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

ОСОБЕННЫЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА



Под ред. А.П. Фисенко

Выпуск 2

Москва, 2025

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

ОСОБЕННЫЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА

Под ред. А.П. Фисенко

Выпуск 2

Москва, 2025

УДК 616-053.2:614.212
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 города 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 детского врача / Федеральное гос. автономное
О-75 учреждение «Нац. мед. исслед. центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; под ред. А.П. Фисенко. — Череповец: ИП Мочалов С.В., 2025. — 200 с.
I. Фисенко, А.П., ред.

ISBN 978-5-6053306-6-0

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 и терапии не часто встречающихся болезней детского возраста, включая реабилитационные мероприятия с целью восстановления физического и психического здоровья пациентов.

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

УДК 616-053.2:614.212
ББК 57.334/337-35

ISBN 978-5-6053306-6-0



© Коллектив авторов, 2025
© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2025

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

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

Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением

Алхасов А.Б., д.м.н., заведующий хирургическим торакальным отделением, главный научный сотрудник

Ананьин П.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории научных основ нефроурологии и репродуктивного здоровья, заместитель главного врача

Андреенко Н.В., к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии и нейрореабилитации

Аникин А.В., к.м.н., доцент, заведующий отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог

Басаргина Е.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая кардиологическим отделением

Басаргина М.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, заведующий отделением патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией

Баязитов Р.Р., к.м.н, врач - детский хирург, врач - детский уролог-андролог хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста, старший научный сотрудник НИИ детской нефроурологии

Бекин А.С., врач - детский хирург, младший научный сотрудник отделения общей и плановой хирургии

Беспалюк О.И., врач - детский уролог-андролог урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации

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

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

Бурыкина Ю.С., врач - детский кардиолог кардиологического отделения, аспирант

Бутенко А.С., врач - травматолог-ортопед нейроортопедического отделения с ортопедией

Бушуева Т.В., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребёнка

Вавилова Н.В., врач-невролог отделения патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией

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

Вязанкина С.С., младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии Центра профилактической педиатрии, врач - аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий

Галимова А.А., младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии Центра профилактической педиатрии, врач - аллерголог-иммунолог, врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения с хирургической группой заболеваний головы и шеи

Галузинская А.Т., к.м.н., научный сотрудник лаборатории детской нефроурологии

Гандаева Л.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач - детский кардиолог

Гудкова А.П., медицинский регистратор лаборатории молекулярной генетической диагностики

Гурская А.С., к.м.н., заведующая хирургическим отделением новорождённых и детей грудного возраста, доцент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров

Гусев А.А., к.м.н., доцент, и.о. заместителя главного врача по хирургии, врач - детский хирург отделения общей и плановой хирургии

Гусева И.М., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребёнка

Давыдова Ю.И., врач-генетик отделения медицинской генетики Медико-генетического центра

Дворяковская Т.М., д.м.н., заведующая лабораторией иммунопатологии детского возраста НИИ детской ревматологии, врач-ревматолог ревматологического отделения

Демьянов Д.С., врач - лабораторный генетик лаборатории молекулярной генетической диагностики

Демьянов С.В., лаборант лаборатории молекулярной генетической диагностики

Дмитриенко С.В., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения

Дьяконова Е.Ю., д.м.н., заведующая отделением общей и плановой хирургии НИИ детской хирургии, заведующая кафедрой детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров

Екимовская Е.В., к.м.н, врач - детский хирург, врач - детский уролог-андролог хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста, старший научный сотрудник НИИ детской нефроурологии

Епишев Р.В., к.м.н., врач-дерматовенеролог

Ерешко О.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии Центра профилактической педиатрии, врач - аллерголог-иммунолог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии

Жанин И.С., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики

Жарова О.П., к.м.н., врач-педиатр, детский кардиолог кардиологического отделения, старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей

Жердев К.В., д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории научных основ нейроортопедии и ортопедии, заведующий нейроортопедическим отделением с ортопедией

Звонкова Н.Г., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребёнка

Зоркин С.Н., д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации

Зробок О.И., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения

Зубков П.А., врач - травматолог-ортопед, младший научный сотрудник нейроортопедического отделения с ортопедией

Иванова В.М., ординатор, обучающаяся по профилю «аллергология и иммунология»

Каверина В.Г., младший научный сотрудник, врач-педиатр

Карнута И.В., врач - детский хирург хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста

Карпачев С.А., врач - детский уролог-андролог урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации, младший научный сотрудник

Кожевникова О.В., д.м.н., заведующая отделением инструментальной диагностики

Комина Е.И., к.м.н., старший научный сотрудник, врач - детский хирург хирургического торакального отделения

Кондакова О.Б., к.м.н., заведующая отделением медицинской генетики

Королев Г.А., врач-эндоскопист отделения эндоскопических исследований

Кузенкова Л.М., д.м.н., профессор, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии

Криулин И.А., к.м.н., старший научный сотрудник, врач-педиатр ревматологического отделения

Куликов К.А., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением

Кяримов И.А., врач - детский хирург урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации, младший научный сотрудник

Лебедев В.В., младший научный сотрудник, врач функциональной диагностики

Лохматов М.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований, заведующий отделением эндоскопических исследований

Лукоянова О.Л., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребёнка

Мазанова Н.Н., научный сотрудник лаборатории медицинской геномики

Макарова С.Г., д.м.н., заместитель директора по научной работе, и.о. начальника Центра профилактической педиатрии,профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров, врач-диетолог

Малявина У.С., д.м.н., врач-оториноларинголог

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., к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения

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

Муравьева Л.В., врач - лабораторный генетик лаборатории неонатального скрининга

Мурашкин Н.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, заведующий отделением дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии

Мустафин Р.И., врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии

Наковкин О.Н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых и детей грудного возраста

Нестерович М.И., врач-неонатолог отделения патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией

Олдаковский В.И., врач-эндоскопист отделения эндоскопических исследований, младший научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований

Опрятин Л.А., к.м.н., врач-дерматовенеролог, младший научный сотрудник отделения дерматологии и аллергологии

Пилоян Ф.С., клинический ординатор кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров

Пимбурский И.П., врач - детский хирург, аспирант

Пушкарева А.Е., аспирант лаборатории питания здорового и больного ребёнка

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

Ратников С.А., к.м.н., научный сотрудник, врач - детский хирург хирургического торакального отделения

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

Савостьянов К.В., д.б.н., руководитель Медико-генетического центра и лаборатории медицинской геномики

Сильнова И.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, врач ультразвуковой диагностики

Сдвигова Н.А., к.м.н., старший научный сотрудник, детский кардиолог

Симонова О.И., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, заведующая пульмонологическим отделением

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

Соколов И., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребёнка

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

Сотникова Л.С., младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии Центра профилактической педиатрии, врач - аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий

Сулавко М.А., врач - детский хирург хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста, младший научный сотрудник НИИ детской нефроурологии

Тупыленко А.В., к.м.н., врач-эндоскопист отделения эндоскопических исследований, старший научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований, ассистент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки медицинских кадров

Фисенко М.В., младший научный сотрудник, врач - детский хирург хирургического торакального отделения

Фролова Е.Б., врач - детский эндокринолог

Хазыкова Д.В., врач ультразвуковой диагностики, заведующая отделением ультразвуковой диагностики

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

Хватова Е.И., ординатор

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

Челпаченко О.Б., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории научных основ нейроортопедии и ортопедии, профессор кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реанимации, врач - травматолог-ортопед нейроортопедического отделения с ортопедией

Чернявская А.С., врач-педиатр хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста

Шмыкова А.О., врач - детский хирург хирургического торакального отделения

Шубин Н.В., к.м.н., научный сотрудник, врач - детский хирург хирургического торакального отделения

Яцева М.А., клинический ординатор 2-го года

СОАВТОРЫ ИЗ ДРУГИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ГОРОДА МОСКВЫ

Воробьева О.А., к.м.н., врач-патологоанатом, Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург

Гринкевич М.А., клинический ординатор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Плотников А.П., клинический ординатор, ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Столяревич Е.А., д.м.н., врач-патологоанатом, Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва

Хабибуллина Л.Р., врач - детский хирург, хирургическое отделение ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Щербакова О.В., д.м.н., заведующая хирургическим отделением ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Яцык С.П., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, профессор кафедры детской хирургии им. С.Я. Долецкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕДИАТРИЯ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
О.А. Ерешко, С.С. Вязанкина, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, А.А. Галимова, Л.С. Сотникова, Р.И. Мустафин, В.М. Иванова, Э.А. Абашидзе 10

МАСКИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА У ДЕВОЧКИ С ЛИПОМОЙ ПЕРИКАРДА
О.П. Жарова, И.В. Сильнова, В.И. Барский, Е.Н. Басаргина, Ю.С. Бурыкина 17

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА НУНАН, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *RAF1*
В.Г. Каверина, Л.А. Гандаева, Е.Н. Басаргина, Ю.И. Давыдова, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов. 23

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У РЕБЁНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *PRKAG-2*
Н.А. Сдвигова, Л.А. Гандаева, Е.Н. Басаргина, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов 30

НЕПОЛНАЯ АТРЕЗИЯ НАРУЖНЫХ СЛУХОВЫХ ПРОХОДОВ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ДЕЛЕЦИИ 18q
У.С. Малявина, М.А. Гринкевич 36

СИНДРОМ ШИРОКОГО ВОДОПРОВОДА ПРЕДДВЕРИЯ
В.Н. Соколова, К.Л. Мещеряков 43

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У РЕБЁНКА
М.А. Яцева, Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, К.В. Савостьянов, А.Н. Цыгин 46

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ У РЕБЁНКА В РАМКАХ IgG4-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ
А.Н. Цыгин, С.В. Дмитриенко, О.А. Воробьева, К.А. Куликов, П.В. Ананьин, О.И. Зробок, Т.В. Вашурина. 52

СТЕРОИДЗАВИСИМЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КАРТИНОЙ ВТОРИЧНОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ В РАМКАХ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА
П.В. Ананьин, С.В. Дмитриенко, А.М. Милованова, Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, Е.А. Столяревич, А.Н. Цыгин. 57

АЛЛОИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ В ПРАКТИКЕ НЕОНАТОЛОГА
М.Д. Митиш, М.А. Басаргина, Н.А. Харитонова. 61

СИНДРОМ ПАЛЛИСТЕРА–КИЛЛИАНА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА
Н.А. Харитонова, М.А. Басаргина, М.И. Нестерович, Н.В. Вавилова 67

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО СТАТУСА РЕБЁНКА С МУКОВИСЦИДОЗОМ НА ФОНЕ СОВРЕМЕННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ
И. Соколов, А.Е. Пушкарева, Т.Э. Боровик, О.И. Симонова, Т.В. Бушуева, В.А. Скворцова, Н.Г. Звонкова, И.М. Гусева, О.Л. Лукоянова 77

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ «КЛЕНОВОГО СИРОПА»
Т.В. Бушуева, М.Д. Митиш, М.А. Басаргина, Н.Н. Мурашкин, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, Л.А. Опрятин, Н.Н. Мазанова, Л.В. Муравьева, О.В. Кожевникова, И.С. Жанин, В.В. Лебедев, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов 84

ХИРУРГИЯ

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕМБРАНЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У РЕБЁНКА 10 ЛЕТ С СИНДРОМОМ ДАУНА
А.Б. Алхасов, Е.И. Комина, С.А. Ратников, М.В. Фисенко, А.О. Шмыкова, Н.В. Шубин, М.М. Лохматов 91

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ РЕБЁНКА С ХИМИЧЕСКИМ ОЖОГОМ ГЛОТКИ, ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА: ОПИСАНИЕ ЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
А.Б. Алхасов, С.А. Ратников, Е.И. Комина, Н.В. Шубин, М.В. Фисенко, А.О. Шмыкова 97

ИЗОЛИРОВАННЫЙ ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫЙ СВИЩ КАК ПРИЧИНА АЭРОФАГИИ У РЕБЁНКА 5 ЛЕТ
А.Б. Алхасов, С.А. Ратников, Н.В. Шубин, А.И. Комина, А.О. Шмыкова, М.В. Фисенко 104

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЁННОГО СТЕНОЗА ТРАХЕИ У РЕБЁНКА 11 МЕСЯЦЕВ
А.Б. Алхасов, С.А. Ратников, Е.И. Комина, Н.В. Шубин, М.В. Фисенко, А.О. Шмыкова 110

КИСТА ХОЛЕДОХА У РЕБЁНКА: СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ ЦИСТОЭНТЕРОСТОМИИ ПО РУ
А.Б. Алхасов, Д.В. Хазыкова, С.А. Ратников, А.И. Комина, А.О. Шмыкова, М.В. Фисенко, Н.В. Шубин 115

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТРОКАВАЛЬНОГО МОЧЕТОЧНИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМ ДОСТУПОМ
С.Н. Зоркин, С.А. Карпачев, А.Т. Галузинская, О.И. Беспалюк, И.А. Кяримов 120

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ СИНДРОМА БЕКВИТА–ВИДЕМАНА У НОВОРОЖДЁННОГО С БИЛИАРНОЙ КИСТОЙ ПЕЧЕНИ
А.С. Гурская, Ф.С. Пилоян, Е.Ю. Дьяконова, Е.В. Екимовская, О.Н. Наковкин, Д.В. Хазыкова, А.В. Аникин, Е.Б. Фролова 127

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ РАН
Е.Ю. Дьяконова, А.А. Гусев, А.С. Бекин, С.П. Яцык 134

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЁНКА С ОСЛОЖНЁННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ КРОНА
Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин, А.А. Гусев 139

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ЛЕЧЕНИЯ ДВУХ ПАЦИЕНТОВ С СЕГМЕНТАРНОЙ МЛАДЕНЧЕСКОЙ ГЕМАНГИОМОЙ В ОБЛАСТИ ПРОМЕЖНОСТИ
А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, М.А. Сулавко, Р.Р. Баязитов, Ф.С. Пилоян, Е.В. Екимовская, А.С. Чернявская, И.В. Карнута 144

ГИГАНТСКИЙ ГАМАРТОМНЫЙ ПОЛИП ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У РЕБЁНКА С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА–ЕГЕРСА
М.М. Лохматов, Е.И. Хватова, Г.А. Королев, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, Т.Н. Будкина, Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин 155

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ HIP-SPINE СИНДРОМА У РЕБЁНКА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ IVB ТИПА: 10-ЛЕТНЕЕ КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
О.Б. Челпаченко, А.П. Плотников, А.С. Бутенко, И.П. Пимбурский, К.В. Жердев, П.А. Зубков 161

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УДВОЕНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕВОЧКИ 11 ЛЕТ
О.В. Щербакова, Л.Р. Хабибуллина, М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, Г.А. Королёв, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко 171

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЭРУ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.А. Криулин 178

КОМОРБИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ ДВУХ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА И ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА: СЛОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА
С.Г. Макарова, А.А. Галимова, С.С. Вязанкина, О.А. Ерешко, Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Т.Н. Будкина, М.М. Лохматов, К.А. Куликов 188

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ — ДИСТРОГЛИКАНОПАТИИ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
О.Б. Кондакова, Л.М. Кузенкова, Н.В. Андреенко, А.П. Гудкова, С.В. Демьянов, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов 194

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. Ерешко, С.С. Вязанкина, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, А.А. Галимова, Л.С. Сотникова, Р.И. Мустафин, В.М. Иванова, Э.А. Абашидзе

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, характеризуемое вариабельной бронхообструкцией, в основе которой лежит хроническое иммунное воспаление дыхательных путей, клинически проявляющееся кашлем, одышкой, свистящими хрипами и затруднением дыхания [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования, распространённость БА в Российской Федерации среди детей и подростков составляет 10% [2]. У большинства пациентов, имеющих оптимальную приверженность и соблюдающих технику ингаляций, симптомы БА хорошо контролируются ингаляционными глюкокортикоидами, назначаемыми в виде монотерапии или в сочетании с длительно действующими β_2-агонистами и/или антилейкотриеновыми препаратами. Однако у части детей (5–8%) выявляется трудная для достижения контроля над симптомами БА, принимающая тяжёлое течение [1, 3]. Такие пациенты имеют высокую частоту обострений и госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии, при этом летальность при БА на фоне проведения искусственной вентиляции лёгких составляет почти 7% [4, 5].

Согласно данным научной литературы, комбинация БА и полипозного риносинусита (ПРС) является предиктором более тяжелого течения этих заболеваний [6]. Полипозный риносинусит характеризуется образованием и рецидивирующим ростом полипов, являясь наиболее тяжёлой формой среди всех синуситов. Эндоскопическая полисинусотомия в сочетании с топическими глюкокортикоидами и антилейкотриеновыми препаратами способствует достижению контроля над заболеванием, но у многих пациентов наблюдаются рецидивы полипоза [7]. Редкая встречаемость назальных полипов у детей, составляющая не более 0,1% среди всей детской популяции, затрудняет изучение этиологических триггеров и патогенетических механизмов у данной категории пациентов [8], в связи с чем в педиатрической практике существует ограниченное количество одобренных методов лечения ПРС с доказанной эффективностью, а формы заболевания, рефрактерные к традиционным методам терапии, снижающие качество жизни и приводящие к инвалидизации, представляют особую проблему.

На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных о патогенетических механизмах БА у детей и коморбидном течении БА и ПРС у взрослых пациентов. Предполагается, что механизмы формирования назальных полипов у детей мало отличаются от таковых у взрослых пациентов [9]. Наиболее часто в основе патогенеза данных заболеваний лежит воспалительный иммунный ответ 2-го типа, приводящий к активации Т-хелперов 2-го типа (Th2) и врождённых лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), высвобождающих

Т2-цитокины, ключевыми среди которых являются интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13 [10]. Данные интерлейкины, способствуя переключению В-лимфоцитов на синтез иммуноглобулинов Е (IgE), миграции эозинофилов в ткани с их последующим ремоделированием, опосредуют клинические симптомы заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [11].

