с соотношением некомпактного слоя к компактному более 2. По ЭКГ — парциальный феномен предвозбуждения желудочков, удлинение QTc до 500 мс, эктопической активности не зарегистрировано.

Подобрана медикаментозная терапия (Дигоксин со снижением дозы — до 0,03 мг 1 р/д, Каптоприл — 1,4 мг/кг/сутки, Тораемид — 0,625 мг/сутки, Бисопролол — 0,1 мг/кг/сутки, ацетилсалициловая кислота — 1,3 мг/кг/сутки, калия и магния аспарагинат). Ребенок был выписан домой для продолжения лечения по месту жительства.

Для генетической верификации диагноза методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны, а также прилегающие интронные области гена *TAZ*. В интроне 03 выявлен ранее неописанный патогенный нуклеотидный вариант *c.338+1G>A* в гомизиготном состоянии, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга.

В ходе динамического наблюдения в течение 1 года на фоне вышеуказанной терапии, направленной на купирование симптомов ХСН, отмечено обратное ремоделирование с нормализацией размеров полостей левых отделов сердца (Z-score КДР ЛЖ 0,38) и сократительной способности миокарда (ФВ по Тейхольц 68%, по Симпсону 60%). Отмечалась задержка моторного развития ребенка на 3–6 месяцев с сохранением мышечной гипотонии, после года присоединились сложности с кормлением (трудности с жеванием и глотанием твердой пищи, частые срыгивания, потребность в питании пюрированной едой). Тяжесть состояния стала обуславливаться преимущественно не сердечной недостаточностью (отмечен хороший ответ пациента на терапию), а частым и тяжелым течением интеркуррентных инфекций (ежемесячно), требующих назначения антибактериальной терапии. В связи с подтвержденным синдромом Барта и первичным иммунодефицитом, являющимся симптомом синдрома комплекса, ребенок был консультирован гематологом-иммунологом, подобрана терапия с использованием препаратов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Филграстим). На фоне стимуляции лейкопоза нейтропения скорректирована, количество интеркуррентных инфекций уменьшилось до 3–4 в год. С учетом иммунного статуса ребенок вакцинирован по индивидуальному графику от пневмококковой, гемофильной и менингококковой инфекции. На момент представления клинического случая симптомы хронической сердечной недостаточности у ребенка купированы, качество жизни приближено к качеству жизни здоровых сверстников (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид ребенка: широкое переносье, круглое лицо, гипертелоризм, смещение ушных раковин ниже уровня глазной щели, легкий эпикант*.

***Примечание. Законный представитель ребенка дал согласие на размещение фотографии в сборнике**



ПРОГНОЗ

Ранее считалось, что синдром Барта является заболеванием исключительно детского возраста с высокой летальностью в первые 4 года жизни пациента, но новые данные опровергают эти предположения [2]. Прогноз остается неоднозначным и преимущественно определяется тяжестью хронической сердечной недостаточности, обусловленной кардиомиопатией с некомпактным миокардом, и первичным иммунодефицитом. При мультидисциплинарном подходе к ведению пациентов со своевременной и полной коррекцией хронической сердечной недостаточности, сопутствующих нарушений ритма, изменений гемопоза возможно значительное повышение продолжительности жизни и улучшения ее качества у данной когорты больных [3].

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления синдрома Барта могут быть «классическими», включающими кардиомиопатию (96%), нейтропению (72–84%), миопатию (72%), отставание в психомоторном развитии (69,3%) и лицевой дисморфизм. Однако отсутствие нейтропении и миопатии не исключают возможности данной нозологии у мальчиков с кардиомиопатией и включение гена *TAZ* в панели генов, используемых для генетической верификации диагноза, является целесообразным [3].

Хороший ответ на консервативную терапию сердечной недостаточности у пациентов с синдромом Барта встречается довольно часто, однако отмечены и тяжелые, рефрактерные к лечению формы [3]. Особое место занимают потенциальные жизнеугрожающие нарушения ритма, в том числе на фоне удлинения интервала QTc [4]. Помимо симптоматического лечения (коррекция нейтропении, купирование симптомов ХСН, реабилитационные мероприятия) в настоящее время исследуются возможности применения Эламипретиды у пациентов с 12 лет и Безафибрата с 6 лет [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Барта необходимо исключать у мальчиков со следующей триадой клинических проявлений: нейтропения (может носить, в том числе, транзиторный характер), некомпактная кардиомиопатия и дистальная мышечная гипотония. Не исключено, что истинная распространенность синдрома Барта гораздо выше, чем представляется в настоящее время, преимущественно из-за стертых и нетипичных форм. Важна осведомленность специалистов и настороженность в отношении данной нозологии, поскольку своевременная диагностика и медикаментозная коррекция клинических проявлений позволяет значительно улучшить прогноз.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller PC, Ren M, Schlame M, Toth MJ, Phoon CKL. A Bayesian analysis to determine the prevalence of Barth syndrome in the pediatric population. *J Pediatr.* 2020;217:139–44.

2. Mazar I, Stokes J, Ollis S, Love E, Espensen A, et al. Understanding the life experience of Barth syndrome from the perspective of adults: a qualitative one-on-one interview study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:243.
3. Finsterer J. Barth syndrome: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2019;12:95-106. Published 2019 Jun 5. Available from: <https://doi:10.2147/TACG.S171481>
4. Kang S-L, Forsey J, Dudley D, Steward CG, Tsai-Goodman B. Clinical Characteristics and Outcomes of Cardiomyopathy in Barth Syndrome: The UK Experience. *Pediatr Cardiol.* 30 April 2015. doi: 10.1007/s00246-015-1260-z
5. Dabner L, Pieleas GE, Steward CG, Hamilton-Shield JP, Ness AR, Rogers CA, Bucciarelli-Ducci C, Greenwood R, Ellis L, Sheehan K, Reeves BC. Treatment of Barth Syndrome by Cardiolipin Manipulation (CARDIOMAN) With Bezafibrate: Protocol for a Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial Conducted in the Nationally Commissioned Barth Syndrome Service. *JMIR Res Protoc.* 2021 May 31;10(5):e22533. doi: 10.2196/22533

СИНДРОМ БАРТТЕРА

Т.В. Вашурина, А.М. Милованова, О.И. Зробок, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Барттера является крайне редкой сольтеряющей тубулопатией, для которой характерно развитие гипокалиемического гипохлоремического метаболического алкалоза и вторичного нормотензивного гиперенимического гиперальдостеронизма.

Распространенность синдрома Барттера среди детского населения в точности неизвестна, поэтому для большинства нефрологов постановка диагноза представляет большие трудности. Тем не менее, в случае несвоевременной постановки диагноза тяжелая дегидратация, гипокалиемия становятся основными причинами быстрого развития жизнеугрожающих состояний.

Клинически синдром Барттера) классифицируется на антенатальный/неонатальный и классический. Помимо общих клинических симптомов, присущих синдрому Барттера, таких, как полиурия, полидипсия, задержка физического развития, мышечная гипотония, для антенатального/неонатального типа характерны многоводие (полигидрамнион), доношенность (преждевременные роды), гиперкальциурия, нефрокальциноз, тогда как классический дебютирует постнатально с вышеописанных общеклинических симптомов, редко выявляя гиперкальциурию и нефрокальциноз [1–3].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России (далее — Центре) за последние 13 лет пролечено 9 детей с подобным синдромом. Представленный случай уникален как в отношении своевременной диагностики редкой причины тяжелой жизнеугрожающей гипокалиемии, возникшей у ребенка раннего возраста, так и в отношении последующей терапии, способствовавшей не только компенсации водно-электролитных нарушений и кислотно-щелочного баланса, но и медленному прогрессированию болезни с длительным (более 10 лет) поддержанием функционально компенсированной стадии хронической болезни почек и полному восстановлению физического и психомоторного развития ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, многоводием на 31-й неделе. Роды преждевременные, в 32 недели (кесарево сечение). При рождении масса тела 2000 г, длина тела 44 см.

После рождения девочка перенесла динамическую кишечную непроходимость. В течение первого месяца жизни проводилась интенсивная терапия, направленная на коррекцию тяжелых неврологических нарушений (выраженное угнетение, отсутствие сосательного рефлекса). Далее росла и развивалась в соответствии с возрастом.

С 5-го месяца жизни перестала прибавлять в весе, появились и стали прогрессировать вялость, сонливость, мышечная гипотония, также отмечалось несколько эпизодов необъяснимой гипертермии с беспокойством и жадными сосанием ребенка.

В возрасте 9 месяцев (05.02.09 г.) в тяжелом состоянии поступила в стационар по месту жительства. При обследовании — дефицит массы тела 18%; выявлены: тяжелая гипокалиемия 1,45–2,73 ммоль/л, протеинурия 0,3–0,6 г/л. Осуществлялось лечение, направленное на коррекцию водно-электролитных нарушений (внутривенные инфузии раствора калия хлорида 7,5%, раствора натрия хлорида 0,9%, раствора глюкозы 10%). Положительной динамики не отмечалось, сохранялась тяжелая гипокалиемия 2,62 ммоль/л.

В связи с неэффективностью проводимой терапии, в марте 2009 г., в возрасте 10 месяцев, была переведена в нефрологическое отделение Центра, где наблюдается до настоящего времени.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении обращало на себя внимание резкое отставание ребенка в физическом и психомоторном развитии, соответствующее возрасту 3–4 месяцев (вес 5 кг, рост 62 см), мышечная гипотония, ребенок мог переворачиваться лишь со спины на живот. Артериальная гипертензия не регистрировалась. Сердечный ритм был правильным (рис. 1).

Данные лабораторного обследования подтвердили наличие тяжелой гипокалиемии (2,3 ммоль/л) в сочетании с гипонатриемией (120 ммоль/л), гипохлоремией (67 ммоль/л).



Рис. 1. Девочка Настя А. при поступлении (10 мес)



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Именно стойкая тяжелая гипокалиемия и явилась объединяющей основой дальнейшего диагностического поиска. Интерпретируя причины гипокалиемии, следует обратить особое внимание на уровень артериального давления и получить лабораторные данные, касающиеся кислотно-основного состояния, электролитов. У нашей пациентки наблюдался тяжелый метаболический алкалоз (рН 7,612, HCO_3^- 47,2 ммоль/л) с гипонатриемией и гипохлоремией, что при нормальном уровне артериального давления, позволило исключить синдром Конна, наследственный псевдогиперальдостеронизм, синдром Лиддла и ряд других состояний. В этих случаях гипокалиемия ассоциируется с повышенной реабсорбцией натрия и хлоридов, приводящей к стойкой и высокой объемзависимой артериальной гипертензии.

Наиболее вероятными заболеваниями в рассматриваемом случае следовало признать либо синдром Барттера либо синдром Гительмана. Отсутствие сведений о приеме диуретиков, а также отсутствие диареи и рвоты исключило наличие синдрома псевдо-Барттера. Отсутствие гипомagneмии и гипокальциурии, наиболее отличительных признаков синдрома Гительмана, отвергло данную тубулопатию и позволило диагностировать синдром

Барттера. Отсутствие повышения экскреции кальция с мочой ставили под сомнение его неонатальные варианты.

Был выставлен предварительный клинический диагноз: «Синдром Барттера, классический тип».



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Впоследствии по результатам молекулярно-генетического исследования (забор образца от 29.03.13 г., секвенирование по Сэнгеру), была выявлена патогенная замена в гомозиготном состоянии с.1769T>C в гене *CLCNKB*. Наиболее часто реализуемый клинически как классический, синдром Барттера, тип 3, ассоциируется с дефектом базолатерального хлоридного канала CLCkb, который опосредуют более 80 мутаций гена *CLCNKB* [4].

В соответствии с полученными данными, был верифицирован окончательный клинический диагноз «Синдром Барттера, классический вариант, тип 3» (патогенная замена в гомозиготном состоянии с.1769T>C в гене *CLCNKB*).

Согласно существующим рекомендациям [5], с марта 2009 г., в течение 13 лет, проводится терапия, направленная на компенсацию потерь калия, натрия, хлоридов, воды с мочой и метаболического алкалоза. Был назначен Индометацин в начальной дозе 3,6 мг/кг/сут. с последующим постепенным снижением дозы 0,25 мг/кг/сут с июля 2019 года и отменой препарата с марта 2021 г. Восполнение недостатка калия, натрия, хлоридов проводилось на начальном этапе путем инфузий изотонического раствора хлорида натрия, раствора хлорида калия 1% с дальнейшим переводом на постоянный пероральный прием калия хлорида 4%, в настоящее время — 100–120 мл/сут (2,0–1,0 ммоль/кг/сут) и воды, в настоящее время не менее 3,0 л/сут, с потреблением соли не менее 6 г/сут с учетом переносимости, водно-электролитного баланса, скорости клубочковой фильтрации. В условиях проводимого лечения достигнута компенсация метаболического алкалоза, нормализация водно-электролитного баланса (уровней натрия, калия, хлоридов в крови) (табл. 1).

Таблица 1. Настя А. 13 лет 9 мес. Динамика клинико-лабораторных показателей

Показатели	До лечения (10 мес)	На фоне лечения (13 лет 9 мес)
Рост (см)	62	161,5
Вес (кг)	5,0	68,45
pHк	7,612 (N 7,35–7,45)	7,473
HCO ₃ (mmol/l)	47,2	29,7
K (mmol/l)	2,3 (N 3,3–5,5)	3,8
Na (mmol/l)	119 (N 135–145)	138,5
Cl (mmol/l)	67 (N 96–110)	99

В течение 13 лет у ребенка наблюдается медленное прогрессирование болезни, на февраль 2022 г. — pСКФ 66 мл/мин/1,73м² (креатинин сыв. 89,6 мкмоль/л), что соответствует хронической болезни почек 2 стадии. УЗ-признаки медуллярного нефрокальциноза отсутствуют в течение всего периода наблюдения.

Психомоторное и физическое развитие соответствует возрасту.

В возрасте 11 лет (июнь 2019 г.) рост девочки составлял 146 см (66 перцентиль, +0,43 SDS), масса тела 50 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 23,46 кг/м² (BMI SDS +1,88) (рис. 2).

В возрасте 13 лет 9 мес (февраль 2022 г.) рост девочки составил 161,5 см (66 перцентиль, BMI SDS +0,42), масса тела 68,4 кг. ИМТ 26,24 кг/м² (BMI SDS +1,98).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наряду с клинической классификацией, подразделяющей синдром Барттера на классический и антенатальный/неонатальный варианты, в настоящее время выделяют 5 генетических типов болезни, наследуемых аутосомно-рецессивно (тип 1–4), либо X-сцепленным рецессивным путем (тип 5), в основе формирования которых лежат мутации генов, экспрессирующихся в толстом восходящем колоне петли Генле и дистальных извитых канальцах [2, 3, 6–8] (табл. 2).