Внедрение в практику биологических препаратов, блокирующих основные в формировании Т2-воспаления цитокины, открыло новые возможности в достижении контроля над тяжёлой эозинофильной БА и Т2-ассоциированным ПРС. Дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG4, блокирующее передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13, является одним из наиболее эффективных препаратов в терапии данных аллергических заболеваний. Результаты двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований III фазы в параллельных группах (LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52) показали, что применение дупилумаба снижало количество тяжёлых обострений БА, приводило к устойчивому улучшению функции лёгких, уменьшало потребность в неотложном применение курсов системных глюкокортикоидов или хирургических вмешательствах на придаточных пазухах носа [12, 13]. Дупилумаб одобрен для лечения БА у детей в возрасте от 6 лет и старше. Назначение дупилумаба при ПРС возможно только у взрослых (с возраста 18 лет) [1, 14].

В российских источниках отсутствуют опубликованные данные о назначении дупилумаба при БА и сопутствующем ПРС у детей. В зарубежной литературе описан один клинический случай успешного лечения подростка с тяжёлой БА и ПРС, которому дупилумаб был инициирован по показанию БА [15].

Низкая распространённость БА в сочетании с ПРС у детей, тяжёлое течение заболевания, обусловленное коморбидностью воспалительных процессов, а также скудность опубликованных данных делают каждый клинический случай БА и ПРС в педиатрической практике уникальным и актуальным для детских аллергологов-иммунологов, оториноларингологов и педиатров.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Девочка С., 11 лет, поступила в отделение дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для обследования, уточнения диагноза и подбора терапии. Жалобы при поступлении на малопродуктивный кашель, приступы затруднённого дыхания, сопровождаемые сухими свистящими хрипами; заложенность носа, нарушение обоняния; чувство распирания в области глаз; усиление выраженности симптомов и покраснение глаз в весенний период.

Анамнез жизни. Ребёнок от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых физиологических родов в срок. При рождении масса тела 3200 г, длина 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании находилась до 1 года 2 месяцев, прикорм введён с 6 месяцев жизни.

Наследственность по аллергическим болезням отягощена: у матери бронхиальная астма, аллергический ринит.

Домашние условия удовлетворительные (животных, ковров, перьевых подушек и следов плесени нет).

Анамнез болезни. С раннего возраста отмечены аллергические реакции на нестероидные противовоспалительные препараты в виде бронхоспазма.

С 5 лет стали беспокоить эпизоды кашля с бронхообструктивным синдромом и затруднением дыхания, возникающие на фоне присоединения инфекционного процесса без повышения температуры тела, купирующиеся ингаляциями с β_2-агонистами короткого действия. В период палинации деревьев эпизоды бронхообструкции учащались; присоединились заложенность носа и покраснение глаз, также отмечалась одышка при физической нагрузке. Педиатром в терапию были добавлены ингаляции с будесонидом в дозе 500 мкг/сут через небулайзер продолжительностью 3 месяца. На фоне лечения частота и выраженность эпизодов бронхообструкций уменьшились, но полного контроля над заболеванием достичь не удалось.

В 6 лет консультирована аллергологом. При проведении аллергообследования выявлена умеренная сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев и клещам домашней пыли. Учитывая жалобы, данные анамнеза и результаты обследования, был установлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжёлое течение. Поллиноз: риноконъюнктивальный синдром». Назначена базисная ингаляционная терапия препаратом сальметерол/флутиказона пропионат (в форме мультидиск) в дозе 50/100 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день. На фоне лечения отмечалось временное улучшение, далее приступы возобновились.

В 10 лет ввиду сохраняющихся эпизодов бронхообструкций и затруднения дыхания проведена коррекция базисной терапии, назначен формотерол/будесонид в дозе 4,5/160 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день. На фоне лечения приступы беспокоили 3–4 раза в месяц, сохранялась одышка при физической нагрузке. В период цветения деревьев объём базисной терапии удваивался, проводилась симптоматическая терапия риноконъюнктивального синдрома. Проявления отмечались на фоне высокой приверженности лечению и отсутствия ошибок в технике ингаляций.

В 10 лет в связи с выраженным затруднением дыхания проведена компьютерная томография придаточных пазух носа (КТ ППН) с последующей консультацией оториноларинголога, установлен диагноз «Хронический полипозный риносинусит». Проведены оперативное удаление полипов обеих основных пазух, двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Кожный покров и слизистые без особенностей. Дыхание через нос выражено затруднено, обильное слизистое отделяемое. Обоняние снижено. Субъективно беспокоит чувство распирания в области глаз. Аускультативно дыхание жёсткое, равномерно проводится во все отделы лёгких, при форсированном выдохе выслушиваются единичные сухие свистящие хрипы с двух сторон. Частота дыхательных движений 19/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 78 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления не нарушены.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Тест по контролю над астмой (Children Asthma Control Test, cACT) [1] 19 баллов (частично контролируемое течение).

При лабораторном обследовании выявлена выраженная эозинофилия (190 кл./мкл), умеренное повышение концентрации общего IgE (289 МЕ/мл); подтверждена умеренная сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев (ольха, берёза) и клещам домашней пыли (*Dermatofogoides* рода *farine*, *pteronissinus*).

Оценка функции внешнего дыхания выявила умеренные нарушения проходимости периферических бронхов. Форсированная жизненная ёмкость лёгких и объём форсированного выдоха за первую секунду в норме. После пробы с бронхолитиком обратимость 22% (520 мл).

По данным КТ ППН выявлены признаки хронического ПРС (средний носовой ход справа субтотально блокирован мягкотканным субстратом с полусферическим контуром размером 8×7×9 мм, пролабирующим из клеток решётчатого лабиринта).

Проведена консультация оториноларинголога, установлен диагноз «Рецидивирующий полипозный риносинусит». Назначена симптоматическая терапия. Рекомендована плановая полисинусотомия.

ДИАГНОЗ

На основании жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра и лабораторно-инструментальных обследований установлен диагноз: «J45.0 Бронхиальная астма, смешанная форма, тяжёлое, частично контролируемое течение. Аллергический ринит персистирующий, обострение. Аллергический риноконъюнктивит сезонный, вне обострения. Сенсибилизация к пыльцевым и бытовым аллергенам. Рецидивирующий полипозный риносинусит».

ЛЕЧЕНИЕ

В качестве комплексной терапии были даны рекомендации по соблюдению элиминационного режима и гипоаллергенной диеты с учётом гиперчувствительности к аллергенам пыльцы деревьев. Рекомендовано продолжить базисную терапию БА препаратом формотерол/будесонид в дозе 4,5/160 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день. С целью уменьшения выраженности воспалительных изменений верхних дыхательных путей в лечение добавлен монтелукаст по 5 мг в день, мометазона фуроат по 1 инстилляции 2 раза в день, фенилэфрин спрей по 2 инстилляции 3–4 раза в день.

Учитывая неполный контроль над тяжёлой БА смешанного генеза, наличие сопутствующего хронического ПРС с быстрым рецидивом после эндоскопической полисинусотомии на фоне топических глюкокортикоидов и отсутствием противопоказаний, была инициирована биологическая терапия препаратом дупилумаб в дозе 400 мг подкожно. Местной и общей реакции на введение препарата не отмечалось. Последующие введения иммунобиологического препарата были продолжены по месту жительства, режим дозирования — 200 мг каждые 2 недели.

При оценке состояния через 12 месяцев на фоне комплексной терапии с применением генно-инженерного биологического препарата дупилумаб отмечена выраженная положительная динамика как в отношении БА, так и в отношении ПРС. Достигнут полный контроль над симптомами БА. АСТ-тест [1] 25 баллов (контролируемое течение). Показатели функции внешнего дыхания достигли нормальных значений, тест с бронхолитиком (Беродуал) отрицательный. В сезон цветения деревьев состояние не ухудшалось, не требовалось увеличения дозы комбинированных ингаляционных глюкокортикоидов базисной терапии. Повысилась толерантность к физической нагрузке. Уменьшилось количество слизистого отделяемого из носа. Девочка стала ощущать запахи, исчезло чувство дискомфорта в области глаз. По данным КТ ППН улучшилась пневматизация околоносовых пазух, при этом увеличения объёма полипозной ткани не отмечалось (рис. 1).

Монтелукаст был отменён, даны рекомендации по продолжению терапии.

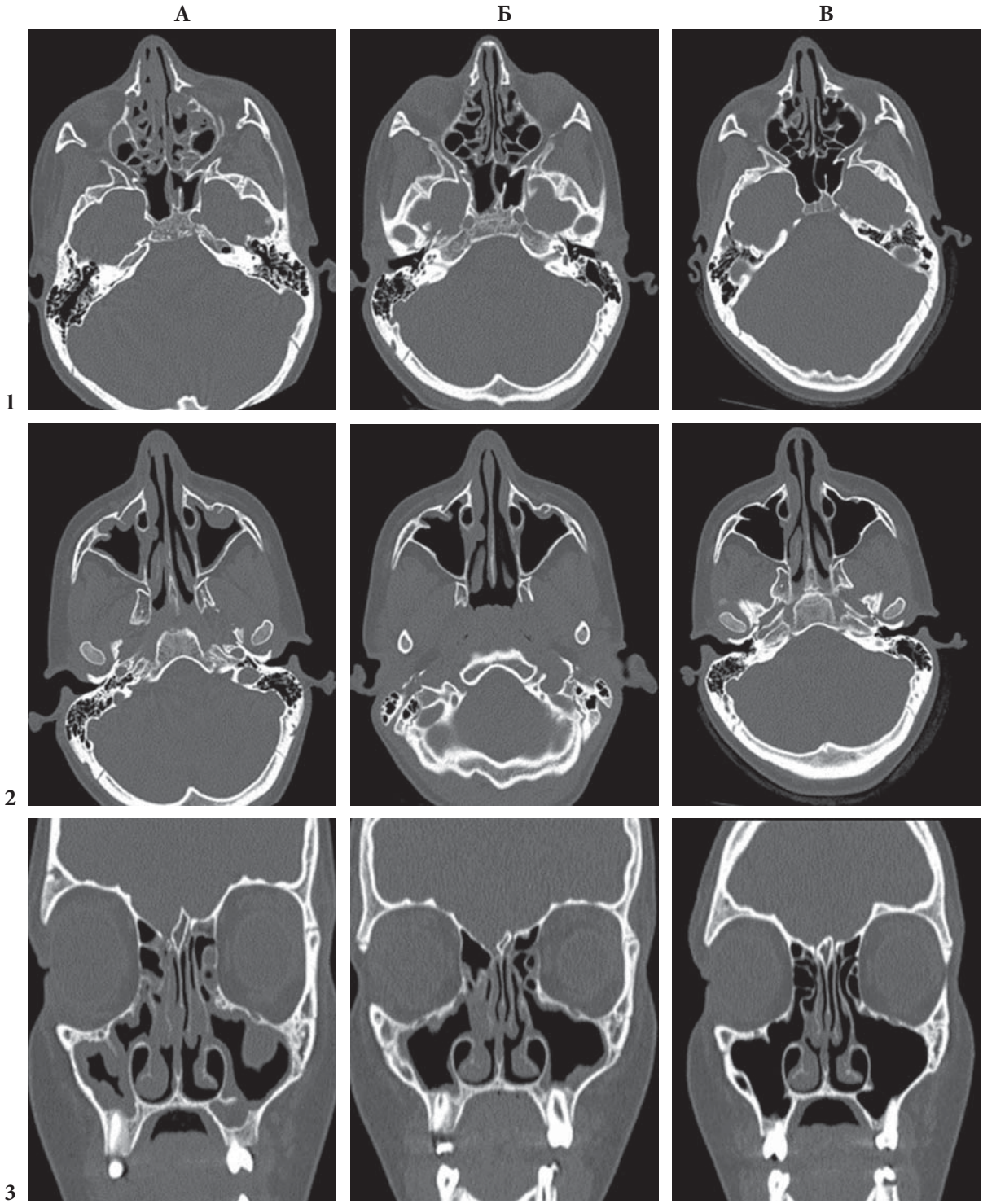


Рис. 1. Компьютерная томография околоносовых пазух. А — до терапии препаратом дупилумаб (средний носовой ход справа субтотально блокирован мягкотканным субстратом с полусферическим контуром размером 8×7×9 мм, пролабирующим из клеток решётчатого лабиринта; в клиновидных и лобных пазухах визуализируется пристеночное утолщение слизистой оболочки); Б — через 12 месяцев терапии дупилумабом (улучшение пневматизации околоносовых пазух); В — через 2 года 6 месяцев терапии дупилумабом (улучшение пневматизации околоносовых пазух; уменьшение полипа в области среднего носового хода до 5×6×9 мм).

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

При оценке состояния через 2 года 6 месяцев полный контроль над симптомами БА сохранялся (АСТ-тест 27 баллов), что позволило снизить объём комбинированных ингаляционных глюкокортикоидов с 320 мкг/сут до 160 мкг/сут. По данным КТ ППН отмечено уменьшение объёма полипозной ткани с 8×7×9 до 5×6×9 мм. Улучшилось дыхание через нос.

ПРОГНОЗ

Несмотря на то, что БА и ПРС имеют общие патогенетические механизмы, влияющие на тяжесть течения и число обострений, назначение иммунобиологической терапии открывает новые возможности лечения тяжёлых форм этих заболеваний. Персонифицированный выбор и назначение нашей пациентке препарата дупилумаб, действующего на основные звенья Т2-воспаления, привело к достижению полного контроля над тяжёлой БА и уменьшило размеры полиповидных разрастаний, в связи с чем можно ожидать, что продолжение лечения дупилумабом в данной ситуации позволит контролировать ПРС и предвосхитит риск очередного рецидива роста полипов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Редкая встречаемость назальных полипов в педиатрической практике, скудность данных о патогенетических механизмах обусловливают отсутствие зарегистрированных препаратов для лечения тяжёлого ПРС у детей, устойчивого к традиционным методам терапии, характеризуемого повторным ростом полипов после хирургического лечения. Такие пациенты имеют высокие риски развития осложнений, связанных с самой болезнью (утрата обоняния, флегмоны глазницы, абсцессы, внутричерепные инфекции) и с побочными эффектами системных глюкокортикоидов. Сочетание БА с ПРС утяжеляет течение и усугубляет прогноз заболеваний, приводя к частым обострениям, невозможности посещения занятий в школе, снижению качества жизни и инвалидизации.

На сегодняшний день нет убедительных доказательств эффективности и безопасности дупилумаба при лечении ПРС у подростков, однако их можно экстраполировать на основе данных о лечении эозинофильного эзофагита, атопического дерматита и бронхиальной астмы, при которых препарат разрешён к назначению с 1 месяца жизни, 6 месяцев и 6 лет соответственно.

Несмотря на то, что представленный клинический пример ярко демонстрирует высокую эффективность и безопасность дупилумаба в лечении тяжёлой БА и ПРС у подростка, необходимо учитывать некоторые особенности, основанные на его механизмах действия, не отмеченные у нашей пациентки [12]. Блокируя ключевые реакции, приводящие к миграции эозинофилов в органы-мишени, дупилумаб может приводить к повышению числа эозинофилов в периферической крови. Согласно рекомендациям по биологической терапии бронхиальной астмы Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (EAACI), исходный уровень эозинофилов периферической крови не должен превышать 1500 кл./мкл [16]. В течение первых месяцев терапии дупилумабом у ряда пациентов отмечается эозонофилия (<2500 кл./мкл), не приводящая к развитию новых клинических симптомов [17]. В случае стремительного роста эозинофилов крови, сопровождаемого появлением других жалоб (интоксикация, лимфаденопатия, диспепсия и др.), необходимо пересмотреть терапию, несмотря на высокую эффективность в отношении БА и ПРС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генно-инженерная биологическая терапия дупилумабом, назначенная с учётом фенотипа и эндотипа заболевания, является перспективным направлением лечения тяжёлой БА и ПРС у детей. Ограничения, имеющиеся в педиатрической практике, требуют накопления клинического опыта, проведения исследований и анализа полученных данных с целью изучения патогенетических механизмов коморбидности БА и ПРС у детей, что будет иметь большое научное и практическое значение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бронхиальная астма.* Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3
2. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».* IV изд. Москва, 2012. 182 с.
3. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей: руководство для врачей.* 8-е изд., доп. Москва: StatusPraesens, 2024. 584 с.
4. Global Initiative for Asthma: GINA [Internet]. *Global strategy for asthma management and prevention* [updated 2024]. Available from: www.ginasthma.org
5. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;174(6):633–638. doi: 10.1164/RCCM.200601-007OC
6. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–2319. doi: 10.1111/all.13875
7. Khalmuratova R, Park JW, Shin HW. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw.* 2017;17(1):60–67. doi: 10.4110/in.2017.17.1.60
8. Di Cicco ME, Bizzoco F, Morelli E, et al. Nasal polyps in children: The early origins of a challenging adulthood condition. *Children (Basel)*. 2021;8(11):997. doi: 10.3390/children8110997
9. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Эпидемиология и вероятные причины полипозного риносинусита у детей. *Российская ринология.* 2016;24(2):61–63. doi: 10.17116/rosrino201624261-63 EDN: WHUNJN
10. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
11. Doherty TA, Broide DH. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1587–1589. doi: 10.1016/J. JACI.2018.02.034
12. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638–1650. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31881-1
13. Hopkins C, Buchheit KM, Heffler E, et al. Improvement in health-related quality of life with dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with/without nasal polyps: An analysis of the QUEST study. *J Asthma Allergy.* 2022;15:767–773. doi: 10.2147/jaa.s363527
14. *Полипозный риносинусит.* Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/890_1
15. Bragança M, Pereira AM, Plácido JL, Amaral L. Dupilumab in pediatric severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2024;141(1):55–56. doi: 10.1016/j.anorl.2023.06.006
16. Agache I, Akdis C, Akdis M, et al. eAAcI biologicals guidelines: Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021;76(1):14–44. doi: 10.1111/ALL.14425
17. Olaguibel J, Sastre J, Rodríguez JM, del Pozo V. Eosinophilia induced by blocking the IL-4/IL-13 pathway: Potential mechanisms and clinical outcomes. *J Investig Allergol clin Immunol.* 2022;32(3):165–80. doi: 10.18176/jiaci.0823

МАСКИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА У ДЕВОЧКИ С ЛИПОМОЙ ПЕРИКАРДА

О.П. Жарова, И.В. Сильнова, В.И. Барский, Е.Н. Басаргина, Ю.С. Бурыкина

ОБОСНОВАНИЕ

Липома перикарда — доброкачественная опухоль из заключённых в капсулу жировых клеток, которая выглядит как чётко очерченное инкапсулированное образование [1, 2]. Липомы перикарда являются крайне редкими как у взрослых, так и у детей, их распространённость среди всех опухолей сердца в педиатрической популяции составляет менее 1% [1, 3]. Вероятно, имеет место гиподиагностика, что отчасти обусловлено длительным бессимптомным течением: данная патология регистрируется чаще как случайная находка при дообследовании по поводу других заболеваний или по мере появления различных симптомов нарушения кровообращения вследствие её роста, к наиболее частым из которых относят аритмии вследствие интрамуральной инвазии, выпот в полость перикарда и тампонаду [2–4]. Наиболее эффективным методом лечения является хирургическое, однако в случае невозможности его проведения у пациентов с симптоматическим течением возможна трансплантация сердца [5].

В кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) диагностирован один случай липомы перикарда у девочки, обследованной по поводу дилатационного фенотипа ремоделирования миокарда. Уникальность клинического случая обусловлена крайне редкой встречаемостью данной патологии у детей.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Девочка 2010 года рождения от считающих себя здоровыми родителей, второй беременности (от первой — девочка 2005 года рождения, здорова), протекавшей на фоне нефропатии, ожирения. Роды самостоятельные на сроке 39 недель. Масса тела при рождении 3170 г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Росла и развивалась в соответствии с возрастом.

Анамнез болезни. В 12,5 лет впервые появилась клиническая картина сердечной недостаточности, включающая выраженный отёчный синдром, одышку в покое с усилением на фоне двигательной активности, тахикардию, гепатомегалию до +1,5 см. Девочка госпитализирована по месту жительства, где при обследовании на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировалась постоянная тахикардия с частотой сердечных сокращений до 180 уд./мин, по эхокардиографии (ЭхоКГ) — резкая дилатация полостей сердца (размер левого желудочка 55/49 мм) со снижением сократительной способности с фракцией выброса до 15%, недостаточность атриовентрикулярных клапанов II–III сте-

пени, повышенная трабекулярность, диастолическая дисфункция по 2-му типу, лёгочная гипертензия до 38 мм рт.ст., сепарация листков перикарда до 8 мм. Диагностирован дилатационный фенотип кардиомиопатии. Начата терапия: кардиотоническая поддержка норадреналином; антибактериальная терапия; сердечный гликозид (дигоксин); антагонист альдостерона (спиронолактон), диуретик (фуросемид), профилактика тромбообразования гепарином. На фоне проводимой терапии значимой динамики не отмечалось, в связи с чем девочка впервые была госпитализирована в кардиологическое отделение Центра.

При поступлении. При осмотре обращали на себя внимание выраженная слабость, пастозность век, конечностей, оставались следы от одежды; гепатомегалия. Физическое развитие девочки при оценке по программе WHO AnthroPlus было средним, гармоничным. Кожные покровы бледные с периорбитальными тенями и небольшой гиперемией щёк. Над легкими перкуторный звук ясный легочный. Экскурсия грудной клетки удовлетворительная, симметричная. В легких дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям. ЧДД в покое до 24/мин, с усилением на фоне двигательной активности. Область сердца визуально не изменена, границы относительной тупости сердца расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выраженная тахикардия ЧСС до 137 уд./мин. АД на руках 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает от края реберной дуги на 2 см.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Принимая во внимание возраст ребенка, проявления сердечной недостаточности, дилататацию полости левого желудочка со снижением сократимости миокарда, выраженную тахикардию (клинически и по данным суточного мониторирования ЭКГ проведённого по месту жительства), вероятен аритмогенный генез дисфункции и ремоделирования миокарда.

Установлен предварительный диагноз: «Синдром дилатационной кардиомиопатии. Недостаточность митрального и трикуспидального клапана I–II степени. Лёгочная гипертензия. Нарушение ритма сердца и проводимости: хроническая суправентрикулярная тахикардия, парциальный феномен предвозбуждения желудочков, синдром ранней реполяризации желудочков. Хроническая сердечная недостаточность IIБ-А стадии. Функциональный класс III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)».

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При первой госпитализации по результатам обследования в кардиологическом отделении Центра обращали на себя внимание повышение мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) до 2300 пг/мл (при норме до 200), повышение уровня трансаминаз, признаки снижения белок-синтетической функции печени. По ЭхоКГ (ЧСС 126) — признаки дилатации полостей сердца (левый желудочек 53/47 мм, Z-score +2,2, левое предсердие 35×46 мм, Z-score +2,5) со снижением глобальной систолической функции левого желудочка (фракции выброса по Симпсону до 23%) за счёт диффузного гипокинеза; утолщение миокарда обоих желудочков; митральная и трикуспидальная недостаточность II степени; признаки повышения лёгочного давления до 37 мм рт.ст.; выпот в полости перикарда (5–6 мм за правыми отделами).

В состоянии ребенка обращала на себя внимание постоянная тахикардия с частотой сердечных сокращений 120–130 ударов в мин. По результатам суточного мониторирования ЭКГ отмечена выраженная тахикардия (рис. 1) в течение суток, непрерывно рецидивирующие пароксизмы правопредсердной тахикардии с частотой сердечных сокращений 115–131 уд./мин (представленность 99%), прерываемые короткими эпизодами синусового ритма с частотой сердечных сокращений 35–70 уд./мин.

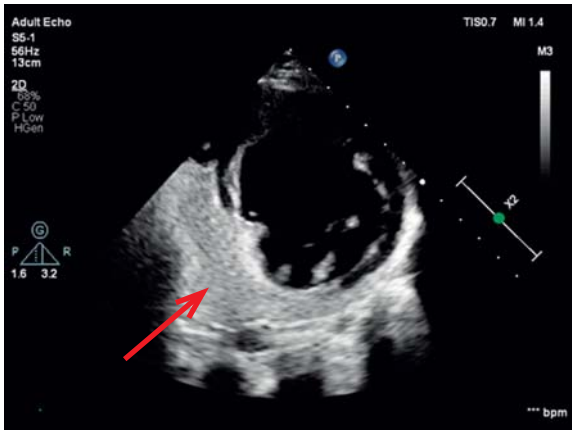


Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография (первая госпитализация): визуализируется гиперэхогенное образование в перикарде (стрелка).

В динамике на фоне комплексной терапии отмечено улучшение самочувствия, уменьшение выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности, умеренное снижение частоты сердечных сокращений до 115 в минуту. Однако добиться нормализации частоты сердечного ритма не удавалось. При проведении контрольного эхокардиографического исследования также зафиксировано улучшение сократительной функции миокарда (фракция выброса 40%), уменьшение полостей сердца, при этом впервые было визуализировано гиперэхогенное включение (толщиной 12–16 мм) в полости перикарда (рис. 1), преимущественно за правым предсердием и в области атрио-вентрикулярной борозды, напоминающее отёчную или жировую ткань (наиболее вероятно липома).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

С целью дифференциальной диагностики проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (рис. 2). Согласно заключению, МР-картина липомы задней поверхности сердца достаточно больших размеров (92×38×42 мм), с истончением прилежащих отделов миокарда левого и правого желудочков (с формированием единичного дивертикулоподобного выпячивания миокарда левого желудочка), без явных признаков злокачественного роста или дополнительного мягкотканого компонента. Отмечено снижение сократительной способности миокарда с ФВ 26%, данных о воспалительных и фиброзных изменениях миокарда не получено.

ЛЕЧЕНИЕ

За период пребывания в кардиологическом отделении скорректирована терапия сердечной недостаточности: добавлен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл, бета-блокатор бисопролол, антагонист минералкортикоидных рецепторов спиронолактон, сердечный гликозид дигоксин, подобрана комбинированная диуретическая терапия петлевыми диуретиками. Продолжена профилактика тромбообразования низкомолекулярными гепарином.

На этом фоне была получена стойкая положительная динамика в состоянии ребенка и отмечено купирование признаков сердечной недостаточности, нормализация лабора-

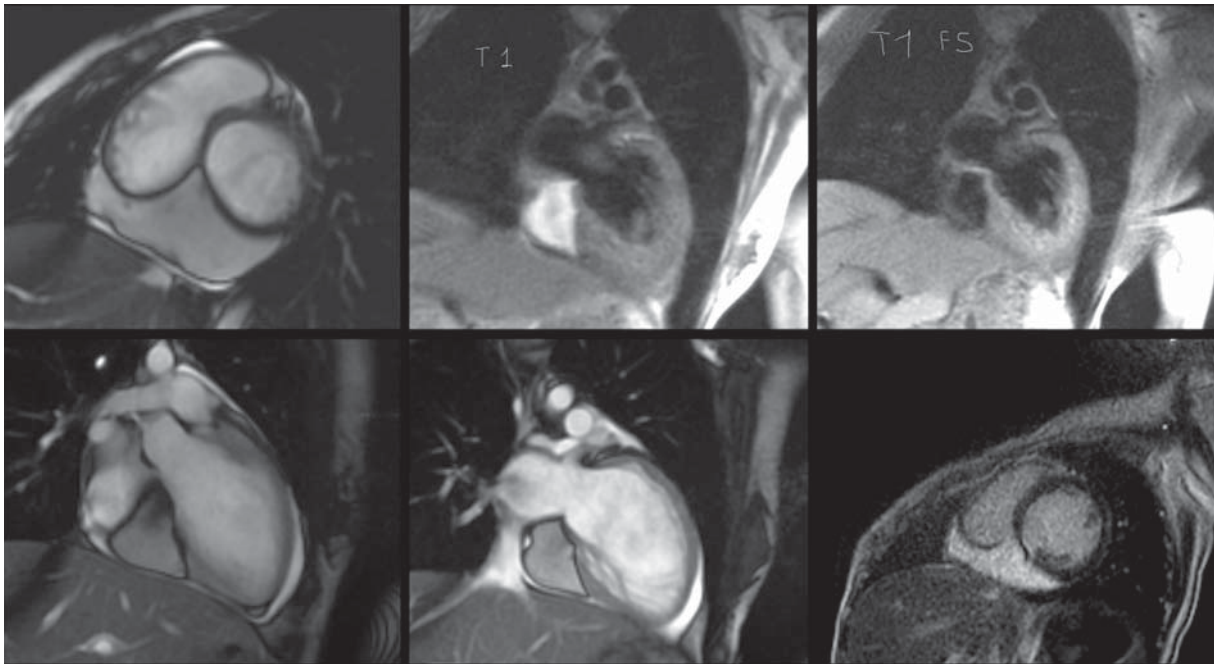


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография сердца (первая госпитализация): визуализируется образование в перикарде (липома) с истончением миокарда левого желудочка в области прилегания опухоли.

торных показателей и улучшение параметров эхокардиографии. Однако, несмотря на проводимую антиаритмическую терапию амиодароном, добиться устранения нарушения ритма и нормализации частоты сердечных сокращений не удавалось.

Для продолжения диагностического поиска (уточнение природы опухоли, проведения электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и дальнейшего лечения (удаление опухоли, проведение точечной радиочастотной аблации (РЧА), девочка была переведена в федеральный кардиохирургический Центр. На первом этапе для купирования нарушений ритма сердца понадобилось дважды проводить ЭФИ и РЧА очагов эктопической предсердной тахикардии правого предсердия. В результате отмечено восстановление синусового ритма. Девочка была выписана с рекомендацией продолжения терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях.

Повторная госпитализация в кардиохирургический центр состоялась через 6 месяцев. По данным ЭхоКГ отмечено улучшение сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ 59%); по результату ХМ ЭКГ — синусовый ритм, данных об эктопической активности не получено. Стабильное состояние ребенка и положительная динамика инструментальных исследований позволили провести оперативное лечение — частичную резекцию новообразования.

ДИАГНОЗ

При гистологическом исследовании выявлены фрагменты жировой ткани мягкой консистенции, желтоватого цвета, микроскопически — жировая ткань обычного строения. Таким образом, подтверждена липома перикарда.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка продолжает наблюдаться в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В динамике, спустя 15 месяцев на фоне купирования тахикардии зафиксирована нормализация размеров полостей сердца и сократительной способности миокарда, отсутствие признаков легочной гипертензии, однако, по данным эхокардиографии и МРТ сердца в полости перикарда за правыми отделами определяется образование 85×30 мм, вплотную прилегающее к задней стенке левого желудочка на уровне базальных сегментов, по своей структуре сопоставима с жировой тканью, контур ровный, четкий.

Девочка продолжает получать медикаментозное лечение, наблюдаться кардиологом, сердечно-сосудистым хирургом, аритмологом.

ПРОГНОЗ

Прогноз для здоровья и жизни пациента с липомой перикарда достаточно сложен, учитывая прорастание опухоли из стенки левого желудочка с его истончением и высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий. Аритмогенная дисфункция миокарда в данном случае характеризовалась обратным развитием ремоделирования на фоне нормализации ритма за счёт купирования аритмии, однако требует наблюдения врача-кардиолога, аритмолога в течение всей жизни, длительного приёма базисной медикаментозной терапии, при необходимости — подбора антиаритмической терапии. При ухудшении состояния данный пациент может являться кандидатом на трансплантацию сердца, в связи с чем девочка также наблюдается врачом-трансплантологом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичные опухоли сердца у детей встречаются редко, в связи с чем этот аспект сердечно-сосудистой патологии недооценён в детской популяции. Своевременная диагностика липомы перикарда у детей имеет важное значение ввиду риска развития жизнеугрожающих состояний [2, 3, 5]. В данном клиническом случае у ребёнка имело место развитие аритмогенной дисфункции миокарда вследствие предсердной тахикардии, обусловленной наличием опухоли перикарда. Неэффективность антиаритмической терапии, связанная с большим размером опухоли, определила показания к проведению радиочастотной катетерной абляции и последующей резекции опухоли. Ранняя диагностика, подбор терапии сердечной недостаточности и антиаритмической терапии с последующей радиочастотной катетерной абляцией позволили достичь купирования тахикардии и обратного развития ремоделирования миокарда, однако нельзя исключить рецидива аритмии по мере роста опухоли.

Представленный клинический пример демонстрирует хороший ответ на нормализацию ритма, подчёркивает важность проведения дополнительных визуализирующих методов у детей с нарушениями сердечного ритма, особенно при неэффективности стандартной медикаментозной терапии. В случаях прогрессирования размера опухоли, возобновления аритмии, неэффективности ранее проведённого хирургического лечения пациентам с образованиями сердца возможно проведение трансплантации сердца [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липома перикарда — ультраредкое, часто бессимптомное заболевание, однако по мере роста опухоли возможно появление аритмий и других жизнеугрожающих состояний, способных приводить к неблагоприятному исходу. Нарушение ритма сердца с формированием дисфункции миокарда является частым проявлением липомы перикарда. Настороженность врачей в отношении дополнительных симптомов и специфических проявлений позволяет своевременно поставить диагноз, способствуя адекватной тактике ведения пациента и уточнению прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Husain M, McCanta A, Batra AS. Rare finding of a pericardial lipoma in a pediatric patient presenting with ventricular tachycardia. *HeartRhythm Case Rep.* 2019;5(5):277–280. doi: 10.1016/j.hrcr.2019.02.005
2. Rivera-Dávila AD, Rodríguez-Ospina L. Primary cardiac and pericardial tumors. *Bol Asoc Med P R.* 2008;100(4):48–54.
3. Miyake CY, Del Nido PJ, Alexander ME, et al. Cardiac tumors and associated arrhythmias in pediatric patients, with observations on surgical therapy for ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(18):1903–1909. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.005
4. Beghetti M, Gow RM, Haney I, et al. Pediatric primary benign cardiac tumors: A 15-year review. *Am Heart J.* 1997;134(6):1107–1114. doi: 10.1016/s0002-8703(97)70032-2
5. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, et al. Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:11. doi: 10.1186/1750-1172-2-11

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА НУНАН, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *RAF1*

В.Г. Каверина, Л.А. Гандаева, Е.Н. Басаргина, Ю.И. Давыдова, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов

ОБОСНОВАНИЕ

RAS-патии — группа врождённых клинически и генетически гетерогенных заболеваний, обусловленных патогенными генетическими вариантами в одном из 28 генов, кодирующих различные компоненты и регуляторы сигнального пути RAS/MAPK (Retrovirus Associated DNA Sequences / Mitogen-Activated Protein Kinase), участвующего в процессах дифференцировки, роста, миграции и апоптоза клеток [1]. Синдром Нунан является одним из наиболее частых заболеваний данной группы. Распространённость синдрома Нунан в популяции оценивается как 1:1000–2500 живых новорождённых. Характерными для синдрома клиническими проявлениями являются черепно-лицевые дизморфии [1, 2], низкий рост, патология сердечно-сосудистой системы, неврологические нарушения, аномалии эктодермы, мочеполовой системы и опорно-двигательного аппарата [3, 4], нарушения свёртывания крови и высокая предрасположенность к онкологическим заболеваниям [3, 5]. Синдром Нунан — второй по частоте после трисомии 21-й хромосомы генетический синдром, связанный с врождёнными пороками сердца, более половины случаев которых составляет стеноз клапана лёгочной артерии [4, 6]. Другие заболевания сердечно-сосудистой системы представлены кардиомиопатией с формированием гипертрофического фенотипа ремоделирования и составляют в среднем до 30% случаев. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) ухудшает клинический прогноз для пациентов с синдромом Нунан [7, 8].

Около 5–10% всех RAS-патий обусловлены вариантами в гене *RAF1* [1, 9]. По данным литературы известно, что случаи наиболее тяжёлого и быстропрогрессирующего течения ГКМП связаны с вариантом c.770C>T, p.S27L [9], являющегося мажорным патогенным вариантом гена *RAF1* для российских пациентов [10].

Ниже приводим данные клинического случая синдрома Нунан, обусловленного вариантом c.770C>T, p.S27L в гене *RAF1*.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик Д. 2017 года рождения наблюдается в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2018 года по настоящее время.

Анамнез жизни. Ребёнок от соматически здоровых родителей, не состоявших в родстве. Беременность первая, при скрининговом ультразвуковом исследовании выявлены признаки гипоплазии костей носа, расширение толщины воротникового пространства, с 33-й недели — многоводие. Проведён амниоцентез: делеции локусов *WHSC1* не выявлено. Роды первые на 34-й неделе гестации, масса тела при рождении 2300 г, длина тела 45 см, оценка по шкале APGAR 7/7 баллов.

Анамнез болезни. К концу первых суток отмечено нарастание симптомов дыхательной недостаточности, неврологических нарушений. Проводилась терапия: диуретики (спиронолактон с заменой на гидрохлортиазид), курс глюкокортикоидов, антибактериальная терапия.

По эхокардиографии (ЭхоКГ) на 7-е сутки жизни выявлены дефект межжелудочковой перегородки 3 мм, открытый артериальный проток, недостаточность атриовентрикулярных клапанов до II степени, повышение давления в системе лёгочной артерии до 36 мм рт.ст. В связи с нарастанием признаков сердечной недостаточности в 2 месяца жизни госпитализирован в один из федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии.