Рис. 2. Девочка Настя А., 11 лет

Таблица 2. Типы синдрома Барттера (Besouw M. et al. jr *Pediatr Nephrol*, 2019)

Тип	Ген	Наследование	Клинические варианты
Барттер I (дефект <i>NKCC2</i> — натрий-калий хлоридного котранспортера ТлВПГ)	<i>SLC12A1</i>	AR	Антенатальный/ полигидроамнион, нефрокальциноз
Барттер II (дефект <i>ROMK</i> — апикального калиевого канала ТлВПГ)	<i>KCNJ1</i>	AR	Антенатальный/ полигидроамнион, транзиторная гиперкалиемия, нефрокальциноз
Барттер III (дефект <i>CLC-Kb</i> — почечного хлоридного канала ТлВПГ)	<i>CLCNKB</i>	AR	Классический/вариабельный
Барттер IVa (дефект белка <i>Barttin</i> — эссенциальной субъединицы почечных хлоридных каналов <i>CLC-Ka</i> , <i>CLC-Kb</i>)	<i>BSND</i>	AR	Антенатальный с нейросенсорной тугоухостью/ полигидроамнион
Барттер IVb (дефект <i>CLC-Ka</i> , <i>CLC-Kb</i> — почечных хлоридных каналов ТлВПГ)	<i>CLCNKA</i> <i>CLCNKB</i>	AR	Антенатальный с нейросенсорной тугоухостью/ полигидроамнион
Барттер V (транзиторное снижение экспрессии <i>NKCC2</i>)	<i>MAGED2</i>	XR	Неонатальный

При 3 типе синдрома Барттера, чаще всего соответствующем классическому варианту, нарушается функция базолатерального хлоридного канала *CLCkb*. Угнетение активности Na-K-2Cl (*NKCC2*) и апикального калиевого канала (*ROMK*, ген *KCNJ1*) ведет к развитию

неонатального синдрома Барттера 1 и 2 типа с гиперкальциурией и нефрокальцинозом, 4 тип с нейросенсорной глухотой, обусловлен либо дисфункцией базолатерального хлоридного канала (CLCKb) вследствие мутации специфичного белка Барттин, либо комбинированной дисфункцией двух хлоридных каналов (CLCKA и CLCKB). Это приводит к тяжелым нарушениям реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле, сокращению объема внеклеточной жидкости, стимуляции оси ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитию гипокалиемического метаболического алкалоза. Важнейшим звеном патогенеза является то, что гипокалиемия, хроническое сокращение внутрисосудистого объема и высокие плазменные концентрации ангиотензина, калликреинов, стимулирует почечную продукцию простагландина E2. Повышенный уровень простагландина E2, в свою очередь, отягощает последствия первичного дефекта, стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Все это приводит к формированию порочного круга, который был успешно преодолен в приведенном клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время стало очевидным, что клиническая классификация синдрома Барттера не всегда соответствует симптомам, связанным с его генспецифическим типом. Так, наиболее распространенный 3 генетический тип выявляет фенотипическое разнообразие с клиническим течением не только классического, но и антенатального/неонатального синдрома Барттера или синдрома Гительмана [4]. На момент постановки диагноза, в возрасте 10 месяцев, ребенок имел фенотип антенатального/неонатального синдрома Барттера (в анамнезе осложненная многоводием беременность, преждевременные роды на 32 неделе) с дебютом болезни с рождения. Тем не менее, отсутствие гиперкальциурии, УЗ-признаков нефрокальциноза позволили предположить его классический вариант, что впоследствии подтвердило обнаружение патогенной замены в гомозиготном состоянии с.1769T>C в гене *CLCNKB*, соответствующей 3 типу.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008;4(10):560–567. doi: 10.1038/ncpneph0912
2. Walsh PR, Tse Y, Ashton E, et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin. Kidney J.* 2018;11(3):302–309. doi: 10.1093/ckj/sfx118
3. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. М: Литтерра, 2010. С. 400.
4. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(8):2540–2552. doi: 10.1681/ASN.2016101057
5. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int.* 2021;99(2):324–335. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.035
6. Seyberth HW, Weber S, Komhoff M. Bartter 's and Gitelman 's syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017;29(2): 179–186. doi: 10.1097/MOP.0000000000000447
7. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: Questions of class. *Pediatric Nephrology.* 2020;35(3):1815–1824. doi: 10.1007/s00467-019-04371-y
8. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatrics International.* 2020;62(4):428–437. doi: 10.1111/ped.14089

СИНДРОМ ГАПЛОНЕДОСТАТОЧНОСТИ A20 (БЕХЧЕТА-ПОДОБНЫЙ СЕМЕЙНЫЙ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

Н.Е. Щиголева, А.С. Полякова, Р.И. Абайханов

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром гаплонедостаточности A20 (Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром) — редкое моногенное заболевание, впервые описанное в 2016 году. [1]. На сегодняшний день, имеются данные о 89 пациентах с данным заболеванием. В отечественной литературе в 2021 году описан единственный подобный случай [2]. Учитывая низкую частоту заболевания, разнообразие клинических проявлений, каждый клинический случай представляет интерес для клинициста.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Пациент Д., мальчик 7,5 лет, впервые обратился к гастроэнтерологу консультативно-диагностический центр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) в июне 2021 г. с жалобами на рецидивирующие афты полости рта, периодическую боль в животе, непостоянную примесь прожилок темной крови в стуле.

Из анамнеза известно, что ребенок от неродственного брака, первой нормально протекавшей беременности, срочных оперативных родов на 39 неделе. Масса тела при рождении 3350 г, длина 53 см, оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Раннее развитие без особенностей.

Наследственность отягощена: у отца сахарный диабет 1-го типа.

С 1,5 лет у ребенка появились жалобы на рецидивирующий афтозный стоматит с выраженной болезненностью афт, до 2-х лет — на немотивированные подъемы температуры. С 4 до 6 лет отмечались рецидивирующие трещины ануса. С раннего возраста также беспокоили кратковременные боли в животе без четкой локализации, которые купировались самостоятельно. В динамике нарастания болевого синдрома не отмечалось. Редко имели место эпизоды кашицеобразного стула до 2–3 раз в сутки продолжительностью не более 2-х дней и периоды отсутствия стула максимально до 3-х дней. С 6 лет на фоне плотных каловых масс редко отмечалась минимальная примесь крови в стуле. В 6 лет 10 месяцев проводилось обследование: IgA, IgG к глиадину и тканевой трансглутаминазе результат отрицательный, концентрация фекального кальпротектина в пределах нормы. Имело место небольшое повышение СРБ (22,7 г/л при норме до 5 г/л). За период наблюдения неоднократно проводилась илеоколоноскопия, эрозивно-язвенного поражения кишечника выявлено не было, однако определялась выраженная лимфофолликулярная гиперплазия терминального отдела подвздошной и толстой кишки. По результатам эзофагогастроуденоскопии

также диагностировалась лимфофолликулярная гиперплазия пищевода и двенадцатиперстной кишки. При гистологическом исследовании — признаки активного хронического воспаления: умеренная и выраженная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазмócитами, нейтрофилами, эозинофилами, очаговая инфильтрация эпителия нейтрофилами, гиперплазия лимфоидной ткани слизистой оболочки тонкой и толстой кишки.

В 7 лет в течение 2-х месяцев получал Месалазин, на фоне которого сохранялась непостоянная примесь крови в стуле, обострения афтозно-язвенного стоматита.

В 7 лет 8 месяцев обследован с подозрением на болезнь Бехчета. В лабораторных анализах: ускорение СОЭ (21–26 мм/ч), СРБ 0,76–69–25 г/л (повышение СРБ отмечалось на фоне эпизода лихорадки), сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM в пределах нормы, IgG 14,6 г/л (норма до 12,6 г/л), антинуклеарный и ревматоидный факторы не повышены, фекальный кальпротектин 486 мкг/г, анализ крови на HLA B27:02, B38:01 отрицательный. Эндоскопическое обследование не проводилось. На основании имеющихся данных была диагностирована болезнь Крона. Рекомендована иммуносупрессивная терапия Преднизолоном в сочетании с Азатиоприном, от проведения которой родители отказались и обратились за консультацией в консультативно-диагностический центр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При осмотре: рост 131 см, вес 24,6 кг. Физическое развитие среднее, гармоничное. На слизистой оболочке внутренней поверхности правой щеки язва 0,8×0,8 см, дно покрыто фибрином, пальпация болезненна. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, эластичная, селезенка не пальпируется. Стул оформленный, 1 раз в сутки, без патологических примесей. Перипанальная область не изменена.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Болезнь Крона тонкой кишки. Рецидивирующий афтозно-язвенный стоматит».

Учитывая раннее начало заболевания, немотивированные подъемы температуры; рецидивирующие анальные трещины в анамнезе, разрешавшиеся без специфической терапии; рецидивирующее эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, а также зафиксированные в период нахождения в стационаре повышение уровня СРБ, СОЭ на фоне немотивированного подъема температуры с последующей нормализацией показателей без специфической терапии, было заподозрено моногенное воспалительное заболевание. Рекомендовано проведение генетического исследования: панель «Иммунологическая», методом высокопроизводительного секвенирования, включающей 514 генов, ассоциированных с первичными иммунодефицитами.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В результате проведенного обследования в лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им Дмитрия Рогачева» от сентября 2021 г. у пациента в гене *TNFAIP3* была выявлена гетерозиготная замена одного нуклеотида с.811C>T, приводящая к образованию стоп-кодона

p.(Arg271Ter). Такой генетический вариант, по данным литературы [1], является патогенным и ассоциирован с развитием Бехчета-подобного семейного аутовоспалительного синдрома (синдрома гаплонедостаточности A20).



ПРОГНОЗ

Прогноз пациента с синдромом гаплонедостаточности A20 зависит от количества органов, вовлеченных в патологический процесс и ответа на иммуносупрессивную терапию. Протоколов лечения заболевания на сегодняшний день нет. Необходимо дальнейшее исследование данной патологии для более глубокого понимания патогенеза и возможных методов лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующие афтозные стоматиты, носящие изолированный характер и не ассоциированные с признаками системного воспаления (лихорадка, наличие маркеров воспаления в лабораторных анализах), достаточно часто встречаются у детей и имеют благоприятный прогноз. Однако тяжелые стоматиты с длительно персистирующими болезненными язвами могут быть симптомом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относят язвенный колит и болезнь Крона, ревматических заболеваний, а также заболеваний, обусловленных мутациями в генах, регулирующих работу иммунной системы — моногенными ВЗК-подобными заболеваниями.

Клиническая картина воспалительных заболеваний кишечника и моногенных ВЗК-подобных заболеваний практически идентична: хронические боли в животе, рецидивирующие стоматиты, нарушения стула, кровь в стуле, немотивированные подъемы температуры, поражение перианальной области, суставов, лимфоаденопатия. Нередко дифференциальная диагностика этих нозологий может занимать несколько лет.

Синдром гаплонедостаточности A20 (CGA20) — недавно описанное моногенное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, возникающее в результате гетерозиготных мутаций в гене *TNFAIP3*, который кодирует белок A20 [1, 3]. Белок A20 является ингибитором сигнального пути NF-κB, играющего важную роль в работе как иммунного ответа, так и механизмов иммунной толерантности [4]. A20 подавляет воспалительный процесс, который запускается вследствие активации пути NF-κB инфекционными агентами и провоспалительными цитокинами (ФНО-α, ИЛ-1 и др.). Недостаточность A20 приводит к развитию неконтролируемого воспалительного процесса различной локализации. Известно, что A20 также участвует в регуляции процессов апоптоза, формировании лимфоидных органов и механизмах приобретенного иммунитета [5]. Поскольку слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта находятся в постоянном контакте с микробиотой, адекватное функционирование ингибиторных систем необходимо для поддержания гомеостаза. Последние исследования показали, что экспрессия белка A20 сразу после рождения низкая и нарастает по мере колонизации кишечника бактериями нормальной микрофлоры. Полиморфизмы гена *TNFAIP3* ассоциированы с развитием ВЗК, как было показано генетическими исследованиями последних лет [5].

Предполагается, что СГА20 имеет аутосомно-доминантный характер наследования, а разнообразие клинических проявлений объясняется степенью экспрессии A20 [6]. В литературе описаны случаи, когда пациенты с СГА20 имели клиническую картину, аналогичную ВЗК [7], болезни Бехчета [3], системной красной волчанки, идиопатического ювенильного артрита и др. [8].

Для СГА20 характерно раннее начало заболевания, преимущественно до 10 лет [9]. Наиболее частыми симптомами являются: рецидивирующее эрозивно-язвенное поражение полости рта (70%), рецидивирующая лихорадка (42%), эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта (40%), кожи (38%), эрозивно-язвенное поражение слизистых оболочек половых органов (36%) [8]. СГА20 также ассоциирована с развитием осложнений, к которым относятся IgA-ассоциированный васкулит, хронический гепатит, нефротический синдром.

Лечение СГА20 направлено на подавление иммунного воспаления и включает как системные глюкокортикостероиды, так и таргетную терапию — ингибиторы ФНО- α (Инфликсимаб, Адалимумаб, Этанерцепт), в ряде случаев — ингибиторы ИЛ-6 (Тоцилизумаб). При неэффективности ингибиторов ФНО- α описано применение антагонистов ИЛ-1 (Канакинумаб, Анакинра, Рилонацепт) и ингибиторов Янус-киназ (Тофацитиниб, Барицитиниб). В литературе также представлены случаи проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в рефрактерных случаях [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай демонстрирует необходимость глубокого анализа клинической картины, сопоставление ее с данными анамнеза и результатами лабораторно-инструментальных исследований. Правильная диагностическая гипотеза является ключом к своевременному выявлению сложных случаев. В частности, данный клинический случай демонстрирует, что при нестандартной клинической картине клиницист должен иметь настороженность в отношении моногенных заболеваний иммунной системы, которые успешно диагностируются с помощью современных генетических тестов — панелей высокопроизводительного секвенирования. Данный метод исследования позволяет сократить срок постановки диагноза и подобрать адекватную терапию.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet.* 2016;48(1):67–73. doi: 10.1038/ng.3459
2. Потрохова Е., Балева ЛС, Сипягина АЕ, Якушева ЕН, Сафонова МП. Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(2): 110–115. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-110-115
3. Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H. A20 Haploinsufficiency in East Asia. *Front Immunol.* 2021;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.780689
4. Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, Rieux-Laucat F, Weil R. NF- κ B: At the Borders of Autoimmunity and Inflammation. *Front Immunol.* 2021;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.716469.
5. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Genetic relationships between A20/TNFAIP3, chronic inflammation and autoimmune disease. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(4):1086–1091. doi: 10.1042/BST0391086

6. Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1485–1488.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.039
7. Taniguchi K, Inoue M, Arai K, et al. Novel TNFAIP3 microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal lesion. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):1. doi: 10.1038/s41439-020-00128-4
8. Chen Y, Ye Z, Chen L, et al. Association of Clinical Phenotypes in Haploinsufficiency A20 (HA20) With Disrupted Domains of A20. *Front Immunol.* 2020;11:2311. doi: 10.3389/fimmu.2020.574992
9. Zhang D, Su G, Zhou Z, Lai J. Clinical characteristics and genetic analysis of A20 haploinsufficiency. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):75. doi: 10.1186/s12969-021-00558-6

СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ С ВАРИАБЕЛЬНЫМИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И АНОМАЛИЯМИ ПОВЕДЕНИЯ (ОМІМ 618430)

О.Б. Кондакова, А.В. Лашкова, Д.И. Гребенкин, О.Н. Гудилина, А.А. Пушков,
А.А. Лялина, Ю.И. Давыдова, К.В. Савостьянов

ОБОСНОВАНИЕ

Синдромы с опережением физического — это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, которые ежедневно встречаются в практике невролога, педиатра, эндокринолога, онколога и других специалистов. Примерами таких заболеваний являются синдромы Беквита-Видемана, Сотоса, Вивера, Малана, Симпсона-Голаби-Бемель. Бурное развитие молекулярной генетики в последнее десятилетие позволило выявить множество генов, мутации которых являются причиной новых наследственных синдромов из этой группы. Кроме того, были получены актуальные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и профилактике наследственных синдромов с опережением физического развития. Некоторые из этих синдромов встречаются крайне редко и являются малоизученными.

Представляем описание клинического случая редкого наследственного синдрома с задержкой развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения, обусловленного мутациями гена *TCF20*.

Ген *TCF20*, расположенный на длинном плече 20 хромосомы, кодирует корегулятор транскрипции *TCF20* (SPRE-связывающий белок), который участвует в активации стромелизина-1 (матриксной металлопротеиназы 3) [1–3]. Ядерный фактор *TCF20*, вероятно, действует, как коактиватор различных структурно и функционально разрозненных транскрипционных факторов. Также известно, что *TCF20*-кодируемый белок стимулирует активность различных активаторов транскрипции, таких, как *JUN*, *SP1*. Мутации этих генов связаны с регуляцией клеточного цикла и апоптоза клеток [4]. Известно, что мутации в гене *TCF20* связаны с задержкой нервно-психического развития и расстройствами аутистического спектра [5–8].

Клиническая картина при этом синдроме с одной стороны представлена задержкой психомоторного развития, умственной отсталостью, лицевыми дизморфиями, мышечной гипотонией и неврологическими нарушениями. С другой стороны, для синдрома с задержкой развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения характерны симптомы, встречающиеся при заболеваниях с опережением физического развития: высокий рост, большой вес и макроцефалия. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Популяционная частота синдрома неизвестна, на настоящий момент в мире описано более 30 пациентов с этим синдромом. Это первое описание синдрома с задержкой развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения в российской популяции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Из анамнеза известно, что мальчик рожден от 6-й самопроизвольной беременности, от матери 43 лет. Беременность протекала с токсикозом, анемией, нефропатией и задержкой внутриутробного развития. В связи с повышенным риском хромосомной патологии плода из-за возраста матери, на 25 неделе проведен кордоцентез, выявивший кариотип плода 46, XY, 21pstk (нормальный мужской кариотип, увеличение длины спутничного района короткого плеча 21 хромосомы — вариант нормы). Роды 2-е, оперативные, в ягодичном предлежании, на сроке 34–35 недель. При рождении масса тела 1640 г, длина 42 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Отмечались дефект межжелудочковой перегородки и открытое овальное окно.