При обследовании по ЭхоКГ визуализирована асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ; межжелудочковая перегородка 9,4 мм, задняя стенка ЛЖ 4,7 мм) без признаков обструкции выводного отдела ЛЖ. По данным суточного электрокардиографического исследования по Холтеру (ХМ ЭКГ) выявлены непрерывно рецидивирующая предсердная тахикардия, частые желудочковые экстрасистолы. Проведена компьютерная томография с контрастированием (исключено наличие врождённых пороков сердца), также отмечено наличие множественных стигм дизэмбриогенеза, в связи с чем консультирован клиническим генетиком (рекомендовано исключить синдром Дауна).

К 6 месяцам жизни отмечено нарастание гипертрофии миокарда: межжелудочковая перегородка 14 мм, задняя стенка ЛЖ 9 мм, появление признаков атриомегалии и обструкции выводного отдела ЛЖ с градиентом давления в покое 50 мм рт.ст. Добавлена антиаритмическая терапия (амиодарон). В связи с низкой массой тела и выраженной концентрической гипертрофией ЛЖ в хирургическом лечении ГКМП было отказано.

Для определения дальнейшей тактики ведения в возрасте 10 месяцев ребёнок впервые госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении. Состояние расценено как тяжёлое: физическое развитие очень низкое, бледные кожные покровы, цианоз носогубного треугольника, область сердца несколько выбухает, границы относительной тупости сердца расширены, тоны сердца приглушены, грубый систолический шум во всех точках аускультации, ЧСС 128 уд./мин, одышка с частотой дыхательных движений 50/мин с участием вспомогательной мускулатуры, гепатомегалия около 2 см, мышечная дистония, задержка моторного развития (голову удерживает непродолжительно, самостоятельно не сидит, не переворачивается, не ползает). Обращали на себя внимание особенности фенотипа: относительная макроцефалия, выступающие лобные бугры, короткая шея с крыловидными складками, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкое, плоское переносье, деформация грудной клетки, тугоподвижность локтевых и лучезапястных суставов, меланоцитарный невус.

При обследовании в отделении в анализах крови выявлено высокое содержание NTproBNP (N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида B-типа) — 33 879 пг/мл. По ЭхоКГ: асимметричная выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ с пиковым градиентом давления выводного отдела ЛЖ 100 мм рт.ст., аномальное строение АВ-клапанов (рис. 1).

По ХМ ЭКГ синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) за сутки 130 уд./мин, в течение суток зарегистрированы 750 изолированных аберрантных суправентрикулярных экстрасистол. К терапии добавлены бета-адреноблокатор (пропранолол), антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон); скорректирована доза антиаритмического препарата (амиодарон); постепенно отменена диуретическая терапия.

На основании сочетания ГКМП (ранний дебют, выраженная гипертрофия и обструкция выводного тракта левого желудочка), с задержкой моторного развития и характерными фенотипическими проявлениями, заподозрен Синдром Нунан.

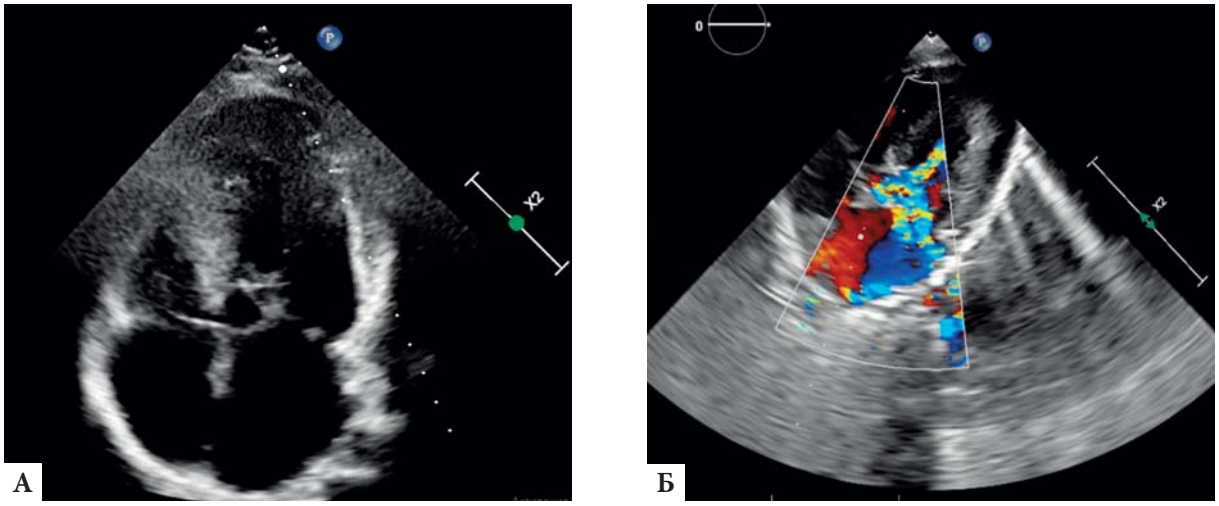


Рис. 1. Эхокардиография в возрасте 10 месяцев: модифицированная апикальная позиция, В-режим. А — гипертрофия миокарда левого желудочка: межжелудочковая перегородка 14,2 мм, Z-score 6,1; задняя стенка левого желудочка 4,85 мм, Z-score 2,2; уменьшение полости левого желудочка, атриомегалия (левое предсердие 25×29,5 мм, Z-score 3,84; правое предсердие 23×25 мм, Z-score 3,16); Б — визуализирована регургитация на митральном клапане III степени за счёт SAM-феномена и аномального строения клапанного аппарата (дисплазия клапана, створки утолщены, деформированы; папиллярные мышцы смещены апикально, утолщены; хорды удлинены).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Кардиомиопатия, вероятно, вторичная, гипертрофический фенотип, асимметричная, обструктивная форма. Недостаточность митрального клапана II степени. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, III функциональный класс по Ross. Синдром Нунан (?) Синдромальная форма задержки моторного развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью верификации причины ГКМП в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России путём высокопроизводительного секвенирования в экзоне 7 гена *RAF1* (OMIM 164760) выявлен и валидирован методом секвенирования по Сэнгеру патогенный нуклеотидный вариант c.770C>T, приводящий к аминокислотному варианту p.S27L в гетерозиготном состоянии. При проведении скринингового молекулярно-генетического обследования ближайших родственников установлен характер мутации *de novo*. Таким образом, синдром Нунан был подтверждён. Динамическое наблюдение было продолжено: к двум годам жизни улучшились параметры физического развития (однако SDS роста соответствовал -5,9), в биохимическом анализе крови NTproBNP снизился до 12 541 пг/мл, но увеличилась регургитация митрального клапана до IV степени, левая атриомегалия (левое предсердие 42×42 мм, Z-score 7,2), градиент давления выводного отдела ЛЖ сохранялся около 90–100 мм рт.ст.

ЛЕЧЕНИЕ

В возрасте 3 лет выполнено оперативное лечение в объёме трансаортальной септальной миоэктомии и протезирования митрального клапана механическим двустворчатым протезом. Операция осложнилась хилоперикардом, что потребовало повторного инвазивного вмешательства. В послеоперационном периоде в связи с протезом митрального клапана в терапию добавлен антикоагулянт (варфарин), продолжено лечение антиаритмическим препаратом (амиодарон).

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Через 6 месяцев после оперативного лечения отмечено улучшение моторных навыков (стал самостоятельно ходить), массо-ростовых показателей (за 6 месяцев прибавил в весе 1,8 кг, вырос на 5 см), речевой активности (появился лепет). В анализах крови NTproBNP снизился до 7660 пг/мл. По ЭхоКГ, толщина межжелудочковой перегородки в базальном сегменте 18 мм (Z-score 6,1), в остальных отделах 21 мм, задняя стенка ЛЖ 10 мм (Z-score 4,0), пиковый градиент давления выводного отдела ЛЖ 25 мм рт.ст., гемодинамические параметры протеза в митральной позиции удовлетворительные. Учитывая полученную положительную динамику, проведена попытка отмены антиаритмического препарата (амиодарон), после чего зарегистрированы частые эпизоды синусовой тахикардии с ЧСС 130 уд./мин, полиморфная желудочковая экстрасистолия, в связи с чем был возобновлен приём антиаритмика (соталол) с эффектом (при контроле ХМ ЭКГ аритмия не регистрируется).

В связи с сопутствующей патологией ребёнок также наблюдается неврологом и дефектологом (нарушения познавательной деятельности), нефрологом (кистозная дисплазия почек; хроническая болезнь почек I стадии), эндокринологом (синдромальная низкорослость: коэффициент стандартного отклонения роста, SDS, -3,9, инсулиноподобный фактор роста-1 снижен до 59,1 нг/мл), дерматологом (меланоцитарный невус); офтальмологом (миопия, астигматизм обоих глаз); ортопедом (эквинусная деформация стоп и вальгусная деформация коленных суставов: данная патология потребовала проведения дополнительного оперативного лечения — двусторонней ахиллотомии и артротомии сустава справа в возрасте 4 лет).

Фенотип пациента с вариантом c.770C>T, p.S27L гена *RAF1* в возрасте 5 лет представлен на рис. 2.

ПРОГНОЗ

У пациентов с патогенными вариантами гена *RAF1* вероятность развития гипертрофии миокарда достигает 90,0%, что значительно превышает другие генетические причины синдрома Нунан (20,0%) [8, 9]. На миссенс-мутацию c.770C>T, p.S27L приходится около 50,0% случаев. Результаты ряда сообщений свидетельствуют о том, что у пациентов с этим вариантом, как правило, развивается особенно тяжёлая и быстро прогрессирующая ГКМП, обусловливающая чрезвычайно высокую и раннюю смертность [8, 9].

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные подтверждают, что генетический вариант c.770C>T, p.S27L связан с тяжёлым сердечным фенотипом. В представленном клиническом случае обращает внимание ранний дебют патологических проявлений: гипертрофия миокарда с обструкцией выводного отдела ЛЖ и классические экстракардиальные проявления, что позволило заподозрить синдром Нунан ещё до получения результатов молекулярно-генетического обследования. Важным маркером оценки тяжести состояния пациентов с ГКМП является наличие обструкции выводного отдела ЛЖ. Высокая распространённость обструктивных форм может быть связана с патофизиологическими эффектами данного генетического варианта, но также можно предположить, что наличие структурных аномалий митрального клапана частично могло повлиять на этот аспект.

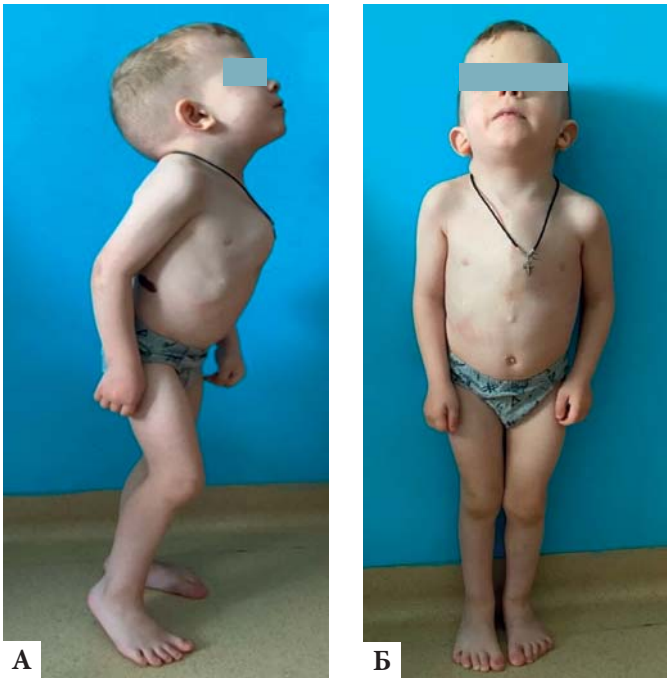


Рис. 2. Фенотип пациента в возрасте 5 лет: физическое развитие низкое (SDS роста -3,9); экспрессивная речь представлена развёрнутыми фразами; дизартрия; мышечная гипотония; высокая граница роста волос на лбу; высокий лоб; выраженные лобные бугры; разреженные латеральные участки бровей; широкое запавшее переносье; антимонголоидный разрез глаз; широкое основание носа; подчёркнутые крылья носа; широкий сглаженный фильтр; тонкая верхняя губа; макростомия; диспластичные оттопыренные, низко расположенные, ротированные ушные раковины; короткая шея; выраженная килевидная деформация грудной клетки; миеломоноцитарный невус на боку справа; кифотическая осанка; относительное укорочение туловища; увеличение объёма живота; брахидактилия; поперечная ладонная складка слева; контрактуры локтевых суставов; при ходьбе правую ногу ставит на мысок.

Ведение пациентов с кардиоваскулярной патологией при RAS-патиях на сегодняшний день основано на текущих клинических рекомендациях и аналогично методам, используемым в целом в популяции [6–8, 11]. В случае развития ГКМП в качестве препаратов первой линии рекомендуются бета-блокаторы с использованием неселективных форм [6–8]. Септальная миоэктомия является наиболее предпочтительным вариантом хирургического лечения при обструктивной форме ГКМП с градиентом давления более 50 мм рт.ст. в случае резистентности к медикаментозной терапии [6–8, 11]. Очевидно, что пациенты с синдромом Нунан имеют более тяжёлое клиническое состояние и малый возраст на момент проведения септальной миоэктомии [8, 11, 12].

В представленном клиническом случае высокий градиент обструкции выводного отдела ЛЖ, недостаточность митрального клапана за счёт аномалии строения клапанного аппарата и SAM-феномена, атриомегалия и клинические признаки сердечной недостаточности регистрировались уже с первого года жизни, что оказало влияние на кли-

нический прогноз и являлось показанием к раннему хирургическому лечению. Кроме того, наличие сопутствующих клапанных аномалий являлось дополнительным фактором сложности и потребовало сочетанной оперативной коррекции. Тем не менее данный пример подтверждает безопасность и эффективность хирургического лечения обструктивной ГКМП в специализированных центрах, имеющих опыт септальной миоэктомии у детей [6, 8, 12].

У пациентов с ГКМП в структуре RAS-патий несмотря на то, что устранение обструкции выводного отдела ЛЖ облегчает симптомы ГКМП, остаётся риск развития устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с ГКМП в структуре RAS-патий, в связи с чем нашему пациенту потребовалось продолжение антиаритмической терапии.

Сочетание ГКМП с рядом характерных экстракардиальных признаков требует исключения RAS-патий. В нашем клиническом примере пациент с вариантом гена *RAF1* демонстрирует яркий экстракардиальный фенотип RAS-патий, что согласуется с зарубежными сообщениями [5, 9].

Описана высокая частота встречаемости низкого роста у пациентов с вариантом c.770C>T, p.S27L [9]. У нашего пациента это могло быть связано как с тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы, так и с нарушениями гормональной регуляции. Стоит отметить, что рекомбинантная терапия человеческого гормона роста использовалась у 4 пациентов с вариантами гена *RAF1*, двое из которых прекратили лечение из-за документально подтверждённого ухудшения гипертрофии миокарда при терапии.

Возникновение опухолей в этой когорте соответствует общей распространённости при синдроме Нунан (около 2%) [9], что обусловливает необходимость онкологической настороженности на протяжении всей жизни пациента.

Что касается пренатальных аномалий, то увеличение толщины воротникового пространства или многоводие распространены при c.770C>T, p.S27L (26% и 47% соответственно), отражая серьёзность фенотипа с ранней клинической презентацией [9].

Медико-генетическое консультирование показано всем пациентам при подозрении на заболевания из группы RAS-патий [1]. Возможность применения высокопроизводительного секвенирования улучшает качество диагностики, способствует пополнению данных о новых патогенных вариантах и установлению генотип-фенотипических корреляций, позволяет определить прогноз при планировании дальнейшего деторождения для пациентов и их родственников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проводится активная работа по уточнению молекулярно-генетических причин, патогенеза, естественного клинического течения синдрома Нунан и других родственных синдромов, что поможет улучшению качества ведения пациентов и разработке потенциально более эффективных и более персонализированных методов лечения, направленных на компоненты пути RAS/MAPK. Специалистам, осуществляющим динамическое наблюдение за детьми с патологией сердечно-сосудистой системы, следует сохранять настороженность в отношении заболеваний из группы RAS-патий. Представленный нами клинический случай является примером классического тяжёлого течения синдрома Нунан при варианте c.770C>T, p.S27L и демонстрирует необходимость регулярного, и что очень важно, комплексного наблюдения пациента на протяжении всей

жизни с привлечением различных специалистов. В связи с разнообразием клинических проявлений необходимо проводить полное комплексное физикальное, лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое обследование пациентов с подозрением на RAS-патию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rauen KA. Defining RASopathy. *Dis Model Mech.* 2022;15:dmm049344. doi: 10.1242/dmm.049344
2. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):161–179. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.002
3. Leoni C, Blandino R, Delogu AB, et al. Genotype-cardiac phenotype correlations in a large single-center cohort of patients affected by RASopathies: Clinical implications and literature review. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):431–445. doi: 10.1002/ajmg.a.62529
4. Stevenson DA, Yang FC. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157(2):90–103. doi: 10.1002/ajmg.c.30296
5. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010;126(4):746–759. doi: 10.1542/peds.2009-3207
6. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol.* 2017;245:92–98. doi: 10.1016/j.dib.2017.11.085
7. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., и др. Редкий случай синдрома Нунан, обусловленный биаллельными вариантами в гене LZTR1. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2023;4(3):120–129. doi: 10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129
8. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):19–29. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.004
9. Gazzin A, Fornari F, Niceta M, et al. Defining the variant-phenotype correlation in patients affected by Noonan syndrome with the RAF1:c.770C>T.p.(Ser257Leu) variant. *Eur J Hum Genet.* 2024;2024:964–971. doi: 10.1038/s41431-024-01643-6
10. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре RAS-патий у детей. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2022;19(4):297–303. doi: 10.24022/1810-0686-2022-19-4-297303
11. Wolf CM, Zenker M, Burkitt-Wright E, et al. Management of cardiac aspects in children with Noonan syndrome: Results from a European clinical practice survey among paediatric cardiologists. *Eur J Med Genet.* 2022;65(1):104372. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104372
12. Kaltenecker E, Schleihauf J, Meierhofer C, et al. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(2):299–309. doi: 10.21037/cdt.2019.05.01

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У РЕБЁНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *PRKAG-2*

Н.А. Сдвигова, Л.А. Гандаева, Е.Н. Басаргина, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов

ОБОСНОВАНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее часто встречающимся фенотипом кардиомиопатии в детском возрасте, при этом именно в данной группе пациентов преобладают вторичные формы заболевания, связанные с целым рядом причин: с мутациями в генах несаркомерных белков, обменными и митохондриальными заболеваниями. Один из возможных вариантов обусловлен дисфункцией 5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы PRKAG2-синдром — редкое аутосомно-доминантное заболевание, с сочетанием симметричной гипертрофии миокарда, предвозбуждением желудочков и прогрессирующими нарушениями ритма и проводимости, неблагоприятным прогнозом [1].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

У мальчика А. 2023 года рождения изменения со стороны сердца выявлены внутриутробно на 26-й неделе гестации в виде кардиомегалии.