На первом и втором году жизни ребенок плохо набирал вес и отставал в росте. С первого года жизни отмечалась грубая задержка темпов моторного и психоречевого развития (мальчик активно переворачивался со спины на живот и обратно с 1 года 1 месяца, самостоятельно садился с 1 года 6 месяцев, ходил с 2 лет 2 месяцев, фразовая речь появилась после 2 лет 6 месяцев). С возраста 1 года 4 месяцев ребенок наблюдался в неврологическом стационаре в связи с задержкой моторного и психоречевого развития. За время динамического наблюдения при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) эпилептиформной активности, эпилептических приступов, их ЭЭГ-паттернов зарегистрировано не было. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечались негрубые постгипоксические изменения. Других изменений со стороны внутренних органов, по данным УЗИ, лабораторных исследований крови и мочи, выявлено не было. В связи с задержкой физического, моторного и психоречевого развития в возрасте 1 года 4 месяцев консультирован генетиком, проведен ряд исследований для исключения хромосомной патологии.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ребенок впервые консультирован сотрудниками отделения медицинской генетики в возрасте 3 лет 2 месяцев. На протяжении 4 лет наблюдений росто-весовые показатели и окружность головы превышали 97-й центиль.

На момент последнего осмотра, в возрасте 6 лет 9 месяцев в неврологическом статусе отмечалась легкая задержка психического развития. Речь дизартрична и представлена развернутыми предложениями, грубый тембр голоса. Ведущими в клинической картине являлись нарушения поведения. Отмечались выраженная гиперактивность, аутистические черты, поведенческие стереотипии, избирательность в еде.

Особенности фенотипа включали:

- макроцефалию;
- выступающий метопический шов;
- монголоидный разрез глазных щелей;
- асимметрию глазных щелей;
- глубоко посаженные глаза;
- широкое высокое переносье;
- широкий кончик носа;
- макростомию;
- крупные зубы;

- макроотию;
- низко расположенные, ушные раковины с крупными мочками;
- килевидную деформацию верхней трети и воронкообразную деформацию нижней трети грудной клетки;
- кифотическую осанку;
- левосторонний сколиоз;
- грубое нарушение дерматоглифики с двухсторонней поперечной ладонной складкой;
- клинодактилию V пальцев кистей;
- брахидактилию;
- открытое овальное окно.

В остальном соматический статус без особенностей (рис. 1).



Рис. 1. Фенотип пациента с синдромом задержки развития с вариабельными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая данные анамнеза (возрастной риск хромосомной патологии плода, задержка внутриутробного развития), клинической картины (задержка физического развития, грубая задержка моторного и психоречевого развития, стигмы дизэмбриогенеза), дифференциальный диагноз проводился между хромосомными болезнями и моногенными формами задержки психомоторного развития с нарушением поведения. Для уточнения диагноза был проведен хромосомный микроматричный анализ, молекулярный кариотип $arr(1-22)\times 2, (X,Y)\times 1$. Хромосомная патология полностью исключена.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В возрасте 6,5 лет ребенок был обследован психологом и психиатром. Контакт формальный, легко возбудим, многоречив, двигательно расторможен, импульсивен, снижено чувство дистанции. Эмоциональные реакции лабильные, незрелые. Затрудняется дифференцировать эмоциональные проявления изображенных персонажей. Действует без учета ситуации. Склонен к действию по определенному алгоритму. Обращенную речь воспринимает, самостоятельная речь фразовая, скандированная, в ускоренном темпе, часто в виде монолога с использованием речевых штампов. Привлечь внимание ребенка на продолжительное время затруднительно, он быстро истощается, отмечается чрезмерная отвлекаемость, внимание поверхностное. Мышление конкретного типа. Исключение и обобщение проводит чаще по второстепенному признаку. Причинно-следственные связи устанавливает с опорой на подсказку. Аналогии устанавливает правильно, при визуальном подкреплении. Запас знаний, представлений и интеллектуальное развитие ниже возрастной нормы. Моторно неловок, диспластичен, мелкая и крупная моторика сформированы недостаточно. Контроль и прогноз собственных действий сформирован недостаточно. Пациенту был проведен тест Векслера: вербальный показатель интеллекта — 75, невербальный показатель интеллекта — 60, общий показатель интеллекта — 64, что соответствует легкой степени умственной отсталости. Среди особенностей профиля интеллектуального развития можно отметить высокую осведомленность, что может говорить о хорошей слухоречевой памяти, но при этом задания, требующие логического мышления и математических операций, даются ребенку с трудом, также отмечаются нарушения пространственного анализа и синтеза. Острой психотической симптоматики не выявлено.

Принимая во внимание наличие макроцефалии, высокий рост и превышение весовых показателей над возрастными нормативами, было заподозрено заболевание из группы синдромов с опережением физического развития. Методом прямого автоматического секвенирования был исследован ген *GPC3*, связанный с синдромом Симпсона-Голаби-Бемель, патогенных вариантов не выявлено. Проведено определение аномального метилирования гена *FMR1*, исключен синдром Мартина-Белл.

При проведении молекулярно-генетической диагностики методом высокопроизводительного секвенирования на панели генов, патогенные варианты которых описаны у пациентов с синдромальными и несиндромальными формами опережения физического развития, выявлен ранее неописанный гетерозиготный нуклеотидный вариант *c.737_739dup, p.S246dup* в экзоне 02 гена *TCF20*. Вариант валидирован у ребенка методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Для уточнения происхождения нуклеотидного варианта проведено обследование матери, нуклеотидного варианта

c.737_739dup в гене *TCF20* не выявлено. Проведение обследования отца невозможно. По предоставленной со слов матери клинической информации, у отца не отмечалось аналогичной симптоматики.

На основании данных клинической картины (черепно-лицевые дизморфии, умственная отсталость, нарушения поведения, опережение физического развития) и результатах проведенного молекулярно-генетического исследования (нуклеотидный вариант *c.737_739dup, p.S246dup* в гене *TCF20* в гетерозиготном состоянии), пациенту был поставлен диагноз: «Синдром с задержкой развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения (ОМIM 618430)».

В настоящее время ребенку 8 лет 9 месяцев, ведущими симптомами в клинической картине остаются интеллектуальные нарушения в сочетании с особенностями поведения, макроцефалия, опережение физического развития.



ПРОГНОЗ

Применение современных молекулярно-генетических методов диагностики позволило поставить правильный диагноз и рассчитать повторный риск рождения больного ребенка в семье.

Симптоматическое лечение синдрома задержки развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения включает в себя наблюдение невролога, психиатра, психолога, логопеда, дефектолога. Патогенетического лечения синдрома задержки развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения не существует.

Учитывая, что у нашего пациента выявлен нуклеотидный вариант в гетерозиготном состоянии гена *TCF20*, риск рождения больного ребенка у пробанда составляет 50%.

При дальнейшем деторождении в семье возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий — экстракорпоральное оплодотворение с проведением преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-М) или инвазивной диагностики при наступлении самостоятельной беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический пример представляет несомненный научный интерес, так как на сегодняшний день в литературе описаны единичные случаи синдрома задержки развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения. При этом лишь часть описанных случаев сопровождалась опережением физического развития [4]. Нами подробно описаны психологические особенности и психический статус у ребенка с данным заболеванием. Подробно представлены особенности фенотипа пациента, которые соответствуют описанным при синдроме задержки развития с переменными интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения [4, 8]. Дефицит роста и веса в первые годы жизни вероятнее всего обусловлен трудностями вскармливания, которые встречаются в 13% случаев при этом заболевании [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом примере рассмотрены этиология, патогенез, клиническая картина и фенотипические особенности синдрома задержки развития с варьируемыми интеллектуальными нарушениями и аномалиями поведения. Плохая освещенность в отечественной литературе наследственных синдромов с опережением физического развития создает трудности в диагностике данной группы заболеваний. Описание этого редкого наследственного синдрома актуально для врачей многих специальностей, поскольку позволяет не только обеспечить раннюю диагностику и ее поэтапность, а также повысить настороженность в отношении других конкурентных состояний. Представлены риски и принципы профилактики повторного заболевания в семье при дальнейшем деторождении.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Babbs C, Lloyd D, Pagnamenta AT, Twigg SRF, Green J, McGowan SJ. De novo and rare inherited mutations implicate the transcriptional coregulator *TCF20/SPBP* in autism spectrum disorder. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51(11):737–747. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102582
2. Torti E, Keren B, Palmer EE, Zhu Z, Afenjar A, Anderson IJ, Berry SA. Variants in *TCF20* in neurodevelopmental disability: description of 27 new patients and review of literature. *Genetics in Medicine*. 2019. doi: 10.1038/s41436-019-0454-9
3. Feng C, Zhao J, Ji F, Su L, Chen Y, & Jiao J. *TCF20* dysfunction leads to cortical neurogenesis defects and autistic-like behaviors in mice. *EMBO Reports*. 2020. doi: 10.15252/embr.201949239
4. Lin Y, Afshar S, Rajadhyaksha AM, Potash JB & Han S. A Machine Learning Approach to Predicting Autism Risk Genes: Validation of Known Genes and Discovery of New Candidates. *Frontiers in Genetics*. 2020; 11. doi: 10.3389/fgene.2020.500064
5. Schäffgen J, Cremer K, Becker J, Wieland T, Zink A M, Kim S, Engels H. De novo nonsense and frameshift variants of *TCF20* in individuals with intellectual disability and postnatal overgrowth. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(12):1739–1745. doi: 10.1038/ejhg.2016.90
6. Feng C, Zhao J, Ji F, Su L, Chen Y, & Jiao J. *TCF20* dysfunction leads to cortical neurogenesis defects and autistic-like behaviors in mice. *EMBO Reports*. 2020. doi: 10.15252/embr.201949239
7. Upadia J, Gonzales PR, Atkinson TP, Schroeder HW, Robin NH, Rudy NL, Mikhail FM. A previously unrecognized 22q13.2 microdeletion syndrome that encompasses *TCF20* and *TNFRSF13C*. *Am J Med Genet A*. 2018; Dec;176(12):2791–2797. doi: 10.1002/ajmg.a.40492
8. Vetrini F, McKee S, Rosenfeld, JA., Suri M, Lewis AM., Holder S.. De novo and inherited *TCF20* pathogenic variants are associated with intellectual disability, dysmorphic features, hypotonia, and neurological impairments with similarities to Smith–Magenis syndrome. *Genome Medicine*. 2019; 11(1). doi: 10.1186/s13073-019-0623-0

СИНДРОМ НЕТЕРТОНА ПО ЛИНИЯМ БЛАШКО

Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов,
А.А. Савелова, Р.Ю. Нежведилова

ОБОСНОВАНИЕ

В литературе о редкой форме врожденного Синдрома Нетертона с мозаичными мутациями. встречается всего несколько статей, в которых описаны случаи с мутацией в гене *ABCA12* [1]. Специфического лечения не существует. Симптоматическое лечение сводится к ежедневному применению эмоленгов и купированию других сопутствующих симптомов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка С. 25.04.2018 г.р. Жалобы на распространенные высыпания, выраженный зуд. Анамнез жизни: родилась с гипоксией, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов.

Родовая травма: церебральная ишемия, синдром тонусных расстройств, дыхательная недостаточность I степени, задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу, внутриутробные инфекции. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (?). После рождения находилась в реанимационном отделении 1 неделю. Физиологическая желтуха: в роддоме.

Перенесенные заболевания: ОРВИ 1–2 раза в год.

Вакцинация не полностью.

Аллергологический анамнез: множественная пищевая аллергия. Реакция на антибиотики: ампициллин, амоксиклав и цефотаксим — краснота, зуд. Семейный анамнез не отягощен. Травмы и операции отрицает.

Состоит на учете у эндокринолога с диагнозом: «Надпочечниковая недостаточность», получает гидрокортизон (кортеф).

Девочка больна с рождения, родилась с распространенными высыпаниями, местами сливающимися, без проявлений «коллоидного плода»

С 25.04.2018 по 10.05.2018 г. проходила обследование и лечение в педиатрическом отделении детской клинической больницы с диагнозом: «Врожденный диффузный дерматит, эритемато-сквамозная форма. Проведено лечение: внутривенно (в/в) глюконат кальция, натрия тиосульфат, Преднизолон, Цефатоксим; внутримышечно Пипольфен, Супрастин; Линекс, Полисорб, Лоратадин, Бифидумбактерин. На фоне проведенного лечения отмечалась незначительная положительная динамика.

10.05.2018 г. ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, проходил обследование и лечение с 10.05. 2018 по 23.05.2018 г. Консультации дерматолога: токсикодермия распространенная (?), врожденный ихтиоз (?), энтеропатический дерматит (?).

Проведено лечение: высококалорийная смесь, внутривенно кальция глюконат, натрия тиосульфат, Преднизолон, Цефатоксим; внутримышечно Пипольфен, Супрастин; Линекс, Полисорб, Лоратадин, Бифидумбактерин; магнитотерапия транскраниально; купание с эмоленгами; местно — антисептики, Декспантенол. На фоне проведенного лечения отме-



Рис. 1. Фотографии пациентки при поступлении

чается положительная динамика. Продолжили прием Преднизолона 5 мг 2 недели с постепенной отменой.

Ребенок направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) для диагностики и подбора терапии.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Данные осмотра при поступлении: температура 36,6°C, положение активное (рис. 1).

Кожный патологический процесс диффузный, островоспалительный, локализуется на коже волосистой части головы, туловища и конечностей, представлен линейными и извилистыми бляшковидными высыпаниями с четкими границами и плотными чешуйками, корками и шелушением на поверхности. На коже волосистой части головы волосы разрежены, много серозных корочек, расчесов. На коже туловища имеются также единичные папулезные высыпания на эритематозном фоне, трещины. Субъективно: выраженный зуд.



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Лабораторные данные

Общий анализ крови: микроцитарная анемия, эозинофилия.

Общий анализ мочи и биохимический анализ крови (IgE >5000 Ед/мл) без патологии.

Антитела к глиадину и трансаминазам отрицательные. Бактериальные посевы без особенностей

Инструментальное обследование

УЗИ брюшной полости: признаки умеренной спленомегалии. Метеоризм.

УЗИ почек и мочевого пузыря: признаков нарушений нет.

Рентгенография кистей — костный возраст соответствует календарному.

При рентгенографии ОГК и конечностей патологии не выявлено.

Результаты молекулярно-генетического исследования: выявлен патогенный нуклеотидный вариант *chr5:147470774C>T* в гомозиготном состоянии в гене *SPINK5*.

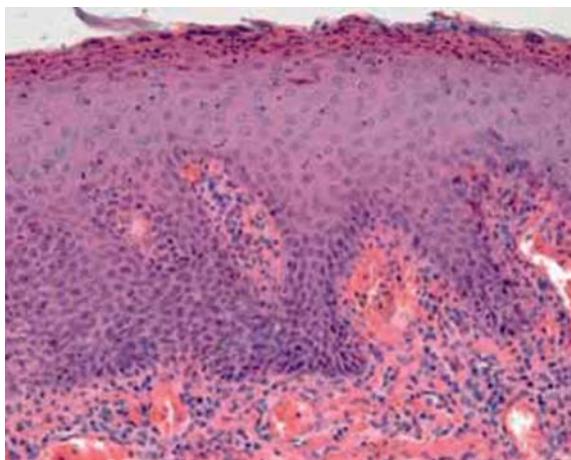


Рис. 2. Гистологическая картина биоптата кожи

Гистопатологическое исследование биоптата кожи отображено на рис. 2.

Морфологическое исследование биоптата кожи: фрагменты кожи с участком подкожной жировой клетчатки. Выраженный акантоз эпидермиса с погружением неравномерно удлиненных эпидермальных отростков в дерму. Очаговый паракератоз. Зернистый слой дифференцирован, неравномерной толщины. Слабый межклеточный отек в шиповатом слое с небольшими очагами спонгиоза. Вокруг сосудов поверхностного сплетения умеренная гистиолим-



Рис. 3. Фотографии пациентки при выписке

фоцитарная инфильтрация с примесью эозинофильных гранулоцитов, в просветах сосудов лейкоцитарные стазы. В сетчатом слое дермы присутствуют фрагменты потовых желез и волосяных фолликулов обычного гистологического строения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологические изменения носят характер хронической экзематозной реакции (рис. 3), наблюдаются при заболеваниях из группы т.н. зудящих дерматозов, в том числе при атопическом дерматите. Прогноз сомнительный. Это первый и единственный случай в Российской Федерации. В зарубежной литературе описан один случай такого заболевания, но с другой мутацией.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. van Leersum FS, Seyger MMB, Theunissen TEJ, Bongers EMHF, Steijlen PM, van Geel M. Recessive mosaicism in ABCA12 causes blaschkoid congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol.* 2020. doi: 10.1111/bjd.18216.

СИНДРОМ НУНАН СО МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЛЕНТИГО (СИНДРОМ LEOPARD)*

Е.Н. Басаргина, Л.А. Гандаева, О.Б. Кондакова, О.П. Жарова, В.Г. Каверина

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Нунан со множественными лентиго, также известный, как синдром LEOPARD относится к группе RAS-патий, объединяющих фенотипически схожие генетические синдромы, вызванные мутациями генов, которые кодируют компоненты и регуляторы RAS/MAPK-сигнального пути, ответственного за пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток. Частота встречаемости синдрома Нунан неизвестна, так как он является редким (орфанным) заболеванием [1].

Аббревиатура LEOPARD предложена R.J. Gorlin и соавт. в 1969 г. [2] и отражает основные проявления синдрома: *Lentigines* — лентиго-пигментные пятна (распространенность до 80%), *ECG abnormalities* — изменения на электрокардиограмме, *Pulmonary stenosis* — стеноз легочной артерии, *Abnormalities of genitalia* — аномалии гениталий, *Deafness* — нейросенсорная тугоухость (2%).

У 85% пациентов с синдромом LEOPARD мутации связаны с геном *PTPN11*, остальные случаи — с мутациями генов *RAF1* и *BRAF*. Важную роль в прогнозе заболевания играет характер поражения сердца: около 80% случаев составляет гипертрофия миокарда, 50% — клапанные пороки, 15% — дефекты развития коронарных артерий [3–5]. Описываемый клинический случай демонстрирует вариант тяжелого течения кардиомиопатии у ребенка первых месяцев жизни, при котором потребовалось не только медикаментозное, но и хирургическое лечение в объеме септальной миоэктомии. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) в настоящее время наблюдаются 5 пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Пациент в возрасте 4-х мес 02.03.2017 г. впервые госпитализирован в кардиологическое отделение Центра. Мальчик проживает в Москве, русский.

При поступлении мать предъявляла жалобы на бледность кожных покровов, периоральный и периорбитальный цианоз. Ребенок от 3-й беременности (2 старших брата пробанда здоровы — генотип и фенотип отрицательны), протекавшей физиологически, 3-х самостоятельных родов на 38 неделе. Масса тела при рождении 3390 г, длина — 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов, к груди приложен в родильном зале.

Изменения со стороны сердца (гипертрофия миокарда), почек (двусторонняя пиелэктазия), выявлены внутривентрикулярно, на 32 неделе. По данным ЭхоКГ, проведенной в первые сутки жизни, выявлены: утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) до 14 мм

* Материал опубликован в журнале «Российский педиатрический журнал». 2022; 25(2):96–105. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-96-105>

с признаками обструкции выводного отдела левого желудочка, утолщение клапанов сердца, недостаточность клапана легочной артерии, митральная и трикуспидальная регургитация (недостаточность трикуспидального клапана), открытое овальное окно 2 мм со сбросом слева направо. УЗИ почек: признаки слоистости стенок лоханок обеих почек, перистальтирующее расширение лоханок обеих почек, подозрение на пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Нейросонография: арахноидальная киста задней черепной ямки, мелкие кисты сосудистых сплетений. Назначен бета-блокатор Пропранолол.

В возрасте 1 месяца госпитализирован для обследования по м/ж. При осмотре: иктеричность кожных покровов с мраморностью, цианоз носогубного треугольника, частота дыхательных движений до 50/мин, втяжение межреберий, ЧСС 150/мин, печень выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см. По данным электрокардиограммы: синусовая аритмия с ЧСС 164–188/мин, признаки бивентрикулярной гипертрофии; ЭхоКГ — гипертрофия миокарда левого желудочка, МЖП 16,3 мм, задняя стенка левого желудочка 7 мм, миксоматозное изменение створок митрального клапана с недостаточностью 2 степени, сужение выносящего отдела левого желудочка с градиентом 80 мм рт.ст. и умеренный клапанный стеноз лёгочной артерии, 18–20 мм рт.ст.

Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение Центра.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Вес 5,5 кг. Рост 63 см. Площадь поверхности тела — 0,31. Окружность головы — 41 см, груди — 41 см, живота — 40 см. Физическое развитие среднее, дефицит веса относительно роста -2,6 Z-score (при оценке по программе «WHO AnthroPlus» [6]). Кожные покровы бледные, периоральный и периорбитальный цианоз в покое, усиливающийся при плаче. Подкожная клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Умеренная одышка с втяжением межреберных промежутков в покое (частота дыхательных движений 42–48 в мин). Левая половина грудной клетки умеренно выбухает, перкуторные границы относительной тупости сердца расширены влево, аускультативно — тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум дующего характера, проводящийся экстракардиально (в обе подмышечные области, на спину), ЧСС 124 в мин. Артериальное давление на руках 88/48 мм рт.ст., на ногах — 92/50 мм рт.ст. При пальпации живота — гепатомегалия +3 см от края правой реберной дуги. Обращал на себя внимание фенотип мальчика — высокий выступающий лоб, высокая граница роста волос на лбу, светлые волосы, антимонголоидный разрез глаз, запавшее переносье, длинный фильтр, диспластичные, ротированные, низко расположенные ушные раковины.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Выставлен диагноз: «Кардиомиопатия, вероятно, вторичная, гипертрофический фенотип, обструктивная форма. ХСН 2Б стадии, III функциональный класс по Ross». Учитывая фенотип лица и характер ремоделирования сердца, заподозрен синдромальный характер патологии, в дифференциальный диагноз включены синдромы Нунан и Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD).



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

При первой госпитализации по результатам лабораторного обследования выявлено высокое значение *NT-proBNP* (62498 пг/мл при норме до 62 пг/мл). По данным ЭхоКГ, константирована выраженная гипертрофия миокарда обоих желудочков. МЖП максимально гипертрофирована в базальном и базально-медиальном сегментах до 21 мм (Z-score 12,56); ЗСЛЖ 6,5 мм (Z-score 5), обструкция выходных трактов обоих желудочков (градиент в выводящем отделе левого желудочка 135 мм рт.ст., правого желудочка — 35 мм рт.ст.), недостаточность на митральном клапане 2 степени, левая атриомегалия (ЛП 23*24 мм, Z-score 2,97). При оценке рентгенограммы ОГК отмечена кардиомегалия с кардиоторакальным индексом 71%. При анализе ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, выраженные нарушения реполяризации (подъем сегмента ST в отведениях I, II, aVR, aVL, V3-V6), единичные желудочковые экстрасистолы. Ребенок также был осмотрен врачом-генетиком, рекомендовано исследование гена *RTPN11*.

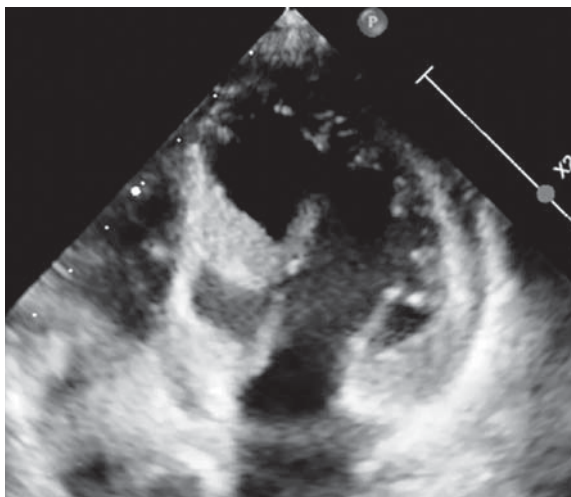


Рис. 1. Эхокардиограмма в возрасте 4-х лет (через 3,5 года после операции): модифицированная апикальная позиция, В-режим. Эхокардиографические признаки асимметричной гипертрофической кардиомиопатии с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки, полость левого желудочка ремоделирована, в базальном сегменте визуализируется редуцированный участок миокарда в проекции миоэктомии. Градиент в выводящем отделе левого желудочка — 23 мм рт ст, градиент внутрижелудочковый — 11 мм рт ст. Недостаточность митрального клапана II степени. Нарушение локальной сократимости левого желудочка за счет дискинезия межжелудочковой перегородки. Нарушение диастолической функции левого желудочка

Ребенку была подобрана доза бета-блокатора (Пропранолол). В дальнейшем он был направлен на хирургическое лечение. В возрасте 7 мес ему проведено иссечение гипертрофированного миокарда МЖП в условиях искусственного кровообращения (НИИ кардиологии, г. Томск). Послеоперационный период протекал гладко.

По инициативе родителей молекулярно-генетическое обследование выполнено в Испании (молекулярно-генетический центр «Health in Code»). Выявлен патогенный вариант в гетерозиготном состоянии: нуклеотидный вариант *c836A>C* (нуклеотидный код: *NM_002834.3:c.836A>C*, *NC_000012.11:g.112910827A>C*; аминокислотный код: *NP_002825.3:p.Tyr279Ser. dbSNP ID: rs121918456*) в экзоне 7 гена. У родителей пробанда данный нуклеотидный вариант не выявлен. Таким образом, пациенту в возрасте 8 мес был подтвержден синдром Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD). С возраста 2-х лет на коже ребенка стали появляться характерные для синдрома гиперпигментированные участки цвета кофе с молоком.

При динамическом наблюдении после хирургического лечения отмечено:

- купирование симптомов ХСН;
- нормальное физическое развитие ребенка;
- снижение уровня *NT-proBNP* (через 4 года — 451 пг/мл при норме до 62 пг/мл);

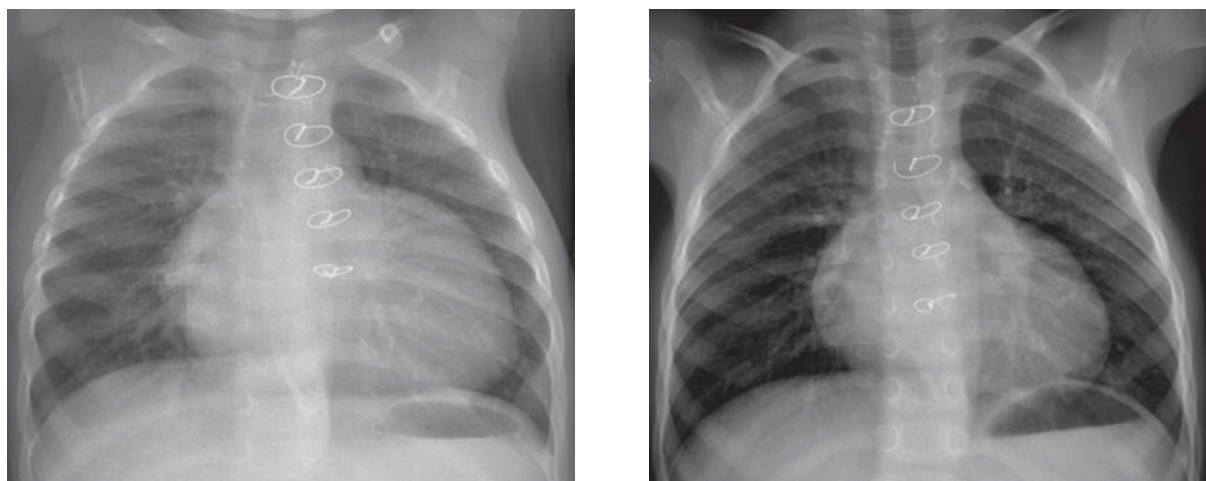


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. Слева — через 1 месяц после операции, кардиоторакальный индекс 70%. Справа — через 3,5 года после операции, кардиоторакальный индекс 57%

- нормализация размеров правого предсердия и уменьшение выраженности левой атриомегалии по данным ЭхоКГ (рис. 1);
- отсутствие обструкции в выводном отделе желудочков;
- уменьшение кардиоторакального индекса на рентгенографии ОГК в прямой проекции (рис. 2), на ЭКГ (рис. 3).

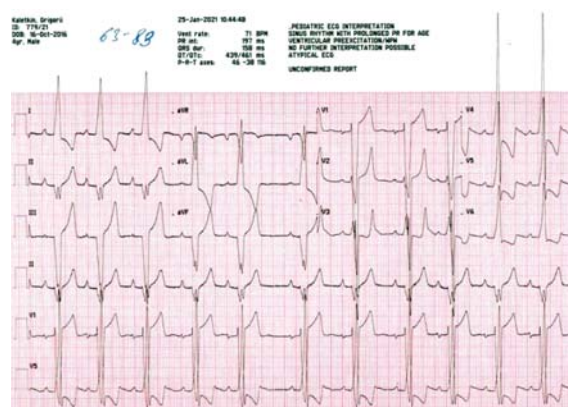


Рис. 3. Электрокардиограмма пациента в возрасте 4-х лет (через 3,5 года после операции): ритм синусовый, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушения реполяризации на фоне внутрижелудочковой блокады



ПРОГНОЗ

До 90% пациентов с синдромом Нунан имеют заболевания сердечно-сосудистой системы в виде врожденных пороков сердца и/или кардиомиопатий, преимущественно гипертрофического фенотипа (20–30%) [7]. Частота манифестации гипертрофического фенотипа кардиомиопатии при синдроме Нунан на первом году жизни составляет около 57%, более чем у половины из них — до 6 месяцев жизни [8]. Развитие кардиомиопатии значительно влияет на прогноз пациентов с синдромом Нунан в связи с развитием клиники ХСН высокого функционального класса (24%) [9]. Пациенты с синдромом Нунан без гипертрофического фенотипа кардиомиопатии имеют нормальную продолжительность жизни, соответствующую общей популяции. Двухлетняя выживаемость новорожденных с синдромом Нунан и симптомами ХСН, развившимися в первые 6 месяцев жизни, составляет около 30%, дебютировавших на первом году жизни без ХСН — около 75%, старше года и без симптомов ХСН — 95% [10, 11].

Ранняя верификация диагноза позволила назначить адекватную медикаментозную терапию и провести своевременное хирургическое лечение. В данном случае можно ожидать нормальную продолжительность жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента первого описания синдрома к настоящему времени по данным иностранных и российских источников известно не более 300 случаев. Наиболее тяжелым симптомом заболевания является кардиомиопатия. У пациентов с синдромом LEOPARD при эхокардиографическом исследовании более выражена гипертрофия миокарда желудочков, в большей степени изменена диастолическая функция миокарда, чаще наблюдается обструкция выходного тракта обоих желудочков, нередко в сочетании с дилатацией коронарных артерий и изменениями клапанного аппарата [12]. В представленном клиническом случае у мальчика 4-х месяцев жизни развилась выраженная сердечная недостаточность, обусловленная бивентрикулярной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией в структуре наследственного моногенного синдрома, недостаточность митрального клапана и дилатация обоих предсердий. Помимо медикаментозного лечения, несмотря на малый возраст ребенка, было принято решение о проведении септальной миозектомии с целью снижения градиента давления в выводном отделе левого желудочка. Стоит отметить, что к преимуществам септальной миозектомии относят быстрое и стойкое в отношении долгосрочной перспективы улучшение клинического состояния, и, как следствие, качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные инструментальных исследований и клинические симптомы пациентов с синдромом Нунан указывают на более тяжелое течение гипертрофической кардиомиопатии у этой категории больных [13]. В связи с развитием выраженной ХСН на фоне обструкции выводных отделов одного или обоих желудочков, пациенты с синдромом Нунан с множественными лентиго (LEOPARD) зачастую нуждаются в проведении более интенсивной терапии, включающей помимо медикаментозного и хирургическое лечение. Данная категория пациентов нуждается в активном мониторинге детскими кардиологами, а также в медико-генетическом консультировании семьи.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, Gonzalez-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, Quinteiro Gonzalez S, Riaño Galán I, Ezquieta Zubicaray B, López-Siguero JP. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas [Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020 Jul;93(1):61.e1-61.e14. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.04.008.
2. Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. Multiple Lentigenes Syndrome. *American Journal of Diseases of Children*. 1969;117(6):652–62. doi: 10.1001/archpedi.1969.02100030654006.
3. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(1):33–9. doi: 10.1038/jhg.2015.114.

4. Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F. Leopard Syndrome: Clinical Features and Gene Mutations. *Molecular Syndromology*. 2012;3(4):145–57. doi: 10.1159/000342251.
5. Sarkozy A, Didilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):13.
6. de Onis M, Monteiro C, Akre J, Clugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bull World Health Organ*. 1993;71(6):703–12.
7. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathyFamily: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev*. 2018;39(5):676–700. doi: 10.1210/er.2017-00232
8. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, Smith G, Patton M, McKenna W. Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1189–92. doi: 10.1016/0735-1097(93)90436-5
9. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:41–7.
10. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 2015 Jul 1;39(1):13–19. doi: 10.1016/j.ppedcard.2015.01.002.
11. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: A study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2012;164:442–8.
12. Cerrato F, Pacileo G, Limongelli G, et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and Leopard syndromes. *Cardiol. Young*. 2008;18(6):575–580.
13. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young*. 2005;15:632–42.

СИНДРОМ ПИРСОНА

А.М. Милованова, Т.В. Вашурина, П.В. Ананьин, А.Г. Агаронян, А.Н. Цыгин

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Пирсона — генетически детерминированный нефротический синдром, сопровождающийся офтальмологическими и неврологическими нарушениями. Наиболее характерным экстраренальным проявлением, описываемым при данном синдроме, является микрокория, обусловленная аплазией или атрофией мышцы, расширяющей зрачок. Впервые данное заболевание описано в 1963 году Пирсоном М. [1], сообщившем о двух сестрах с врожденным нефротическим синдромом и микрокорией. Обе сестры погибли в течение первых двух недель жизни. При патоморфологическом исследовании выявлено комплексное недоразвитие глаза с аномалиями хрусталика, атрофией цилиарной мышцы, изменениями роговицы и сетчатки.

Синдром Пирсона обусловлен дефектом белка бета-2 цепи ламинина, который участвует в клеточной адгезии, пролиферации, дифференциации и миграции. Данный белок представлен в гломерулярной базальной мембране, различных структурах глаза, нервномышечной системе, что и обуславливает проявления синдрома Пирсона [2].

По данным международного регистра Podonet.org [3], частота синдрома Пирсона крайне низка и составляет 2,5% от детей с генетически детерминированным нефротическим синдромом, в свою очередь, имеющих частоту 1–2 случая на 100 000 детей. В России на сегодняшний день описан лишь один случай синдрома Пирсона [4]. По результатам проведенного нами исследования [5], среди российских детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом синдром Пирсона диагностирован лишь у 2% (что может быть объяснено низкой осведомленностью врачей и тяжелым течением заболевания, ведущим к перинатальной смертности). В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) за последние 20 лет синдром Пирсона подтвержден лишь у двоих sibсов, о которых мы и планируем рассказать.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

В отделение нефрологии поступили sibсы таджикской национальности, проживающие на территории Челябинской области: брат 4 года 3 месяца и сестра 2 года 10 месяцев. Дети рождены от близкородственного брака (родители — двоюродные дядя и племянница).

У мальчика М. с возраста 6 месяцев отмечается персистирующая протеинурия от 0,3 до 3,3 г/л с умеренной гипоальбуминемией (показатели неизвестны); периодически — пастозность голеней, стоп; в единичных анализах — глюкозурия; гематурия до 15 в поле зрения. В возрасте 3,5 лет проведена тандемная масс-спектрометрия крови: активность лизосомальных ферментов в пределах нормы. Ребенок наблюдается офтальмологом по поводу врожденной катаракты и глаукомы. С 6-ти месячного возраста проводится стероидная терапия

курсами без эффекта. Также ребенок получает антигипертензивную и нефропротективную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента Эналаприлом 0,11 мг/кг.

У девочки С., со слов родителей, протеинурия от 0,3 до 1,3 г/л, гематурия до 20 в поле зрения отмечены с возраста 3-х месяцев, в единичных анализах глюкозурия. Ребенок наблюдается офтальмологом по поводу врожденной катаракты и глаукомы. С 10-ти месячного возраста также назначалась стероидная терапия курсами с периодической отменой (продолжительность курсов и доза не зафиксированы в медицинской документации). В терапии также Эналаприл 0,17 мг/кг/сут.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При осмотре мальчика М.: физическое развитие очень низкое (ниже 3 перцентилей). Кожные покровы смуглые, усиленный сосудистый рисунок на груди. Диффузная мышечная гипотония. Подкожно-жировая клетчатка распределена по «кушингоидному» типу. Периферических отеков нет. Артериальное давление на правой руке 125/90 мм рт.ст., на левой — 130/90 мм рт.ст., ЧСС — 96 ударов в минуту. У ребенка отмечаются множественные стигмы дизэмбриогенеза: круглое лицо, плоское переносье, диспластичные, низко посаженные ушные раковины, негрубое изменение дерматоглифики, низкая граница роста волос на лбу, голубоватые склеры, гипермобильный синдром (рис. 1).

Лабораторно выявлена следовая протеинурия 0,3 г/л, гипопроteinемии и гипоальбуминемии нет, отмечается снижение функции почек по клубочковой фильтрации: сывороточный креатинин 51 мкмоль/л, рСКФ по формуле Шварца 60,8 мл/мин/1,73 м², что соответствует хронической болезни почек 2-й стадии. Лактат 3,4 ммоль/л.

При осмотре офтальмологом обнаружены двусторонние гипоплазия радужной оболочки, микрокория (рис. 2), врожденная катаракта, глаукома, сходящееся содружественное косоглазие, горизонтальный нистагм.

Проведено молекулярно-генетическое обследование: секвенирование клинического экзона, выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.1890G>A*, *p.Q630Q* в гомозиготном положении в гене *LAMB2*.



Рис. 1. Мальчик М. при поступлении

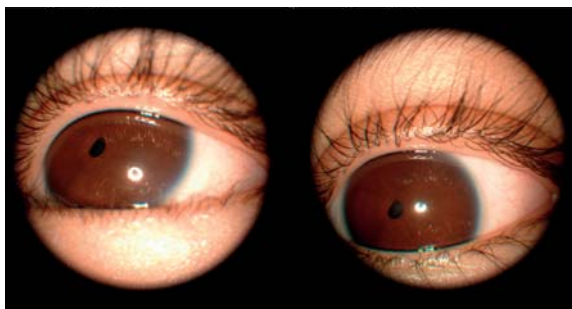


Рис. 2. Микрокория у мальчика с синдромом Пирсона



Рис. 3. Девочка С. при поступлении

У девочки С. физическое развитие также очень низкое (ниже 3 перцентиля). Кожные покровы смуглые, усиленный сосудистый рисунок на груди, гипертрихоз. Диффузная мышечная гипотония. Подкожно-жировая клетчатка распределена по кушингоидному типу. Периферических отеков нет. АД на обеих руках 140/90 мм рт.ст., ЧСС 100 ударов в минуту.

При осмотре обращают на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза: диспластичные, низко посаженные ушные раковины, низкая граница роста волос на лбу, голубоватые склеры, гипермобильный синдром, тонкая верхняя губа, широкая грудная клетка (рис. 3).

Лабораторно подтверждены протеинурия 1 г/л (1 г/сут), глюкозурия, гипопроteinемия 47 г/л, гипоальбуминемия нет, гиперхолестеринемия 6,78 ммоль/л, отмечается снижение функции почек по клубочковой фильтрации (сывороточный креатинин 40 мкмоль/л, рСКФ по формуле Шварца 63,9 мл/мин/1,73 м², что соответствует хронической болезни почек 2-й стадии), мочевины 8,44 ммоль/л, лактат 3,2 ммоль/л.

При осмотре офтальмологом верифицированы двусторонние гипоплазия радужной оболочки, микрокория, врожденная катаракта, глаукома, сходящееся содружественное косоглазие, амблиопия высокой степени, горизонтальный нистагм (рис. 4).

При проведении молекулярно-генетического исследования (один ампликон методом прямого автоматического секвенирования) найден тот же нуклеотидный вариант, что и у брата. У родителей подтвержден этот же вариант в гетерозиготном положении.



Рис. 4. Микрокория у девочки С.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

С учетом клинической картины (протеинурия от следовых до нефротических значений без выраженной гипопротеинемии, гипоальбуминемии, отеков, гематурия, наличие экстраренальных проявлений, включающих патологию зрения, в т.ч. микрокория, а также мышечную гипотонию и задержку психоречевого развития), наследственного анамнеза (близкородственный брак, сибсы), результатов молекулярно-генетического обследования, у детей имеет место наследственная нефропатия, синдром Пирсона. В зависимости от выраженности протеинурии и, как следствие, развития гипопротеинемии и гипоальбуминемии, клинический диагноз может варьироваться (изолированная протеинурия или нефротический синдром).



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

В динамике у обоих детей выявлены нарастание протеинурии (у мальчика до 2,17 г/л, 1,302 г/сут, у девочки — 3,53 г/л, 2,648 г/сут), гематурии (у мальчика — до 38 в поле зрения, у девочки — до 72), отмечаются незначительные гипопротеинемия, гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия. Периферических отеков нет.

У мальчика за время наблюдения не отмечено прогрессирования хронической болезни почек (в возрасте 6 лет 2 месяца сывороточный креатинин — 57,9 мкмоль/л, рСКФ по формуле Шварца 68 мл/мин, мочевины 7,3 ммоль/л). У девочки при снижении функции почек по клубочковой фильтрации до цифр, соответствующих хронической болезни почек 4-й стадии (в возрасте 4 года 10 месяцев сывороточный креатинин — 130,5 мкмоль/л, рСКФ 25 мл/мин, мочевины 12,2 ммоль/л), появились осложнения: анемия, гиперпаратиреозидизм, остеопения, ацидоз.

Таким образом, по завершении наблюдения в нашем отделении мальчик М. выписан с диагнозом: «Наследственная нефропатия, синдром Пирсона (нуклеотидный вариант с.1890G>A, р.Q630Q в гомозиготном положении в гене *LAMB2*): стероидрезистентный нефротический синдром с гематурией, активная стадия. Артериальная гипертензия 2-й степени. Хроническая болезнь почек 2-й стадии. Гипоплазия радужной оболочки, микрокория, врожденная катаракта, косоглазие сходящееся содружественное, глаукома, амблиопия высокой степени, горизонтальный нистагм OU (обоих глаз)».

Девочка С. выписана с диагнозом: «Наследственная нефропатия, синдром Пирсона (нуклеотидный вариант с.1890G>A, р.Q630Q в гомозиготном положении в гене *LAMB2*): стероидрезистентный нефротический синдром с гематурией, активная стадия. Артериальная гипертензия (целевые уровни артериального давления в условиях антигипертензивной терапии). Хроническая болезнь почек 4-й стадии. Гипоплазия радужной оболочки, микрокория, врожденная катаракта, сходящееся содружественное косоглазие, глаукома, амблиопия высокой степени, горизонтальный нистагм OU (обоих глаз). Нормоцитарная нормохромная анемия легкой степени. Хроническая белково-энергетическая недостаточность».

Обоим детям рекомендована нефропротективная и антигипертензивная терапия Эналаприлом, метаболическая терапия Рибофлавином, Тиамином, Коэнзимом Q с целью коррекции неврологических нарушений, а также посиндромная терапия осложнений хронической болезни почек и подготовка к заместительной почечной терапии.



ПРОГНОЗ

С учетом наследственного генеза заболевания, выраженной протеинурии, а также локализации поврежденного белка (гломерулярная базальная мембрана), прогрессирование хронической болезни почек при синдроме Пирсона является вопросом времени. У девочки в связи с более ранним дебютом заболевания снижение функции почек отмечалось быстрее, и к возрасту 4,5 лет скорость клубочковой фильтрации достигла цифр, характерных для ХБП 4-й стадии. После этого ребенок вышел из-под наблюдения (вероятнее всего, вследствие перехода под наблюдение трансплантологов, которые консультировали детей заблаговременно).

Для детей с наследственными дефектами белков гломерулярной базальной мембраны целесообразно применять нефропротективную терапию с целью замедления снижения функции почек параллельно с подготовкой к заместительной почечной терапии (вакцинация ребенка, обследование потенциальных родственных доноров, наблюдение специалистами диализных центров по месту жительства, психологическая поддержка детей и их родителей).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нефротический синдром с экстраренальными проявлениями (офтальмологическими, неврологическими, урологическими, кардиологическими и др.) или изолированная протеинурия вследствие малой осведомленности региональных педиатров и нефрологов зачастую расценивается как идиопатический нефротический синдром и подвергается стероидной терапии, что не приводит к ожидаемой ремиссии при генетических формах нефропатий. В то же время своевременная консультация генетиком с учетом нефрологических особенностей пациента способствует более ранней диагностике. Это позволяет воздержаться от заведомо неэффективной, но потенциально опасной иммуносупрессивной терапии и направить вектор наблюдения в сторону нефропротективной и посиндромной терапии. Также своевременное генетическое консультирование позволит сократить число семейных случаев и увеличит шансы пары на рождение здорового ребенка при наличии отягощенного наследственного анамнеза.

При наличии характерных экстраренальных проявлений (как, например, микрокория при синдроме Пирсона) можно не просто заподозрить наследственный генез заболевания, но и сузить круг диагностического поиска до 1–2 заболеваний, что делает возможной таргетную молекулярно-генетическую диагностику.

При генетическом дефекте белков гломерулярной базальной мембраны или щелевой диафрагмы функционирование подоцитарного фильтра неполноценно, что приводит к развитию некупируемой протеинурии и способствует снижению почечных функций. Стероидная, иммуносупрессивная, метаболическая терапия в отношении нефропатии в данном случае неэффективна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятность наследственной патологии у sibсов с аналогичной симптоматикой, указаниями на близкородственный брак крайне высока и требует прицельного осмотра клинического генетика с целью оценки фенотипических «маркеров» синдромальных состояний.

При выявлении подобных характерных проявлений (микрокория, глаукома, врожденная катаракта, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития) следует проводить диагностику с учетом фенотипических особенностей. Стероидная и иммуносупрессивная терапия неэффективны при раннем дебюте болезни (на 1-м году жизни), а при подозрении на наследственную патологию назначение нефропротективной терапии является единственной потенциальной терапевтической опцией. Важно отметить необходимость пренатального генетического консультирования и просветительской работы в семьях с больным ребенком.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pierson M, Cordier J, Hervouet F, Rauber G. An Unusual Congenital And Familial Congenital Malformative Combination Involving The Eye And Kidney. *J Genet Hum.* 1963;12:184–213.
2. Zenker M, Aigner T, Wendler O, et al. Human laminin b2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2004;13(21):2625–2632. doi: 10.1093/hmg/ddh284
3. Trautmann A, Lipska-Zi\ketkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr.* 2018;6. doi: 10.3389/fped.2018.00200
4. Каган М.Ю., Бервина Н.Н., Жанетова А.А. Случай «мягкого» варианта синдрома Пирсона // Нефрология. 2007;2:198–201.
5. Милованова А.М., Ананьин П.В., Вашурина Т.В. и др. Особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома у российских детей // Российский педиатрический журнал. 2022;24(6): 381–388. doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-6-381-388.