Анамнез болезни. Ребёнок родился в срок, с нормальными массо-ростовыми показателями (масса тела 3140 г, длина тела 50 см). После рождения проведена эхокардиография (ЭхоКГ): выявлена симметричная гипертрофия миокарда (межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка по 5 мм). На электрокардиограмме (ЭКГ) и при холтеровском мониторировании ЭКГ отмечена умеренная брадикардия (частота сердечных сокращений [ЧСС] днём 125/мин, ночью 112/мин) и феномен WPW (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта). Лабораторно обращал на себя внимание высокий уровень маркера сердечной недостаточности — мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP 5800 пг/мл при норме до 200). В динамике к четырём месяцам жизни гипертрофия значимо наросла (межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка до 14 мм), и появилась обструкция выводного отдела левого желудочка до 30 мм рт.ст.; нарушения ритма и проводимости стали прогрессировать (на фоне сохраняющейся брадикардии и феномена WPW появились наджелудочковые экстрасистолы). По данным магнитно-резонансной томографии сердца выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка, наиболее выраженная в области перегородки в базальном отделе, а также признаки обструкции выводного отдела левого желудочка; конечно-диастолические объёмы обоих желудочков начально снижены, однако исследование проведено без контраста, оценка структуры миокарда невозможна.

В 7 месяцев ребёнок впервые госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на повышенную потливость и утомляемость при нагрузках. По результатам обследования подтвердились симметричный характер гипертрофии миокарда (межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка 14–16 мм, структура миокарда неоднородная, повышение эхогенности субэндокардиальных слоёв); значительная обструкция выходного тракта левого желудочка (градиент давления 78–90 мм рт.ст.), формирующаяся за счёт утолщённого миокарда левого желудочка, передней створки митрального клапана (SAM-синдром) и папиллярной мышцы митрального клапана, фиксированной в выходном тракте; регургитация на митральном клапане II степени; увеличение левого предсердия (Z-score 2,6); уменьшение полости левого желудочка (Z-score -2,9); нарушение диастолической функции левого желудочка по первому типу (рис. 1).

На ЭКГ признаки перегрузки миокарда обоих желудочков, феномен WPW, брадикардия (рис. 2).

При проведении электрокардиографии (ЭКГ) и суточного мониторирования ЭКГ, отмечены феномен WPW и брадикардия. Содержание ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы) в пределах референсных значений. Исключены лизосомные болезни накопления. Тандемная масс-

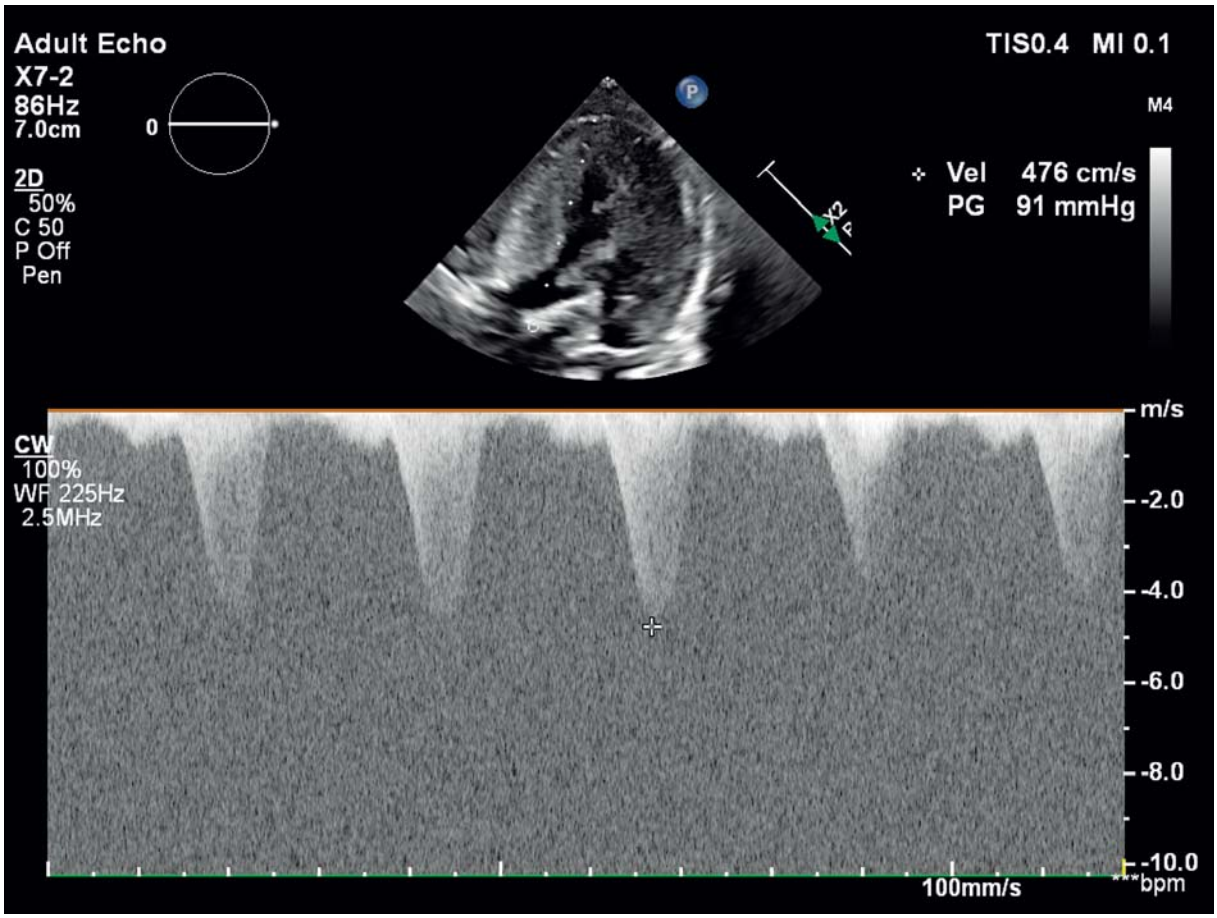


Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография (7 месяцев жизни): апикальная пятикамерная позиция (визуализируются выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, уменьшение полости левого желудочка, обструкция выходного тракта левого желудочка с пиковым градиентом до 90 мм рт.ст.).

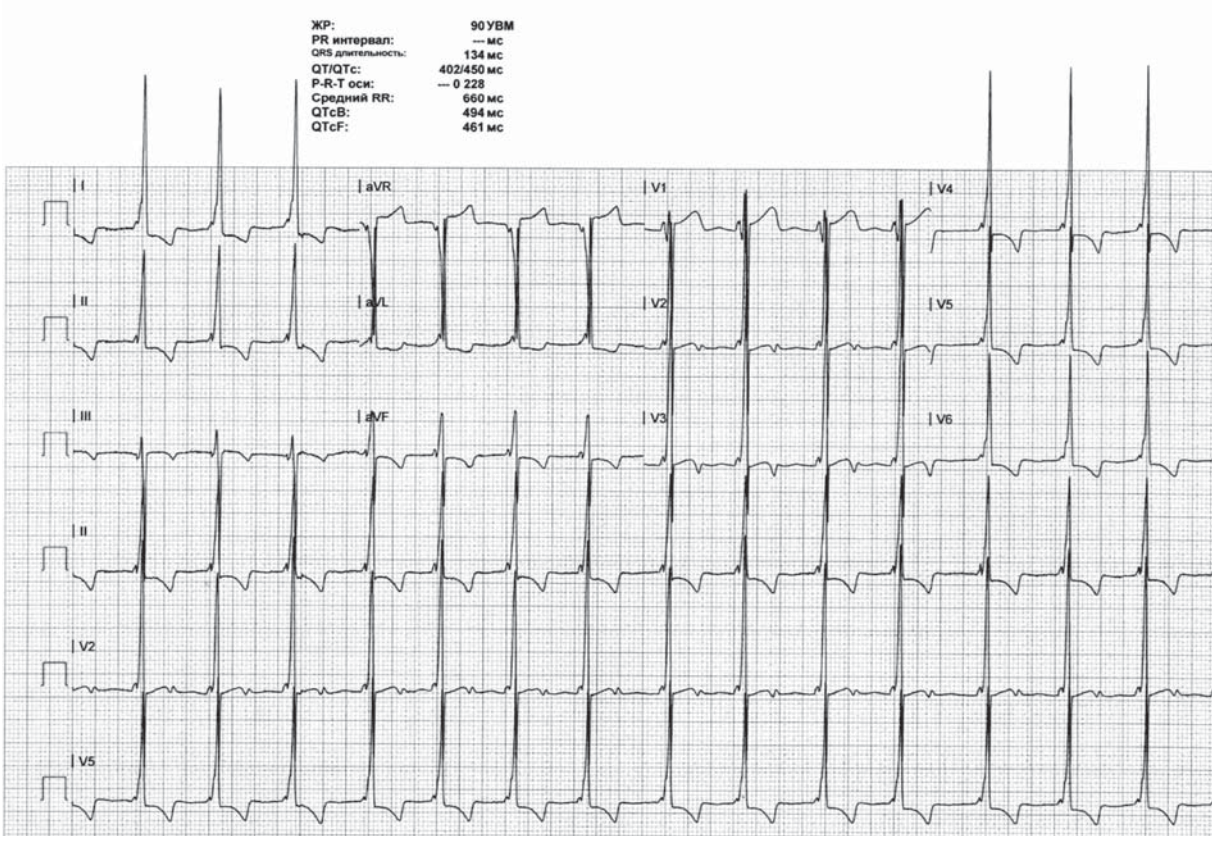


Рис. 2. Электрокардиограмма (7 месяцев жизни): выраженная предсердная брадикардия (частота сердечных сокращений 79–97/мин), вертикальное положение электрической оси сердца, признаки перегрузки и гипертрофии миокарда левого желудочка, феномен WPW (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта), нарушения реполяризации на фоне WPW.

спектрометрия крови на нарушения обмена аминокислот и ацилкарнитинов, а также газовая хроматография мочи на нарушения обмена органических кислот мочи — без патологии. Подобрана терапия бета-блокатором (пропранолол 1 мг/кг в сутки).

Учитывая выраженную обструкцию выходного отдела левого желудочка и феномен WPW, ребёнок переведён в профильный кардиохирургический стационар для выполнения септальной миэктомии.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Выставлен предварительный диагноз: «Кардиомиопатия, гипертрофический фенотип, симметричная, обструктивная форма. Аномальное строение подклапанного аппарата митрального клапана, недостаточность митрального клапана II степени. Нарушение ритма сердца и проводимости: феномен WPW, неспецифическая внутрижелудочковая блокада, дисфункция синусового узла. Угрожаем по внезапной сердечной смерти. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадии. Функциональный класс II по Ross». По совокупности клинических данных (симметричный характер гипертрофии, наличие WPW, брадикардия, ранний возраст ребёнка) заподозрена PRKAG2-кардиомиопатия.

ЛЕЧЕНИЕ

На базе ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» г. Калининграда в возрасте 8 месяцев ребёнку проведена расширенная миэктомия выводного отдела левого желудочка. Экстубирован в первые послеоперационные сутки, дренажи удалены на третьи сутки. В послеоперационном периоде отмечались правосторонняя пневмония; двусторонний гидроторакс, потребовавший усиления антибактериальной терапии и проведения дренирования. Обращала на себя внимание брадикардия (по результату суточного мониторирования ЭКГ средняя ЧСС 90/мин, максимальная пауза 1528 мс, постоянный феномен WPW), в связи с чем терапия пропранололом отменена.

В 1 год 1 месяц повторно госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При обследовании отмечено снижение уровня NTproBNP до 1097 пг/мл. По ЭхоКГ — состояние после расширенной миоэктомии; гипертрофия миокарда без нарастания, сохраняется её симметричный характер (межжелудочковая перегородка до 12–14 мм, в зоне миоэктомии до 9,5 мм, задняя стенка левого желудочка 11–12 мм); отмечается неоднородная структура миокарда с повышением эхогенности субэндокардиальных слоёв; градиент обструкции на левом желудочке с уменьшением до 15 мм рт.ст.; нормализация размера левого предсердия; увеличение полости левого желудочка до Z-score 0,7; уменьшение недостаточности митрального клапана до минимальной. По холтеровскому мониторированию ЭКГ сохранялась синусовая брадикардия и эпизоды предсердного ритма (средняя ЧСС днём 86/мин, ночью 65/мин); постоянно феномен WPW, во время плача — эпизоды предсердной тахикардии с ЧСС до 142/мин с плавным началом и окончанием через паузы; зубец Р визуализируется плохо; три одиночные желудочковые экстрасистолии; девять одиночных суправентрикулярных экстрасистолий (в том числе ранние); 471 пауза ритма (максимально до 1608 мс). На фоне отмены бета-блокатора отмечена склонность к артериальной гипертензии (максимально до 129/58 мм рт.ст.), в связи с чем терапия пропранололом возобновлена.

С целью верификации причины ГКМП в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России путём высокопроизводительного секвенирования ребёнку проведено секвенирование полного экзома, выявлен неописанный ранее гетерозиготный вариант c.1062A>C (NM_016203.4; chr7:151570215T>G) в гене *PRKAG-2*, что с учётом клинической картины подтверждает ранее заподозренный диагноз PRKAG2-кардиомиопатии, планируется дообследование семьи.

ПРОГНОЗ

PRKAG2-кардиомиопатия характеризуется неблагоприятным прогнозом, поскольку при прогрессирующем варианте заболевания потребность в проведении трансплантации сердца, по данным ранее опубликованных исследований, возникает уже в подростковом возрасте [2]. Учитывая необходимость проведения кардиохирургического вмешательства на первом году жизни, выраженное прогрессирование нарушений ритма и проводимости за период динамического наблюдения, вероятность фатального исхода для пациента высока, в том числе по типу внезапной смерти.

ОБСУЖДЕНИЕ

Часто пациенты с синдромом PRKAG2 в клинической практике рассматриваются в качестве пациентов с первичной саркомерной кардиомиопатией, а нарушения ритма и проводимости нередко интерпретируются как самостоятельные проблемы. Генетическая верификация диагноза при помощи секвенирования нового поколения очень важна для своевременной диагностики заболевания и правильной оценки прогнозов [3], а также для выявления генотип-позитивных членов семьи, поскольку заболевание может иметь вариабельность течения при одинаковой мутации [4]. В данном клиническом случае молекулярно-генетическое обследование семьи ещё только предстоит, однако по представленным данным инструментальных исследований у родителей в текущее время по ЭКГ и ЭхоКГ не выявлено изменений, характерных для PRKAG2-кардиомиопатии.

Дифференциальную диагностику при PRKAG2-синдроме проводят с саркомерными вариантами гипертрофической кардиомиопатии, лизосомными болезнями накопления (в том числе с болезнью Помпе), митохондриальными заболеваниями. Болезнь Помпе имеет специфическую фермент-заместительную терапию, поэтому верная верификация диагноза в практике играет решающую роль для определения прогноза и определения тактики ведения конкретного пациента [5].

Магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием помогает заподозрить накопление гликогена в сердечной мышце при PRKAG2-кардиомиопатии, однако диагностическая ценность данного исследования на ранних стадиях заболевания невысока — обычно визуализируется только эксцентричная гипертрофия миокарда левого желудочка, в то время как на поздних стадиях возможно выявление диффузного распределения и замедления накопления гадолиния с вовлечением средне-нижнелатеральных сегментов [6].

Учитывая прогрессирующие нарушения ритма и проводимости, в качестве профилактики внезапной смерти может быть рассмотрен вопрос имплантации кардиовертера-дефибриллятора. По данным M.H. Gollob и R.T. Murphy, 17 пациентам (38%) в связи с прогрессирующей брадикардией проведена вышеуказанная процедура [7, 8], а в исследовании van der Steld установка проведена 6 (33%) пациентам [9]. В данном клиническом случае планируется проведение тщательного аритмологического контроля, и имплантация кардиовертера-дефибриллятора при возникновении показаний будет рассмотрена в более ранние сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сочетании симметричной гипертрофии миокарда, WPW-феномена и прогрессирующих нарушениях ритма и проводимости у детей в диагностический поиск обязательно необходимо включать редкое аутосомно-доминантное заболевание — синдром PRKAG-2. Пациенты с PRKAG2-кардиомиопатией нуждаются в тщательном наблюдении специалистов, владеющих информацией об особенностях течения заболевания, поскольку данные больные могут требовать более активной тактики ведения, часто нуждаются в имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти, а также отличаются потребностью в трансплантации сердца в достаточно раннем возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Porto A, Brun F, Severini G, et al. Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):e003121. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003121
2. Sri A, Daubeney P, Prasad S, et al. A case series on cardiac and skeletal involvement in two families with PRKAG2 mutations. *Case Report Pediatr.* 2019;2019:7640140. doi: 10.1155/2019/7640140
3. Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы. Научное издание. Москва: Полиграфист и издатель, 2022. 452 с. EDN: RDUZGH
4. Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Басаргина Е.Н., и др. Гликогеновая болезнь сердца: синдром PRKAG2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(2):132–141. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-132-141
5. Torok RD, Austin SL, Phornphutkul C, et al. PRKAG2 mutations presenting in infancy. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40:823–830. doi: 10.1007/s10545-017-0072-0
6. Pöyhönen P, Hiippala A, Ollila L, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:89. doi: 10.1186/s12968-015-0192-3
7. Murphy RT. Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: Natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:922–930. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.053
8. Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2001;344:1823–1831. doi: 10.1056/NEJM200106143442403
9. Van der Steld LP, Campuzano O, Pérez-Serra A, et al. Wolff-Parkinson-White Syndrome with ventricular hypertrophy in a Brazilian family. *Am J Case Rep*. 2017;18:766–776. doi: 10.12659/AJCR.904613

НЕПОЛНАЯ АТРЕЗИЯ НАРУЖНЫХ СЛУХОВЫХ ПРОХОДОВ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ДЕЛЕЦИИ 18q

У.С. Малявина, М.А. Гринкевич

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром 18q (синонимы: синдром де Груши 2-го типа, частичная моносомия 18q, синдром делеции 18q) впервые описан в 1964 году французским генетиком Jean de Grouchy [1]. Это редкая генетическая мутация, связанная с утратой части генетического материала одной из хромосом 18-й пары. Частота встречаемости — около 1:50 000. Чаще всего возникает *de novo*. Критические точки разрыва при этом синдроме расположены в интерстициальных участках 18q21q22, захватывающих более половины длинного плеча хромосомы 18.