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХЕРЛИНА–ВЕРНЕРА–ВУНДЕРЛИХА У РЕБЕНКА 1 ГОДА

И.Н. Хворостов, А.А. Русаков

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром OHVIRA (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) или синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха (СГВВ), относится к очень редкому, III типу врожденных аномалий развития Мюллеровых и мезонефральных протоков, который включает удвоение матки (полное или неполное), одностороннюю аплазию нижних двух третей удвоенного влагалища, агенезию или аплазию почки на ипсилатеральной стороне обструктивной гемивагины [1]. Точная частота синдрома не известна, но сочетание агенезии, гипоплазии, мультикистозной дисплазии (МД) или эктопии почки с удвоением матки и обструктивным поражением гемивагины может достигать 3% от общего числа выявленных почечных аномалий [2]. По данным гинекологов, порок встречается у 0,16–10% женщин с пороками развития половой системы. Обычно первые клинические проявления OHVIRA совпадают с периодом полового созревания, т.е., к возрасту 10–12 лет, и сопряжены с высоким риском бесплодия, вследствие эндометриоза, инфицирования гемометрокольпоса в обструктивной гемивагине и присоединении сепсиса [3]. Диагностика OHVIRA у новорожденных сложна, прежде всего, в силу низкой осведомленности детских хирургов и урологов-андрологов об ассоциации порока половых и мочевых органов, что приводит к необоснованным и неправильным хирургическим вмешательствам.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

У плода беременной А. 25 лет на сроке 32–33 недели по данным УЗИ выявлен гидронефроз 3 ст. слева, жидкостное образование в брюшной полости размером 7,0×8,0×8,0 см, (предположительно мегацистис), агенезия правой почки. На первом и втором скрининговом УЗИ патологии обнаружено не было. На сроке беременности 39 недель произошли самопроизвольные роды новорожденной девочкой весом 3280 г, ростом 53 см. При первичном осмотре в палате новорожденных в брюшной полости у ребенка определялось округлое образование плотнoэластичной консистенции, расположенное по средней линии, несмещаемое, размером 8,0×10,0×8,0 см, с верхней границей на 3 см выше лонных костей. При визуальном осмотре гениталий видимой патологии не обнаружено. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. На 2-е сутки жизни выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства («Sono Scare 6000» с использованием мультисекторных датчиков 2,5–5,0 МГц и 7,5–10,0 МГц). Визуализирована расширенная собирательная система левой почки, объемное образование в брюшной полости (предположительно, киста яичника), гипоплазия правой почки. Больная была отправлена на амбулаторное наблюдение детским

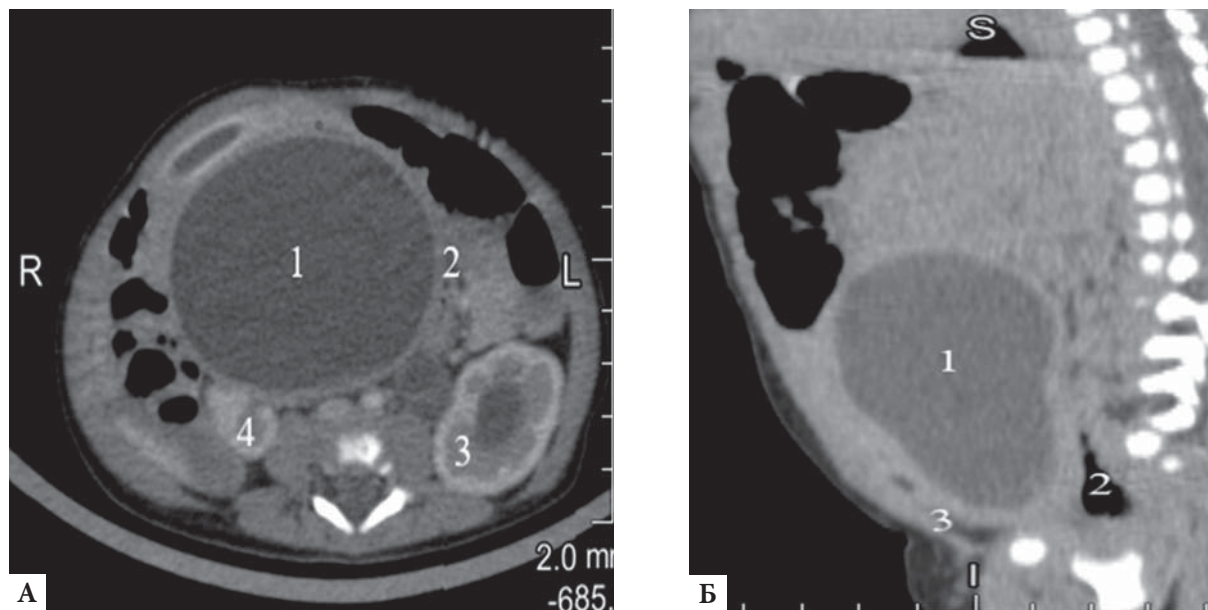


Рис. 1. Компьютерная томография ребенка с синдромом Герлина-Вернера-Вандерлиха.
А — T2 взвешенные изображения, аксиальная проекция: 1 — правая половина удвоенного влагалища, заполненная жидкостью, 2 — левая половина удвоенного влагалища, 3 — гидронефроз 3 ст. левой почки, 4 — гипоплазированная правая почка;
Б — T2 взвешенные изображения, сагиттальная проекция: 1 — расширенная правая половина гемивагины, 2 — прямая кишка, 3 — мочевого пузыря

хирургом. На 3-й неделе жизни состояние ребенка ухудшилось: появилось периодическое беспокойство, срыгивания, жидкий стул, повышение температуры до субфебрильных цифр. Для уточнения анатомического варианта порока была выполнена КТ с контрастированием. Обнаружено удвоение матки с обструкцией правой половины удвоенной гемивагины, гидронефроз 3 ст. слева, гипоплазия правой почки (рис. 1), что было расценено как проявления синдрома ОНВІРА.

УЗИ почек и мочевого пузыря: левая почка размером 82×36, расположена в типичном месте, лоханка 6 мм, смешанного типа, все группы чашечек расширены до 5-7 мм. Кровоток в левой почке при цветном доплеровском картировании (ЦДК) прослеживается до капсулы. Мочеточник в верхней и средней третях до 4–5 мм, в нижней трети достоверно не визуализируется. Правая почка размером 31×15 мм. Дифференцировка паренхимы сглажена, эхогенность повышена. Мочеточник не дифференцируется.

Для определения объема функционирующей паренхимы и определения показаний к нефроуретерэктомии правой эктопированной почки ребенку проведена радиоизотопная реносцинтиграфия. Обнаружено резкое снижение захвата радиофармпрепаратом (РФП) правой эктопированной почкой, не превышающее 6%, викарная гипертрофия правой почки — захват РФП составляет 93%.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При первичном осмотре в палате новорожденных в брюшной полости у ребенка определялось округлое образование плотноэластичной консистенции, расположенное по средней линии, несмещаемое, размером 8,0×10,0×8,0 см, с верхней границей на 3 см выше лонных костей. При визуальном осмотре гениталий видимой патологии не обнаружено.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

«Врожденный порок развития. Синдром Хёрлина-Вернера-Вундерлиха» (рис. 2).



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

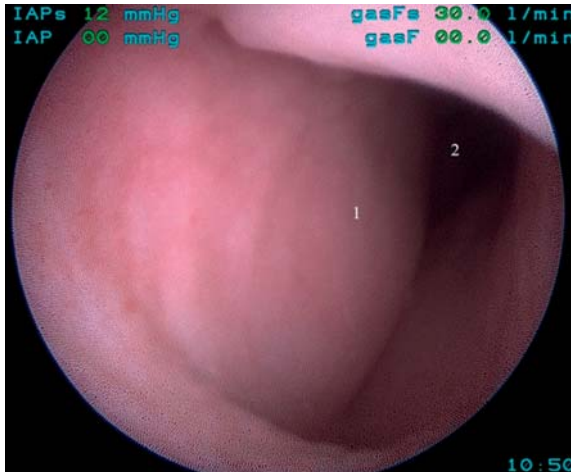


Рис. 2. Вагиноскопия больной с синдромом Герлилина-Вернера-Вандерлиха. Слизистая влагалища не изменена. 1 — вход в левую половину удвоенной гемивагины. 2 — выбухающая стенка перегородки правой половины удвоенной гемивагины

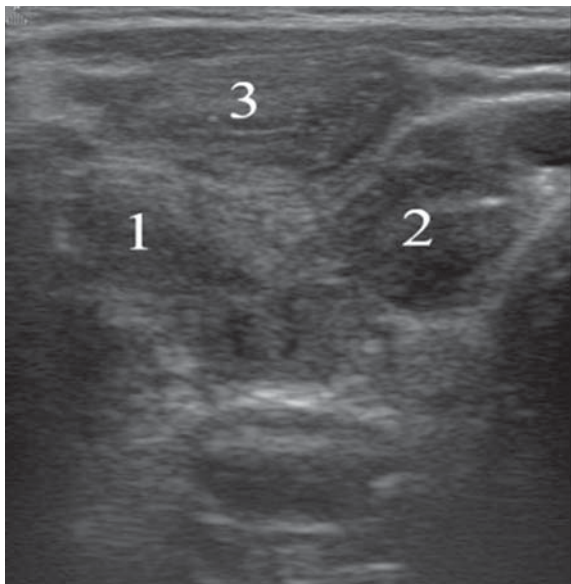


Рис. 3. УЗИ ребенка с синдромом Герлилина-Вернера-Вандерлиха после операции. 1 — левая половина удвоенной матки; 2 — правая половина удвоенной матки; 3 — мочевого пузырь

В возрасте 2-х месяцев была выполнена первая этапная операция, целью которой явилось рассечение полной продольной перегородки и создание адекватного оттока мочи из правой половины удвоенной гемивагины.

Описание операции. Перегородка толщиной до 1 мм рассечена на протяжении 1,5 см в продольном направлении. По краям рассеченной перегородки наложены узловые швы. После вскрытия атрезированной гемивагины выделилось 230 мл жидкости зеленого цвета. Удвоенное влагалище дренировано катетером Фолея № 8. Анализ содержимого: креатинин — 2154 мкмоль/л, мочевины — 11,48 ммоль/л, белок — 7,2 г/л, что соответствует лабораторным критериям мочи и косвенно подтверждает связь мочевой системы с обструктивной гемивагиной. Клеточный состав содержимого: нейтрофильные лейкоциты до 20 в 1 мкл, эритроциты — 4–6 в 1 мкл.

Бактериологическое исследование содержимого: патологической флоры не высеяно. В послеоперационном периоде по дренажу из полости атрезированной половины влагалища отходила моча в объеме до 20–40 мл в сутки. Дренирующая трубка удалена через 14 дней после операции. Отмечается периодическое выделение мочи из влагалища по сформированному свищевому ходу в стенке гемивагины. По данным УЗИ, размеры собирательной системы левой почки уменьшились, полости удвоенной матки и влагалища сомкнуты, содержимого нет (рис. 3).

При поступлении ребенка в возрасте 1 года с учетом данных радиоизотопной ренографии выполнена вторая операция — лапароскопическая нефрэктомия справа. Перед операцией с целью определения места впадения эктопированного правого мочеточника проведена цистоскопия и вагиноскопия.

Цистоскопия. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. В положении больного в литотомической позиции после антисептической обработки наружных половых органов через интроинус во влагалище проведен детский цистоскоп № 7. При осмотре обнаружено, что влагалище разделено вертикальной перегородкой на две половины. Слизистая левой половины влагалища бледная, складчатая. В правую половину влагалища через ранее выполненный разрез на боковой стенке введен цистоскоп. Обнаружено, что на верхнем своде влагалища открывается устье мочеточника дистопированной правой почки. В устье эктопированного мочеточника по струне проводнику заведен катетер Нелатон № 6. Устье левого мочеточника расположено в типичном месте. Справа устье мочеточника не найдено. Треугольник Льево не выражен. Цистоскоп удален.

Открытая лапароскопия. После обработки операционного поля через супраумбиликальный доступ в брюшную полость введен троакар 5 мм для оптического порта. Под визуальным контролем дополнительно установлены два 5 мм троакара в левой и правой подвздошных областях. При ревизии брюшной полости обнаружено, что правая почка располагается в правой подвздошной области над подвздошными сосудами. Оба яичника расположены типично. Матка до 3 см. Рассечена брюшина над правой почкой, далее разрез продолжен по ходу мочеточника до места его впадения в правую половину удвоенного влагалища. Правая почка размером 3×1,5 см, мочеточник диаметром до 3 мм. С помощью электрокоагуляции сосуды почки лигированы, мочеточник отсечен сразу над местом его впадения во влагалище. Гемостаз по ходу операции. Дефект в месте удаленной почки без признаков кровотечения. В полость малого таза справа через прокол от ранее установленного троакара проведен дренаж по Генералову. Почка извлечена через расширенный пупочный разрез. Троакары удалены, раны послойно ушиты. Асептические повязки наложены.

Ребенок выписан на амбулаторное лечение и наблюдение нефрологом и детским хирургом по месту жительства.



ПРОГНОЗ

Раннее выявление врожденных пороков развития половой системы, своевременное адекватное лечение и медицинская реабилитация должны способствовать улучшению репродуктивного здоровья женщины. Однако частота ошибочных диагнозов пороков развития репродуктивной системы от рождения до пубертатного периода составляет 24–34%, что приводит к неправильной тактике лечения, необоснованным операциям и, в итоге, к тяжелым последствиям. После подтверждения диагноза лечением первой линии является резекция влагалищной перегородки, позволяющая дренировать ее содержимое во влагалище, для предотвращения предотвращающее возможных осложнений, таких, как гематометра или пиометра, гематосальпинкс или пиосальпинкс, эндометриоз, бесплодие. Дистопированная гипоплазированная почка подлежат удалению, если имеется викарная гипертрофия контралатерального органа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром OHVIRA, или СГВВ, относится к сложным порокам развития Мюллеровых протоков, включающего удвоение матки, атрезию одной из половин влагалища и агенезию почки с ипсилатеральной стороны, чаще справа [4, 5]. До 2018 года в иностранной литерату-

ре описано 11, а в отечественной — только 3 случая лечения СГВВ у новорожденных [6–8]. Причина аномалии связана с дефектом формирования каудального конца Вольфова протока, что приводит к недоразвитию Мюллеровых протоков, дефектам их слияния или недостаточной резорбции маточной перегородки. Поскольку верхние две трети влагалища развиваются из Мюллеровых протоков, а нижняя треть из урогенитального синуса, СГВВ редко сочетается с пороками влагалища [9]. Учитывая сложный эмбриогенез порока, возможны различные варианты, не описанные в стандартных классификациях [10]. Например, перегородка влагалища может иметь фенестрацию и, таким образом, обструкция может быть частичной или полной, что определяет клиническую картину и сроки развития осложнений в пубертатном периоде. В случаях, когда перегородка влагалища очень тонкая, возможно ее выпадение через интроинус в виде кистозного образования, по виду напоминающего кисту Гартнерова протока, что значительно облегчает диагностику и лечение, особенно в периоде новорожденности [11, 12]. Описаны редкие варианты аномального впадения мочеточника диспластичной почки в полость атрезированной вагины или матки, хотя чаще мочеточник заканчивается слепо [13–15].

Основным методом антенатальной диагностики СГВВ считается УЗИ. Выявление объемного образования в брюшной полости и поражение почки в виде МД эктопированной почки или ее агенезии позволяет заподозрить СГВВ. Однако, отличить эктопическую МД от гипоплазированной почки в антенатальном периоде бывает довольно сложно. Кроме этого, диспластическая почка к моменту рождения может атрофироваться. Расширенная половина удвоенной матки при антенатальном УЗИ может быть принята за мочевой пузырь или кисту яичника, как в нашем случае, вследствие искажения ультразвуковой картины, вызванной смещением тазовых структур расширенной гемивагиной. Возможна компрессия мочеточника контралатеральной почки, что проявляется картиной антенатального уретерогидронефроза. Точное определение анатомического варианта аномалии с целью планирования объема оперативного лечения возможно только по данным КТ или магнитно-резонансной томографии, которая позволяет с точностью до 100% определить особенности взаимоотношения Мюллеровских и Вольфовых структур, наличие очагов эндометриоза, расположение эктопированного мочеточника, оценить степень расширения собирательной системы почек.

У новорожденных, учитывая сложность и гетерогенность СГВВ, рекомендуется этапное хирургическое лечение. На первом этапе обоснованным вмешательством считается вскрытие перегородки гемивагины чрезвлагалищным доступом под визуальным контролем или с использованием вагиноскопии. Полное удаление влагалищной перегородки имеет важное значение, особенно в пубертатном периоде, так как неполная резекция может привести к стенозу влагалища и необходимости дополнительных операций, хотя такая тактика у новорожденных применяется редко [16]. Операцию у новорожденных в большинстве случаев не рекомендуют выполнять в экстренном порядке, поскольку увеличение объема содержимого обструктивной гемивагины может быть связано с действием материнских эстрогенов на эндометрий матки новорожденной. Например, описаны случаи спонтанной регрессии расширенной половины гемивагины, после прекращения действия материнских эстрогенов [17]. В нашем случае имел место редкий вариант порока, поскольку продольная перегородка гемивагины не пролабировала через интроинус, что потребовало сложной диагностики и оперативного пособия в периоде новорожденности. Значительный объем гидрометрокольпоса был связан с накоплением мочи из правой гипоплазированной почки с аномальным впадением эктопированного мочеточника в полость атрезированной вагины, что определило необходимость хирургического лечения по срочным показаниям. В этой

связи обязательным является биохимический анализ жидкости, полученной после дренирования гидростомы с определением концентрации мочевины, креатинина, общего белка и клеточного состава. Ценность лапароскопии заключается в возможности лечения сопутствующего эндометриоза, но для подтверждения диагноза СГВВ обычно не используется [18]. В дальнейшем лечение осуществляется мультидисциплинарной группой специалистов (детский уролог, детский гинеколог, нефролог). Как правило, гипоплазированная или мультикистозная почка подлежит удалению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение сочетания односторонней агенезии или МД почки с объемным образованием в брюшной полости у новорожденных требует исключения СГВВ. Достоверными методами подтверждения диагноза СГВВ у новорожденных может считаться вагиноскопия, УЗИ, МРТ или КТ. Хирургическое лечение предусматривает иссечение перегородки удвоенного влагалища для создания оттока жидкости и одномоментную или отсроченную нефрэктомии тазовой дистопированной почки на ипсилатеральной стороне. Рекомендуется анализ содержимого гидростомы с определением концентрации креатинина, мочевины, клеточного состава для подтверждения связи удвоенной матки с эктопированным мочеточником.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988;49(6):944–955. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59942-7
2. Wunderlich M. Seltene Variante einer Genitalmissbildung mit Aplasie der rechten Niere [Unusual form of genital malformation with aplasia of the right kidney]. *Zentralbl Gynakol.* 1976;98(9):559–562.
3. Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril.* 2007;87(4):918–922. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.015
4. Herlyn U, Werner H. Das gemeinsame Vorkommen von offener Gartner-Gang-Zyste, gleichseitiger Nierenaplasie und Uterusdoppelmissbildung als typisches Missbildungssyndrom [Simultaneous occurrence of an open Gartner-duct cyst, a homolateral aplasia of the kidney and a double uterus as a typical syndrome of abnormalities]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1971;31(4):340–347.
5. Vercellini P, Daguati R, Somigliana E, Viganò P, Lanzani A, Fedele L. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril.* 2007;87(4):719–724.
6. Orazi C, Lucchetti MC, Schingo PM, Marchetti P, Ferro F. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys, blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Sonographic and MR findings in 11 cases. *Pediatr Radiol.* 2007;37(7):657–665. doi: 10.1007/s00247-007-0497-y
7. Pisklakov AV, Pavlenko NI, Ponomarev VI, Lysov AV, Gorlina AY. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with ureteral ectopia in an adolescent girl. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-233-236
8. Shidakov IH, Kalniyazov BM. Hydrometrocolpos in a newborn. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2019;9(4):88–93. doi: 10.30946/2219-4061-2019-9-4-88-93
9. Epelman M, Dinan D, Gee MS, Servaes S, Lee EY, Darge K. Müllerian duct and related anomalies in children and adolescents. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013;21(4):773–789. doi: 10.1016/j.mric.2013.04.011
10. Ación P, Ación M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2377–2384. doi: 10.1093/humrep/deh423
11. Kostyukov KV, Podurovskaya YuL, Kucherov YuI, Gus AI. Prenatal diagnostics of obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2011;3:78–81 (in Russ).

12. Wu TH, Wu TT, Ng YY, et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome consisting of uterine didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis in a newborn. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(1):68–71. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.11.014
13. Garge S, Bagga D, Acharya SK, et al. Herlyn-Weber-Wunderlich syndrome with ectopic ureter in prepubertal female. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons.* 2014 Apr;19(2):103–105. doi: 10.4103/0971-9261.129607
14. Wang ZJ, Daldrup-Link H, Coakley FV, Yeh BM. Ectopic ureter associated with uterine didelphys and obstructed hemivagina: preoperative diagnosis by MRI. *Pediatr Radiol.* 2010;40(3):358–360. doi: 10.1007/s00247-009-1454-8
15. Gholoum S, Puligandla PS, Hui T, Su W, Quiros E, Laberge JM. Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). *J Pediatr Surg.* 2006;41(5):987–992. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.021
16. Wang J, Zhu L, Lang J, et al. Clinical characteristics and treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):947–950. doi: 10.1007/s00404-014-3286-5
17. Capito C, Echaieb A, Lortat-Jacob S. Pitfalls in the diagnosis and management of obstructive uterovaginal duplication: A series of 32 cases. *Pediatrics* 2008;122:e891–e897. doi: 10.1542/peds.2008-0219
18. Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril.* 2007;87(4):918–922. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.015

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА И СИНДРОМА ШВАХМАНА-ДАЙМОНДА

О.И. Симонова, А.А. Красюкова, Е.А. Рославцева, О.В. Кустова, Ю.В. Горина

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Швахмана-Даймонда (СШД; Shwachman-Diamond syndrome, OMIM 260400) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, дисфункцией костного мозга (нейтропения 98%, анемия 42%, тромбоцитопения 31%, панцитопения 19%), задержкой роста и скелетными аномалиями [1, 2]. В ноябре 1964 г. медики Швахман и Даймонд впервые опубликовали информацию о синдроме, где экзокринная недостаточность поджелудочной железы сочетается с дисфункцией костного мозга.

В 2001 году в Торонто идентифицировали ген *SBDS* на хромосоме 7 (7q11), он состоит из 5 экзонов, кодирующих белок из 250 аминокислот [3]. СШД в 90% случаев вызван патогенными вариантами гена *SBDS* (OMIM 607444) [3]. Наиболее частыми патогенными вариантами гена *SBDS* (до 80% всех случаев СШД) являются с.183_184delTAinsCT и с.258+2T>C [4–6]. В 10% случаев обнаруживаются миссенс- и нонсенс варианты, крупные делеции, которые могут располагаться в любом из экзонов гена *SBDS* [6, 7]. У 10% больных изменения в нуклеотидной последовательности гена *SBDS* не идентифицируются, что указывает на патогенетическую роль других генов [8]. Белок *SBDS* локализуется в ядрышках, преимущественно в участке биосинтеза рибосом. Он является телосомсвязывающим белком в клеточном цикле, который во время S-фазы митоза принимает участие в удлинении теломер хромосом за счет регулирования функции теломеразы [9–11]. Известно, что низкая активность теломеразы у пациентов с СШД способствует укорочению теломер на 20–50% по сравнению со здоровыми людьми, преждевременному старению и гибели клеток [12–14]. Для СШД характерна экзокринная недостаточность поджелудочной железы с рождения с последующим появлением клинических признаков дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, белково-энергетической недостаточности разной степени тяжести [9, 12]. У большинства пациентов определяется снижение уровня панкреатической амилазы и липазы в крови [9, 12, 15], у 50–75% — повышение активности трансаминаз печени [9, 12]. В 88–100% случаев обнаруживаются гематологические нарушения, в частности, нейтропения, которую можно диагностировать уже в неонатальном периоде [9, 16, 17]. У 80% пациентов наблюдается анемия, несколько реже (у 24–88%) — тромбоцитопения [9, 18]. Пациенты с СШД относятся к группе высокого риска развития цитогенетических аномалий и в последующем миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелобластного лейкоза [19–21]. Из костной патологии распространены низкий рост, отставание костного возраста, аномалии развития грудной клетки, гипоплазия фаланг, клинодактилия, метафизарная хондродисплазия, вальгусная или варусная деформация стоп [8, 13]. Приблизительно у половины детей (45%) с СШД обнаруживается снижение минеральной плотности костной ткани [8, 13]. Существенной проблемой для пациентов с СШД являются заболевания полости рта и зубов: рецидивирующие стоматиты, периодонтиты, нарушение минерализации эмали зубов, что ведет к прогрессирующему множественному кариесу [1, 2, 21].

Отмечается гендерное влияние на СШД: мальчики болеют чаще.

Известна частота СШД в Европе: 1 на 77 000. Распространенность СШД в России неизвестна. Не изучались в России и генетические особенности СШД. По нашему мнению, диагноз СШД часто остается неустановленным или устанавливается слишком поздно, что ухудшает прогноз для данной группы пациентов. Дети с СШД могут наблюдаться у врача с такими диагнозами, как синдром мальабсорбции, пищевая аллергия (гастроинтестинальная форма), муковисцидоз, нейтропения (младенческая форма), первичный иммунодефицит.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Впервые в пульмонологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) поступил мальчик 11 лет 8 месяцев, с направляющим диагнозом: «Кистозный фиброз (муковисцидоз), смешанная форма. Генотип не известен». Жалобы при поступлении: недостаточная прибавка в весе, периодические боли и вздутие живота.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды в срок самостоятельные. Масса при рождении 3500 г, длина тела 52 см. Прививки по индивидуальному календарю.

Контакт с туберкулезными больными отрицает, реакция Манту отрицательная. Перенес скарлатину в 9 лет. Часто болеет ОРИ, неоднократно отмечались эпизоды пневмоний.

Обращают на себя внимания неоднократные оперативные вмешательства по поводу гнойного лимфаденита подчелюстных лимфатических узлов после перенесенной скарлатины.

Семейный анамнез: по линии матери у бабушки постоянная анемия, не корректирующаяся препаратами железа, не обследована.

Из анамнеза заболевания: со слов матери, неонатальный скрининг не был проведен. С рождения у мальчика наблюдался жирный, зловонный стул, плохо смывающийся с пеленок. Плохая прибавка в весе при хорошем аппетите. В 1 год жизни весил всего около 6 кг. Впервые госпитализирован в стационар по месту жительства в Научный центр педиатрии и детской хирургии (г. Алматы, Казахстан). Выставлен диагноз: «Муковисцидоз» на основании трехкратных потовых проб по методу Гибсона-Кука. Однако мы отметили, что в выписке указаны очень высокие цифры потовых проб: 297 ммоль/л, 150 ммоль/л и 282 ммоль/л. Выяснено, что потовые пробы были проведены без подготовки, что вызвало сомнения в их результате. При молекулярно-генетическом анализе на частые мутации в гене муковисцидоза мутации не найдены. Ребенку была назначена базисная терапия: Креон, ингаляции с Дорназой-альфа, Урсодезоксихолевая кислота с положительным эффектом. Мальчик стал прибавлять в весе, улучшился характер стула (исчезла видимая стеаторея). Далее ребенок ежегодно планово госпитализировался по месту жительства. При очередной плановой госпитализации в 4 года жизни по месту жительства была повторно проведена потовая проба на аппарате Нанодакт с сомнительным результатом = 50 ммоль/л. В клинических анализах крови всегда отмечалась циклическая нейтропения, лейкопения, анемия легкой степени. По КТ ОГК без патологических изменений, характерных для муковисцидоза.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При осмотре обращал на себя внимание маленький рост, низкое физическое развитие (126 см, ниже 10 перцентиль), дисгармоничное (вес 25 кг ниже 3 перцентиль). Индекс массы тела (ИМТ) = 15,7. Z-scores (WHO AnthroPlus): рост/возраст = -3,07. ИМТ/возраст = -0,94 (норма от -1 до +1) (рис. 1). Сутулость. Кожные покровы бледные. Периорбитальный цианоз. В подбородочной области послеоперационные рубцы.

Зубная эмаль истончена, кариес моляров (рис. 2). Отсутствие симптомов «барабанные палочки» и «часовые стекла». Слоистость и исчерченность ногтевых пластинок. Носовое дыхание свободное. Одышки в покое нет. Кашель при осмотре не беспокоит. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. $\text{SatO}_2=99\%$. Живот визуально увеличен в объеме, расхождение мышц по «белой» линии живота.

Печень (размеры по Курлову) +4 см +2 см +2 см, край печени при пальпации плотный, гладкий, ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул, со слов матери, со склонностью к запорам, но в клинике наблюдался кашицеобразный, с признаками жира, неперевавшими кусочками пищи.

При обследовании лабораторно: в клиническом анализе крови легкая нормохромная, нормоцитарная анемия (Hb 106 г/л, эритроциты $3.5 \times 10^{12}/\text{л}$), лейкопения ($3,99 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения ($0,650 \times 10^9/\text{л}$).



Рис. 1. Пациент (фас, профиль)



Рис. 2. Истонченная зубная эмаль

желудочной железы негомогенна вследствие фиброза и жировой дегенерации, что не характерно для течения муковисцидоза. Выявлен слабый фиброз печени по фиброэластографии

Костный возраст отстает от биологического примерно на 1 год 2 месяца по рентгенограмме кистей. Денситометрия в норме.

Наличие хронической лейкопении, нейтропении, анемии, липоматоза поджелудочной железы, частые рецидивирующие упорные бактериальные инфекции, завышенные и сомнительные результаты потового теста, проведенного по месту жительства, отсутствие частых мутаций в гене муковисцидоза заставили нас усомниться в диагнозе.

В отделении трижды был проведен потовый тест.

1. На аппарате Нанодакт — результат отрицательный (электролиты = 31 ммоль/л).
2. Дважды по методу Гибсона-Кука — оба результата оказались отрицательными (хлориды = 41 ммоль/л при привеске 172 мг и хлориды = 27,6 ммоль/л при привеске 511 мг).

С учетом гематологических показателей, суммируя данные (низкий показатель панкреатической эластазы-1 кала, стеаторея, отсутствие характерных для муковисцидоза изменений по КТ ОГК и придаточных пазух носа) выставлен диагноз: «Синдром Швахмана-Даймонда», который впоследствии был подтвержден молекулярно-генетическим анализом. Выявлены две патогенные мутации с.183_184delinsCT и с.258+2T>C) в гене *SBDS*.

С учетом нового диагноза было скорректировано лечение: увеличены дозы Панкреатина и урсодезоксихолевой кислоты, добавлена программа витаминотерапии и отдельно назначен цитрат кальция. Ребенок выписан домой с рекомендациями под наблюдение специалистов по месту жительства.



ПРОГНОЗ

Прогноз данного заболевания индивидуален и зависит от своевременной ранней диагностики. Необходимо минимизировать риск осложнений. Качество жизни пациента зависит также от комплексной терапии. Особым тревожным обстоятельством является факт высокого риска по развитию МДС и острого миелобластного лейкоза у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда.

Особенности данного клинического случая

Диагноз «Синдром Швахмана-Даймонда» был поставлен ребенку довольно поздно — почти в возрасте 12-ти лет, хотя гематологические стойкие изменения (нейтропения)

отмечались практически с раннего возраста, что не характерно для муковисцидоза. Особое внимание следует указать на ошибки в проведении потового теста по методу Гибсона-Кука, который является «золотым стандартом» в диагностике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Швахмана-Даймонда — редкое генетическое заболевание. Диагностическими критериями на сегодня являются:

- в клиническом анализе крови — анемия, нейтропения, тромбоцитопения;
- хроническая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность: снижена панкреатическая эластаза-1 кала, стеаторея;
- снижение уровня жирорастворимых витаминов в крови и холестерина;
- признаки липоматоза поджелудочной железы по данным УЗИ, КТ и магнитно-резонансной терапии;
- патология костей;
- генетическое подтверждение диагноза. Но следует помнить, что на практике возникают ситуации, когда при наличии клинических симптомов молекулярный диагноз НЕ подтверждается, т.к. в около 10% случаев мутации не выявляются.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- муковисцидоз;
- синдром Йохансона-Близзарда, синдромом Шелдона-Рея, реже с синдромом Пирсона, муколипидозом типа II;
- дифференциальная диагностика гематологических нарушений проводится с приобретенными нейтропениями, гемобластозами (острый лимфобластный или миелобластный лейкоз, МДС), тяжелой врожденной нейтропенией, вторичными нейтропениями, врожденными синдромальными состояниями, важным симптомом которых является нейтропения: синдром Чедиака-Хигаси, гликогеноз, WHIM-синдром, синдром Барт, апластическими анемиями, анемией Фанкони, анемией Даймонда-Блекфана.