Выделяют два типа делеций — проксимальный (участок 18q11.2-q21.1) и дистальный (участок 18q21.1-q23). В дистальной части длинного плеча хромосомы 18 выявлены критические регионы для развития врождённых пороков сердца, ортопедической патологии, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, косоглазия, дефицита IgA, а также нарушений миелинизации, не приводящих к прогрессирующим дегенеративным заболеваниям центральной нервной системы [2]. При моносомии 18q фенотип крайне вариабелен и зависит от размера и локализации делеции.

Клинические проявления синдрома 18q многочисленны:

- аномалии развития лица и ротовой полости: гипоплазия средней части лица, уплощённая спинка носа, глубоко посаженные глазные яблоки, тонкая верхняя губа с опущенными вниз углами рта («рот карпа»), расщелина губы, нёба, готическое нёбо, короткая уздечка языка;
- аномалии развития органа зрения: короткие и наклонённые вниз или вверх глазные щели, эпикант, косоглазие, нистагм, колобома радужки, гипертелоризм глазных щелей, атрофия зрительного нерва;
- аномалии развития органа слуха: низко посаженные уши с выступающим противозавитком, стеноз или атрезия наружного слухового прохода, кондуктивная, нейросенсорная или смешанная тугоухость;
- аномалии развития скелета: микроцефалия, сколиоз, сужающиеся (конические) пальцы; аномалии развития стоп: плоскостопие, «полая стопа» (аномальное увеличение высоты продольного свода стопы), вертикальное положение таранной кости;
- атопические расстройства, включая пищевые, лекарственные или сезонные аллергии и экзему, дефицит IgA;
- в неонатальном периоде — мышечная гипотония, дисфагия, дыхательные нарушения [2];
- эндокринные нарушения: гипопитуитаризм, задержка роста, аутоиммунные заболевания щитовидной железы;
- пороки развития мочеполовой системы: аномалии развития почек, мочеточников и мочевого пузыря, гипоспадия, крипторхизм, гипоплазия мошонки;
- врождённые пороки сердца: большая часть встречающихся пороков не представляет угрозы для жизни и требует лишь наблюдения; встречаются незначительные

сердечные шумы, дефекты стенок сердца, стеноз лёгочного ствола, сужение лёгочного клапана;
- нейропсихические расстройства: задержка умственного (от нормального интеллекта до тяжёлого интеллектуального дефицита), психомоторного, речевого развития, расстройства аутистического спектра [3].

Пренатальная диагностика этого синдрома затруднена из-за его низкой частоты возникновения и нетипичных пренатальных клинических проявлений. В источниках есть информация о диагностике частичной делеции 18q при пренатальном исследовании амниотической жидкости с помощью высокопроизводительного секвенирования [4]. Продолжительность жизни людей с делецией 18q такая же, как у здоровых людей. В зависимости от степени интеллектуального дефицита люди с синдромом 18q могут находиться как в специализированных учреждениях, так и жить практически нормальной социальной жизнью [5].

Представляем описание проявлений редкого генетического заболевания (синдрома де Груши) с целью повышения настороженности врачей по поводу генетической патологии у детей с множественными аномалиями развития.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Девочка 2008 года рождения (возраст на момент обращения 10 лет) обратилась в отделение оториноларингологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на снижение слуха с обеих сторон.

Анамнез болезни. Беременность и роды у матери протекали без особенностей. С рождения у пациентки выявлена аномалия развития наружных слуховых проходов: врождённая атрезия наружного слухового прохода с обеих сторон. Девочка росла с отставанием речевого развития; в 2 года жизни выявлена двусторонняя кондуктивная тугоухость II степени. Акустические вызванные потенциалы от 21.07.2011: выраженное нарушение проведения по слуховым путям ствола головного мозга на уровне слухового нерва с двух сторон. В возрасте 3 лет выполнено слухопротезирование. Динамически наблюдается у сурдолога и ЛОР-врача. В 2011 году выполнена аденотомия.

Сопутствующие заболевания и особенности. Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз. Синдром неправильного пубертата. Избыточный вес. Высокая гликемия натощак. Наблюдается у эндокринолога с 5 лет. Атопический дерматит. Врождённый вывих тазобедренного сустава двусторонний. Закрытое вправление в возрасте 4 месяцев. При рождении выявлена укороченная уздечка языка. В возрасте 6 лет 2 месяцев девочка была на осмотре у генетика, который отметил следующие особенности: лицо плоское, широкое переносье, эпикант, недостаточная прибавка в росте, дефицит массы тела, дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов, слабость мышечного корсета, широкое пупочное кольцо, килевидная деформация грудной клетки, в локтевых сгибах очаги атопического дерматита, зубные аномалии (трема). Рекомендованы кариотипирование и контрольный осмотр у генетика через 1 год с результатами исследования, однако данные рекомендации выполнены не были.

При поступлении. На компьютерной томографии (КТ) височных костей от 07.10.2018 КТ-признаки двустороннего стеноза наружных слуховых проходов, аномалии строения рукояток молоточков височных костей (рис. 1). При аудологическом исследовании — двусторонняя кондуктивная тугоухость II–III степени.

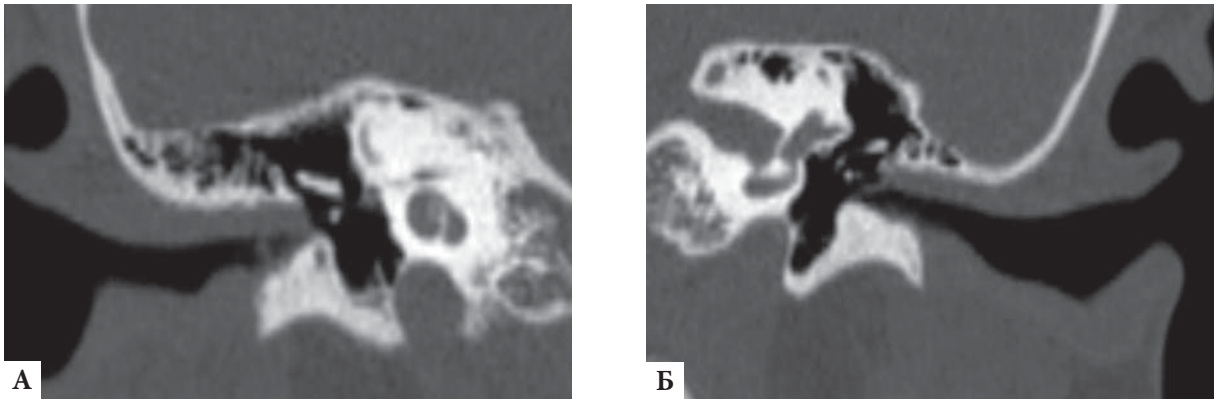


Рис. 1. Компьютерная томография правой (А) и левой (Б) височных костей (07.10.2018).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз основной: «Неполная атрезия наружного слухового прохода с обеих сторон, двусторонняя кондуктивная тугоухость II–III степени».

ЛЕЧЕНИЕ

28.10.2019 в отделении оториноларингологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России выполнена реконструктивная операция на правой височной кости с формированием наружного слухового прохода и каркасной тимпанопластикой.

КТ височных костей от 30.06.2020 (через 8 месяцев после операции): широкий, хорошо сформированный наружный слуховой проход справа (рис. 2). При контрольных осмотрах после операции слуховой проход достаточно широкий, хорошо сформирован, стенки наружного слухового прохода эпидермизированы. Аудиограмма после операции: справа уменьшение порогов звукопроведения до 20 дБ (до операции 70 дБ) и практически полное устранение костно-воздушного разрыва, слева кондуктивная тугоухость с порогами до 60 дБ.

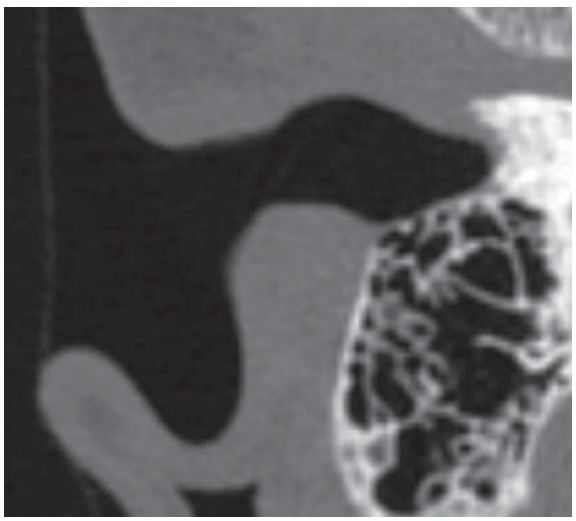


Рис. 2. Компьютерная томография правой височной кости (30.06.2020).

С января 2020 года пациентка отмечала постепенное снижение слуха справа. В январе 2021 года при осмотре выявлено рубцовое сужение наружного слухового прохода справа, рекомендовано повторное хирургическое лечение — реконструкция слухового прохода справа, реоперация.

18.03.2021 в отделении оториноларингологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России выполнена реконструктивная операция на правой височной кости с формированием наружного слухового прохода, реоперация. Местный статус от 31.07.2022: правое ухо (auris dextra, AD) — наружный слуховой проход широкий, свободный, неотимпанальная мембрана блед-

ная, без признаков воспаления; левое ухо (auris sinistra, AS) — наружный слуховой проход резко сужен, барабанная перепонка необозрима.

01.08.2022 в ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» выполнена левосторонняя меатотимпанопластика.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

КТ височных костей от 13.01.2023: широкий, хорошо сформированный наружный слуховой проход с обеих сторон (рис. 3).

Контрольное сурдологическое обследование от 09.01.2023: аудиометрия — двусторонняя смешанная тугоухость справа III степени, слева II степени; тимпанограмма — тип С справа, тип В слева.

Контрольный осмотр в 2024 году с помощью эндоскопа (рис. 4): наружные слуховые проходы с обеих сторон хорошо сформированы, стенки эпидермизированы, неотимпанальная мембрана состоятельна с обеих сторон, слева неотимпанальная мембрана имеет белые тимпаносклеротические включения.



Рис. 3. Компьютерная томография правой (А) и левой (Б) височных костей (13.01.2023).

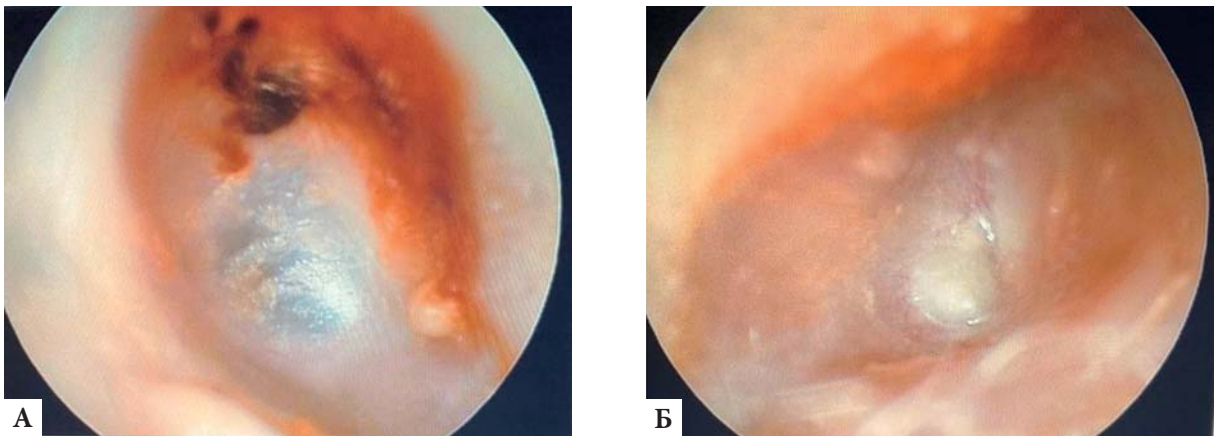


Рис. 4. Эндоскопическая картина правого уха (AD).

Магнитно-резонансная томография височных костей от 22.09.2024 с целью дифференциальной диагностики с объёмным новообразованием барабанной полости (холестеатома): данных за холестеатому не выявлено (рис. 5).

В подростковом возрасте родители стали отмечать странности в поведении девочки, в связи с чем обратились к педиатру. Учитывая наличие у пациентки множественных аномалий развития и сопутствующих патологий, педиатр направила её к врачу-генетику. 05.02.2024 в возрасте 15 лет девочка консультирована генетиком, по результатам полноэкзомного секвенирования получены данные в пользу наличия терминальной делеции участка хромосомы 18, размером ~7,7 Mb, захватывающей область 28 белок-кодирующих генов. Обнаружен также патогенный вариант в гетерозиготном состоянии гена *APOB*, описанный у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кариотип 46,XX, del(18)(q23)dn, т.е. женский аномальный несбалансированный: делеция длинного плеча хромосомы 18, возникшая *de novo*. Заключение по результатам полноэкзомного секвенирования: «Синдром делеции 18q. Группа риска по семейной гиперхолестеринемии». Генетиком даны разъяснения родителям по поводу возможных клинических проявлений выявленного заболевания.

Обеспокоенные возможными психическими отклонениями у девочки, родители обратились с ней к психиатру, который в ходе приёма отметил у пациентки наличие тревоги и волнения при общении со сверстниками, проблемы в поддержании диалога, сложности в обучении, трудности в концентрации внимания, снижение интеллекта на уровне невысокой нормы. Со слов матери, в раннем детском возрасте девочка играла однообразно, отмечались задержка речи, повторяющиеся движения (взмахи руками) до 7 лет. Выставлен диагноз: «Расстройство аутистического спектра без нарушений в развитии речи и языка и без интеллектуальной недостаточности — 1-й уровень по DSM-5 (номенклатура психических расстройств). Нарушение активности и внимания». Психиатром даны разъяснения родителям по поводу психического состояния девочки, а также рекомендации по поводу дальнейшего её воспитания.

ПРОГНОЗ

Учитывая отсутствие серьёзных патологий органов и систем, незначительное снижение интеллекта у девочки и комплаентность родителей и самой девочки к соблюдению реко-

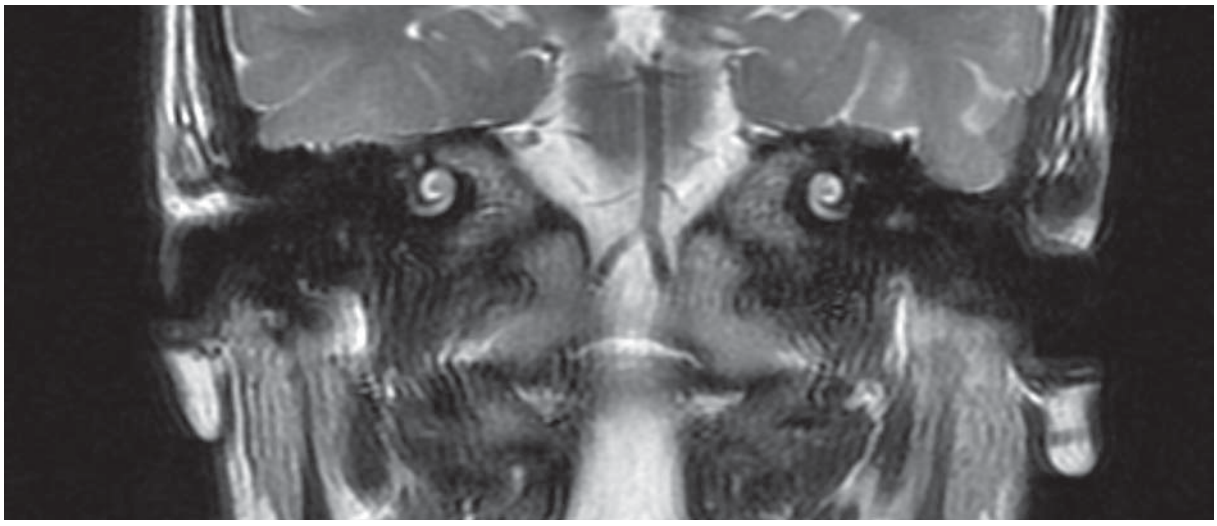


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография височных костей (22.09.2024).

мендаций специалистов, можно думать о положительном прогнозе для пациентки в аспекте здоровья, продолжительности жизни и социальной адаптации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Медицинская наука, в частности генетика, стремительно развивается, однако диагностика генетической патологии всё ещё представляет сложности. Большое разнообразие генетических заболеваний и их проявлений требует междисциплинарного подхода к их диагностике и настороженности специалистов по поводу генетических заболеваний [6].

Среди различных врождённых аномалий органа слуха наиболее часто встречается атрезия наружного слухового прохода [7]. Односторонняя такая патология встречается в 3 раза чаще, чем двусторонняя. Врождённая атрезия наружного слухового прохода в 75% случаев сопровождается различными дефектами ушной раковины, микротией, а иногда и анотией, а также недоразвитием или отсутствием слуховых косточек, костными заращениями среднего и внутреннего уха, аномалиями развития других органов и систем. Может быть вызвана внутриутробными инфекциями, приёмом матерью во время беременности лекарственных средств, обладающих тератогенным эффектом, а также вследствие наличия генетической патологии [8].

В описанном клиническом случае врождённая атрезия наружных слуховых проходов у пациентки сочетается с другими аномалиями развития органов и систем, что позволило заподозрить генетический характер основного заболевания и успешно его диагностировать. Знание диагноза и возможных проявлений этой патологии позволит родителям правильно выстроить не только лечебную и профилактическую тактику, но и взаимоотношения с девочкой дома и в условиях коллектива, а также помочь ей выбрать занятие в соответствии с особенностями характера, физическими возможностями и особенностями слуха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хромосомная патология часто имеет широкий спектр проявлений. И, конечно, для диагностики и лечения этих проявлений пациенты идут в первую очередь далеко не к генетику, из-за чего генетическая патология часто диагностируется в позднем возрасте или остаётся вовсе невыявленной. В связи с этим очень важно заподозрить проблему и направить пациента к генетику для диагностики генетического заболевания и выявления возможных сопряжённых патологий, чтобы иметь возможность нивелировать их проявления и обеспечить ребёнку в дальнейшем наилучшее возможное для него качество жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Grouchy J, Royer P, Salmon C, Lamy M. Partial deletion of the long arms of the chromosome 18 (In French). *Pathol Biol.* 1964;12:579–582.
2. Болмасова А.В., Меликян М.А., Гаджиева З.Ш., и др. Врожденный гипопитуитаризм при делециях 18 хромосомы. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(4):57–67. doi: 10.14341/probl12761
3. Hashiguchi S, Tomomasa D, Nishikawa T, et al. 18q Deletion syndrome presenting with late-onset combined immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2024;44(7):154. doi: 10.1007/s10875-024-01751-4

4. Bai X, Zheng L, Ma S, Kan X. Prenatal diagnosis of chromosome 18 long arm deletion syndrome by high-throughput sequencing: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(50):e28143. doi: 10.1097/MD.0000000000028143
5. Unique [Интернет]. *Делеции длинного плеча 18-й хромосомы: от 18q21 до конца.* Режим доступа: https://rarechromo.org/media/translations/Russian/18q deletions from 18q21 and beyond Russian FTNP.pdf
6. Yoshida K. Multidisciplinary approach to genetic testing for hereditary neuromuscular diseases (In Japanese). *Rinsho Shinkeigaku.* 2002;42(11):1113–1116.
7. Гулямов Ш.Б., Карабаев Х.Э., Хамракулова Н.О. Способы хирургического лечения врожденной атрезии наружного слухового прохода. *Журнал стоматологии и краниофациальных исследований.* 2023;4(4):572.
8. Жайсакова Д., Нурмаганов С., Калтаева М. Врожденные аномальные состояния уха: синдром генетической патологии. *Стоматология.* 2015;1(3):55–62. [Извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/2997]

СИНДРОМ ШИРОКОГО ВОДОПРОВОДА ПРЕДДВЕРИЯ

В.Н. Соколова, К.Л. Мещеряков

ОБОСНОВАНИЕ

Расширенный водопровод преддверия (широкий водопровод преддверия, enlarged vestibular aqueduct, EVA) — врождённая аномалия развития внутреннего уха, проявляющаяся сенсоневральной тугоухостью и вестибулярными расстройствами чаще всего в раннем возрасте [1, 2]. Водопровод преддверия — канал височной кости, соединяющий преддверие и заднюю черепную ямку. Исходно при данной патологии наблюдается кондуктивный компонент по данным аудиологических исследований, в таких случаях клиническая картина маскируется под заболевания среднего уха. Синдром широкого водопровода преддверия — достаточно распространённая аномалия костного лабиринта внутреннего уха, которая приводит к развитию тугоухости различной степени тяжести, обладает большой вариабельностью клинических проявлений, сочетается с другими заболеваниями и должна распознаваться специалистами. Постановка этого диагноза стала возможной благодаря всё более широкому использованию мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) височных костей для выявления причин тугоухости неясного генеза [1, 3].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

В январе 2024 года на амбулаторный приём к ЛОР-врачу ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России обратилась мама с ребёнком Н., 6 лет.

Анамнез жизни. Ребёнок с родителями проживает в Австралии, вакцинирован по австралийскому календарю. В анамнезе факторов риска тугоухости нет.

Анамнез болезни. По представленной медицинской документации на иностранном языке и со слов мамы, с возраста 3 лет ребёнка беспокоили частые эпизоды острых средних отитов с рецидивирующим течением, проводилось шунтирование барабанных полостей с положительным эффектом. Во время рутинного обследования в ноябре 2023 года выявлено снижение слуха, в связи с чем и обратились на приём.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

На момент осмотра данных за ЛОР-патологию нет, проведена импедансометрия: справа — тип А, слева — тип А. Рекомендована консультация сурдолога, которая была проведена также в январе 2024 года. По результатам тональной пороговой аудиометрии — левосторонняя кондуктивная тугоухость I степени, без динамики в сравнении с предыдущим исследованием от ноября 2023 года.

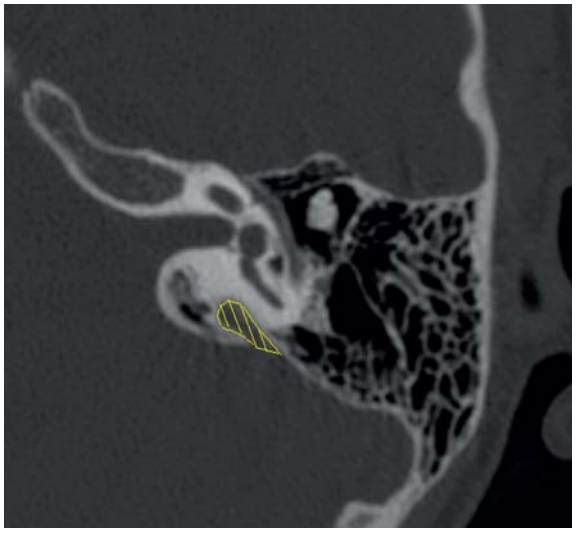


Рис. 1. Левая височная кость (жёлтым цветом обозначена область расширенного водопровода преддверия).

В детском возрасте при распространении воспаления тубарным путём острый ринит с аденоидитом часто осложняется тубоотитом, острым средним отитом, что приводит к кондуктивной тугоухости. В данном случае настороженность вызывает асимметрия процесса — односторонняя кондуктивная потеря слуха с нормальным слухом на противоположном ухе, его малая степень и отсутствие положительной или отрицательной динамики.

Ребёнок направлен на мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) височных костей, где была выявлена аномалия. КТ-картина дилатации водопровода преддверия слева, стенка на границе с луковицей ярёмной вены фрагментарно не прослеживается (рис. 1).

ПРОГНОЗ

Синдром широкого водопровода преддверия даёт неблагоприятный прогноз в отношении слуха. Слух может постепенно или скачкообразно ухудшаться с годами. Даже при односторонней аномалии, выявленной рентгенологически, процесс снижения слуха, как правило, двусторонний.

Тактика ведения пациентов с синдромом широкого водопровода преддверия аналогична тактике ведения пациентов с повышенным внутричерепным давлением: рекомендуется избегать перепадов атмосферного давления, занятий дайвингом, подъёмом на высокоскоростных лифтах, также рекомендуется бессолевая диета.

Для реабилитации хронической сенсоневральной тугоухости II–III степени при синдроме широкого водопровода преддверия используются цифровые слуховые аппараты соответствующей мощности. Бывают случаи двусторонней врождённой глухоты, что является показанием к кохлеарной имплантации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение слуха при врождённой аномалии водопровода преддверия может быть сенсоневрального типа с рождения, но может возникать и в течение жизни, как правило, в ранние годы. Дебют заболевания может быть с резкого, внезапного ухудшения слуха или периодических колебаний порогов слуха, преимущественно в низкочастотном диапазоне, маскируясь под рецидивирующее течение среднего отита. Может сопровождаться эпизодами вестибулярного головокружения, но дети не всегда способны описать свои ощущения, и данные жалобы могут быть списаны на недомогание. Настораживающими на сочетание с вестибулярным головокружением могут быть позывы к рвоте, побледнение, потливость, ребёнок сопротивляется перемещениям, глаза закрыты. Вестибулярная патология может

предшествовать снижению слуха. Возможными физиологическими причинами могут быть нарушение тока внутрилабиринтных жидкостей, чувствительность к изменениям внутричерепного давления. У ребёнка могут присутствовать боязнь высоты и затруднения при выполнении упражнений на балансирование, равновесие. При выявлении данной патологии по результатам МСКТ необходимо проводить консультации смежных специалистов. Решение об объёме генетических исследований должно приниматься врачом-генетиком. Синдром широкого водопровода преддверия, вызванный мутацией в гене *SLC26A4*, может сочетаться с различной соматической патологией — синдромом Пендреда, дистальным почечным тубулярным ацидозом, синдромом Ваарденбурга, брахиооторенальным синдромом, отофациоцервикальным синдромом и синдромом Нунан. Рекомендованы консультации эндокринолога, нефролога.

Пациентам детского возраста с тугоухостью неясного генеза, односторонней тугоухостью, кондуктивной тугоухостью и типом А по данным тимпанометрии в алгоритм обследования целесообразно включать МСКТ височной кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное выявление изменений структур внутреннего уха позволяет верифицировать диагноз при синдроме широкого водопровода преддверия, дать рекомендации по коррекции образа жизни ребёнка, рассказать родителям про «красные флаги» заболевания, что позволит по возможности продлить период хорошего слуха ребёнка и при необходимости использовать современные методы реабилитации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зеликович Е.И., Торопчина Л.В., Куриленков Г.В. Синдром расширенного водопровода преддверия: этиология, клиника, диагностика, реабилитация пациентов. *Вестник оториноларингологии.* 2015;80(6):46–50. doi: 10.17116/otorino201580646-50 EDN: VJIJQV
2. Астащенко С.В., Гончаров О.И., Каляпин Д.Д., и др. Клинический случай пациента с расширенным водопроводом преддверия. *Российская оториноларингология.* 2024;23(2):87–94. doi: 10.18692/1810-4800-2024-2-87-94
3. Wendt WJ, Hashikawa A. Enlarged vestibular aqueduct syndrome: Sudden hearing loss in a child with a cerebral shunt. *Pediatr Emerg Care.* 2019;35(7):e135–e137. doi: 10.1097/PEC.0000000000001043

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У РЕБЁНКА

М.А. Яцева, Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, К.В. Савостьянов, А.Н. Цыгин

ОБОСНОВАНИЕ

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек (АДТБП) — редкое генетически детерминированное заболевание. На сегодняшний день обнаружено множество патогенных вариантов в генах, вызывающих данное заболевание, таких как уромодулин (*UMOD*), ренин (*REN*), муцин-1 (*MUC1*) и ядерный фактор гепатоцитов 1β (*HNF1B*) [1, 2]. Эти гены кодируют различные белки, которые необходимы для нормальной функции почек. *UMOD* регулирует водно-солевой баланс в почечных канальцах, предотвращает камнеобразование, совместно с *MUC1* участвует в защите почек от инфекций и повреждений, а также поддержании целостности клеточной поверхности [2, 3]. *REN* участвует в регуляции артериального давления через ренин-ангиотензиновую систему, а *HNF1B* связан с регулированием развития почек и контролем экспрессии генов, отвечающих за транспорт веществ в почечных канальцах [4].

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек обладает генетической гетерогенностью, и её клиническая картина зависит от каузальных вариантов в нескольких генах: АДТБП-*UMOD* вызвана мутациями в гене *UMOD*, кодирующем уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла), и связана с высокой распространённостью подростковой подагры [2, 5]; АДТБП-*MUC1* — с мутациями в гене *MUC1*, кодирующем муцин-1; АДТБП-*REN* вызвана мутациями в гене *REN*, кодирующем ренин, и связана с признаками относительной гипоренинемии; мутации *HNF1B* вызывают различные внепочечные проявления [1, 2].

Патология в гене *UMOD* имеет следующие характеристики: минимальная протеинурия (или её отсутствие); медленно прогрессирующее течение хронической болезни почек с дебютом в подростковом возрасте [6, 7]. Редко возможны медуллярные кисты (сходство с медуллярной кистозной болезнью), а при морфологическом исследовании наблюдается картина неспецифического тубулоинтерстициального фиброза, вторичного гломерулосклероза [2].

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, связанная с мутациями в гене *UMOD*, характеризуется нормальным анализом мочи и медленно прогрессирующим снижением функции почек. Гиперурикемия часто присутствует с раннего возраста, а подагра (в результате снижения выведения мочевой кислоты почками) возникает в подростковом возрасте примерно в 8% случаев и развивается у 55% больных с течением времени [6].

Проблема заключается в трудностях диагностики данной болезни, что связано с редкостью недавно выявленной патологии, которая пока малоизвестна большинству врачей, в том числе нефрологам.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка А., 7 лет 8 месяцев, русская. Проживает в Рязанской области.

Наследственный анамнез по заболеваниям почек отягощён по материнской линии: прабабка (мать деда) — подагра, артериальная гипертензия, умерла в 28 лет; дед — подагра, подагрический нефрит, артериальная гипертензия, умер в 38 лет (от инсульта); брат деда (дядя матери) — подагра, умер в 52 года; мать — 30 лет, подагрический нефрит, хроническая болезнь почек III стадии; тётя (родная сестра матери) — подагра, подагрический нефрит (креатинин сывороточный 220 мкмоль/л); первичный антифосфолипидный синдром с поражением почек; наследственная тромбофилия. Отец здоров.

Анамнез жизни. Известно, что ребёнок от третьей беременности (первые две — замершие в 14 недель и 7 недель), протекавшей с постоянной угрозой прерывания (с 20-й недели — креатинин сывороточный 160 мкм/л). Роды первые срочные, самостоятельные. При рождении масса тела 3030 г, длина 51 см. По шкале APGAR 7/8 баллов. Росла и развивалась в соответствии с возрастом.

Анамнез заболевания. В июне 2014 года в возрасте 7 лет при обследовании по месту жительства по поводу гипертермии впервые обнаружено повышение содержания мочевой кислоты (409 мкм/л при норме <320), мочевины (8,59 ммоль/л при норме <6,4) и сывороточного креатинина (73,6 мкмоль/л при норме <62, расчётная скорость клубочковой фильтрации — 86,8 мл/мин) при отсутствии мочевого синдрома.

Во время первой госпитализации в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в апреле 2015 года (возраст 7 лет 8 месяцев) по данным лабораторных исследований была отмечена гиперурикемия 388–426 мкмоль/л в отсутствии повышенной экскреции мочевой кислоты с мочой, с расчётной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 90–98 мл/мин (креатинин сывороточный 61–56 мкмоль/л).

С учётом аутосомно-доминантного типа наследования почечной патологии (согласно анамнезу, по линии матери у всех ближайших родственников подагра, хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в хроническую почечную недостаточность), был выставлен диагноз: «Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия». Взят анализ крови на молекулярно-генетическое исследование мутаций гена *UMOD* (уромодулин), характерных для семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии 1-го типа. Назначена терапия аллопуринолом в дозе 100 мг/сут (5,0 мг/кг в сутки).

При поступлении. На момент поступления состояние ребёнка расценивалось как стабильное, сознание ясное, очаговая и менингеальная симптоматика отсутствует. Масса тела 28,5 кг, длина 134,5 см. Физическое развитие выше среднего, гармоничное. Катаральные явления и периферические отёки отсутствуют. Кожный покров чистый. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 86 уд./мин, артериальное давление на правой руке 105/58 мм рт.ст., на левой — 110/60 мм рт.ст. Печень, селезёнка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании отягощённого наследственного анамнеза, клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для нефропатии, выставлен диагноз: «Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия. Хроническая болезнь почек I стадии».

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено молекулярно-генетическое исследование, выполненное методом высокопроизводительного секвенирования: исследованы таргетные области генов, вызывающие наследственные заболевания почек (панель «Наследственные заболевания почек») от 02.10.2018. В экзоне 3 гена *UMOD* выявлен нуклеотидный вариант *c.782C>A* (chr16:20348519G>T (GRCh38); NM_003361.4) в гетерозиготном состоянии, расположенный в «горячей точке», приводящий к аминокислотному варианту *p.Ser261Tyr*, не описанный ранее в литературных источниках. С учётом полученных сведений биопсия почки не проводилась.

Во время дальнейших госпитализаций в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (в сентябре 2019 года, в августе 2020 года, в мае 2021 года) на фоне постоянной терапии аллопуринолом в дозе 100 мг/сут (1,8–2,1 мг/кг в сутки) концентрация мочевой кислоты оставалась в пределах референсных значений; протеинурия, гематурия отсутствовали; наблюдалось постепенное прогрессирование хронической болезни почек (рСКФ 81–64–62 мл/мин, сывороточный креатинин 83–106–110 мкмоль/л). В сентябре 2019 года в течение месяца проводилась нефропротективная терапия препаратом из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартан) в дозе 6,25 мг/сут. Препарат был отменён в связи с появлением навязчивого сухого кашля, прекратившегося после его отмены.

При госпитализации в марте 2022 года, в январе 2023 года, в феврале 2024 года в условиях продолжающейся терапии аллопуринолом в дозе 100 мг/сут (1,8–1,9 мг/кг в сутки) концентрация мочевой кислоты 347–389–352 мкмоль/л (не повышена), сывороточного креатинина — с нарастанием до 130 мкмоль/л (рСКФ 52–49 мл/1,73 м^2 в минуту, хроническая болезнь почек III стадии). Терапия аллопуринолом была продолжена в прежней дозе — 100 мг/сут (рис. 1).

За весь период наблюдения отмечалось повышение артериального давления вплоть до стабильной артериальной гипертензии I степени, требующее назначения антигипертензивной терапии амлодипином до 7,5 мг/сут, а также постепенное прогрессирование хронической болезни почек. По данным медицинской документации, при контроле показателей кислотно-щелочного состояния и биохимического анализа крови метаболического ацидоза, а также электролитных нарушений не отмечено, гиперурикемия отсутствовала.

ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основной диагноз: «Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, тип 1, обусловленная патогенным вариантом *chr16:20348519G>T* (GRCh38) в гетерозиготном состоянии в гене *UMOD* (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия, тип 1)».

Осложнение основного заболевания: «Артериальная гипертензия I степени. Хроническая болезнь почек III стадии».