СШД действительно очень сложно дифференцировать с муковисцидозом. Оба заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. И даже точки приложения мутантного гена находятся близко — на длинном плече 7-й хромосомы. Поэтому многие клинические симптомы схожи.

Однако СШД — это нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, как и при муковисцидозе. Главными симптомами, отличающими его от муковисцидоза, являются: всегда сниженные показатели панкреатической эластазы-1 кала, всегда те или иные гематологические нарушения (прежде всего нейтропения, стойкая анемия и тромбоцитопения), всегда костные нарушения. Потовые пробы отрицательные. Отсутствие изменений по данным КТ в легких и в придаточных пазухах носа.

При муковисцидозе всегда потовые пробы должны быть повышенными, панкреатическая эластаза-1 кала может быть в пределах нормальных значений или снижена, признаки хронического бронхита и пансинусита.

Особой специфической терапии данной патологии на сегодняшний день не существует. Лечение имеет комплексный подход:

- заместительная ферментотерапия (начальная доза панкреатина от 2000 МЕ по липазе /кг/сут). При этом у детей старшего возраста возможно улучшение функции поджелудочной железы;
- коррекция гематологических нарушений (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ));
- жирорастворимые витамины (А, Е, К, D);
- профилактика и лечение костных деформаций;
- высококалорийное дополнительное питание (при снижении веса);
- дополнительный прием кальция (от 500 до 1200 мг/сут);
- антибактериальная терапия при инфекционных осложнениях;
- урсодезоксихолевая кислота (из расчета 10–30 мг/кг/сут).

Ребенок с данной патологией должен наблюдаться у педиатра и гематолога, гастроэнтеролога, стоматолога, ортопеда, хирурга.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr*. 1964;65:645–663. doi: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5
2. Goobie S, Popovic M, Morrison J, et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):1048–1054. doi: 10.1086/319505
3. Boockock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(1):97–101. doi: 10.1038/ng1062
4. Woloszynek JR, Rothbaum RJ, Rawls AS, et al. Mutations of the *SBDS* gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood*. 2004;104(12):3588–3590. doi: 10.1182/blood-2004-04-1516
5. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Associated investigators of the French Severe Chronic Neutropenia Registry. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica*. 2012;97(9):1312–9131. doi: 10.3324/haematol.2011.057489
6. Nicolis E, Bonizzato A, Assael BM, Cipolli M. Identification of novel mutations in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum Mutat*. 2005;25(4):410. doi: 10.1002/humu.9324.
7. Nakashima E, Mabuchi A, Makita Y, et al. Novel *SBDS* mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum Genet*. 2004;114(4):345–348. doi: 10.1007/s00439-004-1081-2
8. Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(2):233–248. doi: 10.1016/j.hoc.2009.01.007
9. Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1242:40–55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x
10. Austin KM, Leary RJ, Shimamura A. The Shwachman-Diamond *SBDS* protein localizes to the nucleolus. *Blood*. 2005;106(4):1253–1258. doi: 10.1182/blood-2005-02-0807
11. Lesesve JF, Dugue F, Gregoire MJ, et al. Shwachman-Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur J Haematol*. 2003;71(5):393–395. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00146.x
12. Dror Y, Durie P, Ginzberg H, et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol*. 2002;30(7):659–669. doi: 10.1016/s0301-472x(02)00815-9
13. Makitie O, Ellis L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in *SBDS*. *Clin Genet*. 2004;65(2):101–112. doi: 10.1111/j.0009-9163.2004.00198.x
14. Aggett PJ, Cavanagh NP, Matthew DJ, et al. Shwachman's syndrome. A review of 21 cases. *Arch Dis Child*. 1980;55(5):331–347. doi: 10.1136/adc.55.5.331
15. Ипагова М.Г., Шумилов П.В., Блох С.П., и др. Особенности экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы у детей с синдромом Швахмана-Даймонда // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2017;96(6):48–52. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-48-52

16. Kuijpers TW, Nannenberг E, Alders M, et al. Congenital aplastic anemia caused by mutations in the SBDS gene: a rare presentation of Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatrics*. 2004;114(3): e387–391. doi: 10.1542/peds.2003-0651-F
17. Barrios N, Kirkpatrick D, Regueira O, et al. Bone marrow transplant in Shwachman Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1991; 79(2):337–338. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04545.x
18. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol*. 1996;94(2):279–284. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1788.x
19. Dror Y, Squire J, Durie P, Freedman MH. Malignant myeloid transformation with isochromosome 7q in Shwachman-Diamond syndrome. *Leukemia*. 1998;12(10):1591–1595. doi: 10.1038/sj.leu.2401147
20. Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood*. 1995;85(7):1742–1750. doi: 10.1182/blood.v85.7.1742.bloodjournal8571742
21. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., и др. Краткие клинические рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(6):181–186.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО РЕКТОПРОМЕЖНОСТНОГО СВИЦА ПРИ РАНЕЕ НЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ АНОРЕКТАЛЬНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ В ВОЗРАСТЕ 16 ЛЕТ

Е.А. Окулов, А.В. Доценко, И.В. Хворостов, А.А. Гусев, С.П. Яцык

ОБОСНОВАНИЕ

Аноректальные пороки развития (нарушения развития заднего прохода и прямой кишки) составляют одну из наиболее многочисленных групп врожденной патологии пищеварительной трубки. Они имеют разнообразные анатомические варианты, не всегда известные врачам-гинекологам, от так называемой «простых» форм аноректальных мальформаций до сложнейших аномалий, требующих этапного хирургического лечения в специализированных центрах детской колопроктологии.

Большинство врожденных патологий аноректальной зоны в настоящее время диагностируют сразу после рождения, однако отдельные варианты (например, эктопический задний проход) иногда проходят незамеченными и выявляются уже в подростковом или зрелом возрасте, чему и посвящен данный клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



О ПАЦИЕНТЕ

Пациентка О., 16 лет, росла и развивалась по возрасту. В 15 лет произошла внеплановая беременность. 04.02.2022 в ходе естественного родоразрешения по месту жительства была выполнена срединно латеральная эпизиотомия. Через 6 дней появились боли в области промежности, при осмотре диагностировано расхождение швов.

На следующий день через влагалище стали поступать каловое отделяемое и газы.

Только через два дня был выполнен осмотр промежности под наркозом. Обнаружено повреждение передней стенки прямой кишки и наружного сфинктера, после чего по экстренным показаниям была наложена петлевая сигмостома. Течение послеоперационного периода — без особенностей.

Через 12 дней после первичной травмы под общим обезболиванием проведена электростимуляция ануса, диагностировано отсутствие сократительной функции по передней полуокружности наружного сфинктера.

В плановом порядке через 3 месяца после травмы после стихания активного воспалительного процесса пациентка госпитализирована в центр детской колопроктологии на базе отделения неотложной и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При поступлении: самочувствие удовлетворительное, колостома функционирует (рис. 1).

St. localis: промежность по женскому типу. Анус смещен кпереди. Спайка промежности рубцово деформирована, укорочена. При пальцевом ректальном исследовании по передней стенке определяется точечный ректоровестибулярный свищ без отхождения гноя. Спайка промежности практически не содержит мышечных элементов, влагалищно-прямокишечная стенка истончена.



Рис. 1. Промежность пациентки при поступлении



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Недостаточность анального сфинктера II–III степени. Эктопия ануса, посттравматический ректопромежностный свищ, носитель колостомы



ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

Выполнено инструментальное дообследование (рис. 2 а, б).

Ретроградное заполнение контрастом нижних отделов толстой кишки: заполнение сигмостомы (расположена обычно, без признаков стенозов). Гаустрация толстой кишки сохранна. Сигмовидная кишка выпрямлена, не формирует петель. Затеки контрастного вещества не выявлены.

Функциональное исследование запирающего аппарата прямой кишки: при комплексном сфинктерометрическом исследовании тонус анального сфинктера и суммарная сократительная способность снижены. Рефлекторная реакция на пробу с повышением внутрибрюшного давления снижена. Утомляемость мышц наружного сфинктера несколько повышена. При натуживании косвенные признаки диссинергической дефекации отсутствуют.

Таким образом, по данным проведенного исследования у ребенка зафиксированы косвенные признаки недостаточности анального сфинктера II степени. Акт дефекации не нарушен.

Учитывая высокую вероятность несостоятельности раны, связанной с гиперпродукцией гормонов, проведена заочная консультация с детским гинекологом, заслуженным врачом России Т.М. Глыбиной. С целью временного прекращения лактации пациентке назначен препарат Каберголин (агонист D2-дофаминовых рецепторов) курсом по 0,25 мг 2 раза в день в течение двух суток перед операцией.

16.05.2022 выполнено оперативное лечение — устранение ректопромежностного свища с симультанной аносфинктеропластикой.

Интраоперационно электромиостимуляцией подтверждено отсутствие мышечных сокращений по передней полуокружности ануса. Подтверждены также эктопия ануса кпереди от должествующего места на 10 мм и топка ректопромежностного свища путем его зондирования (рис. 3).

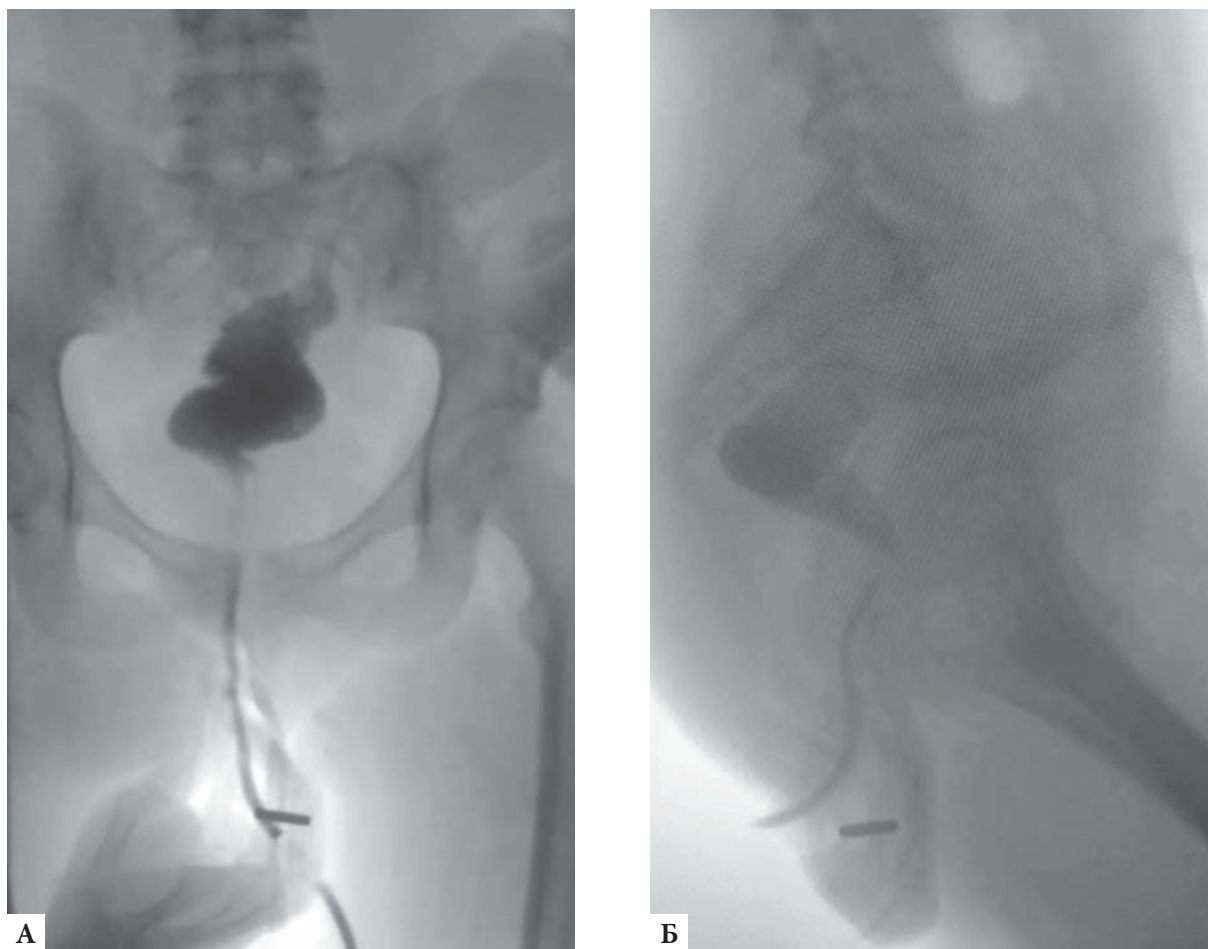


Рис. 2. Ретроградное рентгеноконтрастное исследование толстой кишки с водорастворимым контрастом (рентгенограмма), А — прямая проекция, Б — боковая проекция



Рис. 3. Интраоперационное зондирование имеющегося ректопромежностного свища. Зонд проведен через свищевой ход

Ректопромежностный свищ отделен от спайки промежности до стенки кишки, эвагинирован, прошит, отсечен (рис. 4).

Далее имеющийся разрез продлен полукругом латерально в пределах кожи с окаймлением нижней полуокружности влагалища. Задняя стенка последнего выделена на протяжении до 2 см, таким образом выполнена мобилизация мышечного комплекса, достаточного для формирования передней порции анального сфинктера.

Далее мышечный массив сопоставлен послойно узловыми швами Викрил 3/0, сформирована передняя порция сфинктера (рис. 5).

Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка вертикализирована на 3-и сутки, выписана на 8-е сутки после операции. Заживление произошло первичным натяжением.

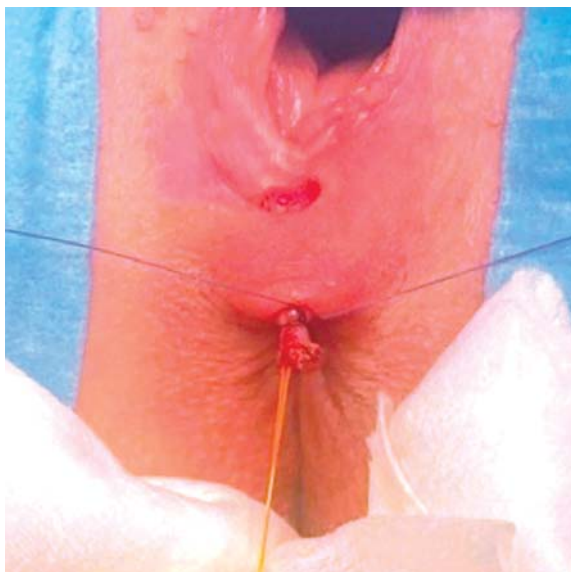


Рис. 4. Эвагинация и окончательное отсечение тканей ректопромежностного свища



Рис. 5. Окончательный вид промежности после операции. Удлинена спайка промежности, сближены края волокон наружного сфинктера



ПРОГНОЗ

Прогноз для пациентки благоприятный. Закрытие колостомы по плану происходит через 4 месяца после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный случай иллюстрирует редкий порок развития женской промежности, который может быть принят за вариант нормы.

Рутинная процедура, каковой является эпизиотомия, в конкретном случае не только не уберегла промежность от разрывов, но и спровоцировала осложненное течение послеродового периода с этапным хирургическим лечением

В конкретном случае нам удалось не только устранить имеющийся ректопромежностный свищ, но и восстановить целостность кольца анального сфинктера местными тканями, что исключило инвалидизацию пациентки в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, знание вариантной анатомии женской промежности при врожденных пороках развития аноректальной зоны и ранняя диагностика представляется важной для детских гинекологов, неонатологов, детских амбулаторных хирургов, детских гастроэнтерологов.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Научно-практическое издание

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

ОСОБЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Под редакцией А.П. Фисенко

Выпускающий редактор У.Г. Пугачёва
Литературный редактор М.Н. Шошина
Верстка Е.А. Трухтанова

Подписано в печать 20.09.2022.
Формат 60x84/8. Усл. печ. л. 37,665.
Тираж 500 экз. Заказ 220033.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48