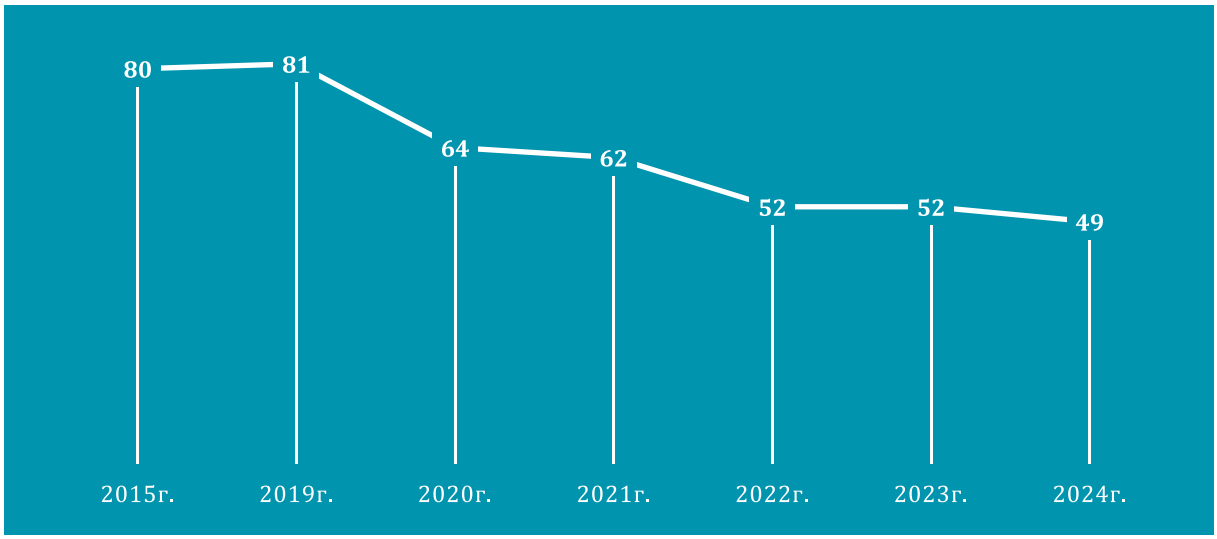


Рис. 1. Динамика снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (мл/1,73 м^2 в минуту) по формуле Шварца.

ПРОГНОЗ

Исходя из представленных данных, ребёнок имеет сочетание артериальной гипертензии, связанной с основным заболеванием, и признаков нарушения функции почек, что указывает на прогрессирующее течение болезни.

Краткосрочный прогноз: контроль артериального давления имеет ключевое значение, так как гипертензия ускоряет прогрессирование почечной недостаточности. На данный момент лечение амлодипином позволяет частично стабилизировать показатели артериального давления.

Долгосрочный прогноз: основное заболевание (аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек) является прогрессирующим, у большинства пациентов развивается терминальная почечная недостаточность, средний возраст наступления которой варьирует, но при выявлении гипертензии и прогрессировании функциональных изменений почек прогноз ухудшается. У подростков и молодых взрослых скорость прогрессирования хронической болезни почек выше, чем у пациентов с поздним началом заболевания [5, 6]. О неблагоприятном прогнозе говорит и наличие ранних (до 30 лет) смертей среди родственников.

Осложнения терминальной почечной недостаточности: высок риск развития анемии, остеопороза, гиперкалиемии, сердечно-сосудистых осложнений (застойная сердечная недостаточность, перикардит) и других проблем [1, 2], что требует мультидисциплинарного подхода в лечении.

Основная цель лечения — замедление прогрессирования заболевания и сохранение функции почек как можно дольше. Это включает строгий контроль артериального давления, коррекцию гиперкалиемии и других электролитных изменений, профилактику анемии, метаболических нарушений. В случае наступления терминальной почечной недостаточности трансплантация почки является оптимальным вариантом, так как улучшает качество жизни и прогноз.

Таким образом, прогноз зависит от скорости прогрессирования почечной недостаточности, уровня контроля артериального давления и своевременности коррекции осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, обусловленная с мутациями в гене *UMOD* (АДТБП-*UMOD*), представляет собой редкое наследственное заболевание, которое часто остаётся недиагностированным из-за неспецифической клинической картины. Заболевание характеризуется хронической болезнью почек, прогрессирующей с детства, гиперурикемией, отсутствием протеинурии и гематурии. Основной диагностической особенностью является наличие хронической почечной патологии как у пациента, так и у одного из родителей, что указывает на аутосомно-доминантный тип наследования [2, 8].

Можно выделить несколько ключевых признаков и особенностей заболевания. В первую очередь, аутосомно-доминантный тип передачи является важным моментом, особенно если почечное заболевание выявлено у нескольких поколений. АДТБП-*UMOD* следует предполагать, даже если у родителей подозревается иная причина хронической болезни почек [8]. Заболевание характеризуется медленно прогрессирующим течением хронической болезни почек, проявляясь с детства снижением расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <90 мл/1,73 м² в минуту [6]. Лабораторная картина большинства больных характеризуется также отсутствием значительной протеинурии (<250 мг/сут), за исключением поздних стадий заболевания, и гематурии. Практически у всех пациентов наблюдается повышенное содержание мочевой кислоты в крови из-за снижения почечной экскреции уратов, что может приводить к развитию подагры [6, 9].

Диагностика АДТБП-*UMOD* основывается на сочетании клинических данных и молекулярно-генетического тестирования. Генетическое исследование является золотым стандартом диагностики, так как позволяет выявить патогенные мутации в гене *UMOD* [7]. Это безопасный и информативный метод по сравнению с инвазивными процедурами. Гистологические изменения при аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек неспецифичны и не позволяют установить окончательный диагноз [9].

Хотя специфического лечения, связанного с устранением причины заболевания, не существует, терапия направлена на замедление прогрессирования хронической болезни почек, лечение гиперурикемии и профилактику осложнений. Лечение аллопуринолом эффективно снижает уровень мочевой кислоты, предотвращает подагрические атаки и развитие тофусов [9]. Начало терапии в раннем возрасте может способствовать предотвращению осложнений [6]. Стоит заметить, что влияние аллопуринола на динамику заболевания остаётся неясным, хотя ранее препарат рассматривался как средство, замедляющее прогрессирование хронической болезни почек [9].

Пациенты с АДТБП-*UMOD* в качестве кандидатов на трансплантацию почки имеют явное преимущество, поскольку хроническая болезнь почек прогрессирует медленно, а мутации *UMOD* затрагивают только почки [2]. Члены семьи, желающие стать донорами, даже при нормальной функции почек должны пройти генетическое тестирование на наличие мутаций в гене *UMOD*. Важно отметить, что в пересаженной почке заболевание не рецидивирует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздняя диагностика редких заболеваний, таких как аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, остаётся актуальной проблемой в современной медицинской практике. Низкая осведомлённость врачей педиатрического звена и недостаточная настороженность в отношении редких патологий на фоне неспецифичности их ранних клинических проявлений затрудняют своевременное выявление заболевания, что в свою очередь усугубляет прогноз для пациента.

АТДБП-*UMOD* представляет собой сложную диагностическую задачу, требующую комплексного подхода, который включает анализ наследственного анамнеза, клинической картины и результатов генетических исследований. Это является ключом к раннему выявлению заболевания, своевременному началу терапии и успешной трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shamam YM, Hashmi MF. *Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease.* 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
2. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management: A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015;88(4):676–683. doi: 10.1038/ki.2015.28
3. Nie M, Bal MS, Yang Z, et al. Mucin-1 increases renal TRPV5 activity in vitro, and urinary level associates with calcium nephrolithiasis in patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3447–3458. doi: 10.1681/ASN.2015101100
4. Chan SC, Zhang Y, Shao A, et al. Mechanism of fibrosis in HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(10):2493–2509. doi: 10.1681/ASN.2018040437
5. Olinger E, Hofmann P, Kidd K, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int.* 2020;98(3):717–731. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.038
6. Bleyer AJ, Kidd K, Živná M, Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(2):86–93. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.012
7. Econimo L, Schaeffer C, Zeni L, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: An emerging cause of genetic CKD. *Kidney Int Rep.* 2022;7(11):2332–2344. doi: 10.1016/j.ekir.2022.08.012
8. Ayasreh Fierro N, Miquel Rodríguez R, Matamala Gastón A, et al. A review on autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (In English, Spanish). *Nefrologia.* 2017;37(3):235–243. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.024
9. Каюков И.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Смирнов А.В. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология.* 2018;22(6):9–22. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22 EDN: SPBEON

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ У РЕБЁНКА В РАМКАХ IgG4-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ

А.Н. Цыгин, С.В. Дмитриенко, О.А. Воробьева, К.А. Куликов, П.В. Ананьин, О.И. Зробок, Т.В. Вашурина

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушение функции почек в детском возрасте чаще всего происходит вследствие нарастающего дефицита функционирующей почечной паренхимы при врождённых аномалиях почек и мочевых путей либо при гломерулярных болезнях почек и гемолитико-уремическом синдроме. Намного реже фигурируют преренальные причины и тубулоинтерстициальные болезни. Диагностика последних существенно затруднена и априори требует гистологического исследования почечного биоптата, что не является повсеместно доступным.

В данном сообщении мы представляем случай редкого и недостаточно изученного варианта хронического тубулоинтерстициального нефрита в рамках IgG4-ассоциированной болезни с сопутствующим вовлечением органов желудочно-кишечного тракта с целью показать диагностическую информативность биопсии почки и эффективность долгосрочной иммуносупрессивной терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик впервые поступил на обследование в возрасте 4,5 лет в 2019 году.

Анамнез жизни. Ребёнок от второй беременности (первая беременность — роды, мальчик здоров); масса тела при рождении 4230 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 6/8. Раннее развитие без особенностей. Перенесённые заболевания: острые респираторные вирусные инфекции; травм, операций не было; профилактические прививки по возрасту; аллергоанамнез не отягощён. Семейный анамнез: у деда по линии матери — мочекаменная болезнь.

Анамнез болезни. С младенчества разжиженный стул до 2–4 раз в сутки. С 2 лет (с декабря 2016) — повторные эпизоды фебрильной лихорадки во второй половине дня (после дневного сна) без нарушения самочувствия.

По лабораторным данным (апрель-май 2017) лейкоцитурия (55–100 в поле зрения), гематурия (30–40 в поле зрения), нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $17{,}5\times10^9$/л, нейтрофилы $7{,}9\times10^9$/л), микроцитарная гипохромная анемия (гемоглобин, Hb, 95–104 г/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 52 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) <0,1 мг/л, креатинин 35 мкм/л (расчётная скорость клубочковой фильтрации, СКФ, около 108 мл/мин).

Повторные курсы антибактериальной терапии — без эффекта (июнь 2017): креатинин 41–49 мкм/л (расчётная СКФ около 80–90 мл/мин), сывороточный IgG 14,2–15,5 г/л (↑); иммунофенотип лимфоцитов крови без особенностей; серологические маркеры системной патологии — отрицательные; уровень C3, C4 — в норме; полимеразная цепная реакция

на хламидии, микоплазму, уреаплазму — отрицательно. Умеренно повышен общий IgE. Цистография: пузырно-мочеточниковый рефлюкс исключён. Цистоскопия: патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: увеличение размеров и неоднородность поджелудочной железы; мезентериальная и периаппендикулярная лимфаденопатия до 17 мм.

Фиброгастродуоденоскопия (сентябрь 2017): поверхностный гастродуоденит, еюнит (лимфоплазмоцитарная инфильтрация, фолликулярная гиперплазия).

Статическая нефросцинтиграфия (декабрь 2017): очаговые изменения обеих почек без снижения объёма функционирующей паренхимы.

В течение последних 2,5 лет стойкая асептическая лейкоцитурия различной степени выраженности, непостоянная микрогематурия; стойкая микроцитарная гипохромная анемия (Hb 85–100 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз, увеличенная СОЭ (без повышения уровня СРБ); прогрессирующее снижение азотвыделительной функции почек. Непрерывная антибактериальная и уросептическая терапия со сменой групп антибиотиков — без эффекта; на фоне острой респираторной вирусной инфекции и приёма антибиотиков выраженность лейкоцитурии увеличивается (!).

Креатинин крови (декабрь 2018) 70–81 мкм/л (расчётная СКФ около 50–60 мл/мин; хроническая болезнь почек III стадии). Статическая нефросцинтиграфия почек: диффузно-очаговые изменения обеих почек со снижением объёма функционирующей паренхимы. Молекулярно-генетический анализ (клинический экзом): описаны некоторые изменения без подтверждающего секвенирования по Сэнгеру.

С января 2019 года получает нефропротективную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл в дозе 2,5 мг/сут).

При поступлении. Пациент мужского пола, физическое развитие соответствует возрасту 4 лет. Кожные покровы умеренной бледности, без сыпи, Полость рта и зев без воспалительных изменений. В лёгких везикулярное дыхание, тоны сердца удовлетворительные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не увеличены. Отёков и дизурии нет, диурез 800 мл. Частота сердечных сокращений 86/мин, артериальное давление 90/55 мм рт.ст.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании отсутствия указаний на семейный характер заболевания, отсутствие значимых патогенных вариантов при полноэкзомном секвенировании отвергнута наследственная природа болезни. Прогрессирующее снижение почечной функции без признаков нефротического или нефритического синдромов, в отсутствие гипокомплементемии и других серологических маркеров гломерулярные болезни представлялись маловероятными, также отсутствовали признаки аномалий развития и обструкции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Высказано предположение о течении хронического тубулоинтерстициального нефрита, что явилось основанием к выполнению биопсии почки, которая выполнена 25.04.2019 с применением общей анестезии и эхоскопического контроля хода пункционной иглы.

Результат патоморфологического исследования почечной ткани (заключение морфолога): хронический диффузный выраженный плазмоцитарный тубулоинтерстициальный нефрит с высокой концентрацией IgG4(+) плазматических клеток (CD138+/IgG4+ 30–50 в поле зрения, ×400) и ультраструктурными депозитами в тубулярных базальных мембранах; выраженный тубулоинтерстициальный фиброз (50%); полный (56%) и вторичный перихилярный сегментарный (9%) гломерулосклероз (рис. 1, 2) *без* гломерулярной гиперклеточности, полулуний и артериолосклероза.

Комментарий: высокая вероятность поражения почек в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания:

1) критериальные признаки IgG4-RD:
   а) плазмоцитарный хронический тубулоинтерстициальный нефрит с депозитами в тубулярных базальных мембранах и большим количеством IgG4(+) клеток;
   б) косвенное ультразвуковое и лабораторное вовлечение других «органов-мишеней» — поджелудочной железы, лимфатических узлов, печени; неверифицированное диффузное поражение желудочно-кишечного тракта;
   в) умеренные транзиторные гипер-IgG-емия и эозинофилия;
2) характерный для раннего детского дебюта IgG4-RD симптомокомплекс: лихорадка, вторичное диффузное поражение желудочно-кишечного тракта с диареей, анемия, стойкий лейкоцитоз, лимфаденопатия.

Дополнительно исследован уровень IgG4 в сыворотке крови: повышенное содержание (9,950 г/л при норме <2,010) расценено как окончательное подтверждение диагноза.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Выраженная интерстициальная инфильтрация воспалительными клетками при всех формах тубулоинтерстициального нефрита требует универсального начального курса стероидной терапии, в связи с чем нашему пациенту был инициирован пероральный приём преднизолона в стандартной дозе 1 мг/кг в день, продолжавшийся с сопроводительной терапией 12 месяцев. Ко второму месяцу нормализовался гемоглобин, исчезла лейкоцитурия.

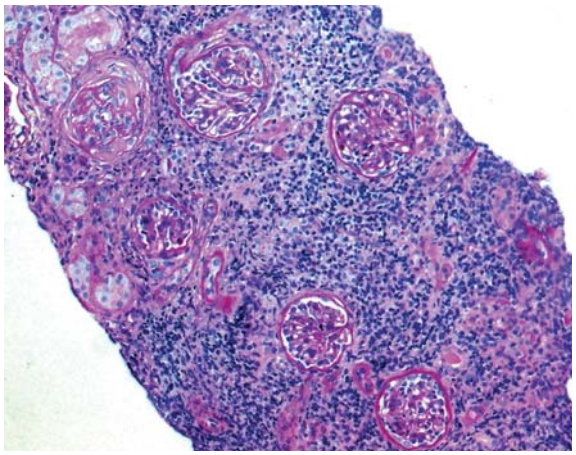


Рис. 1. Патоморфологическое исследование почечной ткани: массивная инфильтрация интерстиция, фиброз, атрофия канальцев и очаговый гломерулосклероз (окраска гематоксилином и эозином, ×100).

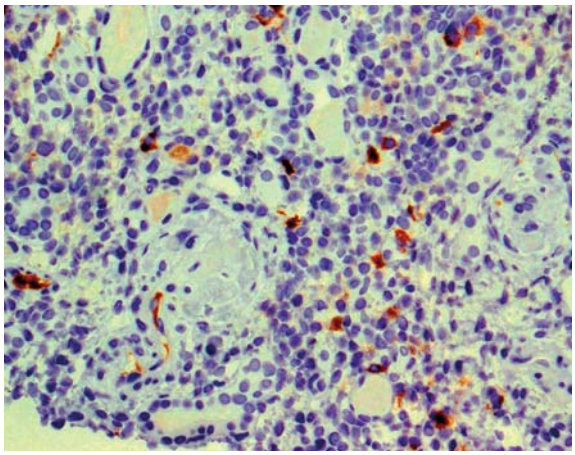


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование почечной ткани: депозиты IgG4 (коричневые) в интерстиции.

К шестому месяцу СКФ повысилась до 72 мл/1,73 м^2 в минуту; концентрация сывороточного IgG4 снизилась до 2,4 г/л. По истечении года терапии преднизолоном наметилась тенденция к замедлению роста и повышению артериального давления, преднизолон был отменён с заменой на микофенолата мофетил по 1000 мг/м^2 в день. К этому моменту СКФ нормализовалась (102 мл/1,73 м^2 в минуту), анализы мочи и гемограмма оставались нормальными.

В дальнейшем при попытке снижения дозы микофенолата мофетила наблюдались повышение сывороточного IgG4 и нарастание креатинина, возможно, связанные с перенесённой в этот момент кишечной инфекцией с обезвоживанием и интоксикацией. После купирования симптомов вернулись к прежней дозе микофенолата мофетила с последующим восстановлением нормальных показателей.

К настоящему моменту длительность терапии микофенолатом мофетилом составляет 4,5 года, СКФ 90 мл/1,73 м^2 в минуту, протеинурия отсутствует, артериальное давление в норме на небольших дозах эналаприла и амлодипина. Длина тела 139 см, масса тела 32 кг, индекс массы тела 16,8.

ПРОГНОЗ

Прогноз у данного пациента, вероятнее всего, благоприятный с учётом полного восстановления почечной функции и отсутствия протеинурии и артериальной гипертензии. Более точно описать прогноз затруднительно с учётом редкости и малой изученности патологии. Наше шестилетнее наблюдение является самым длительным из описанных в педиатрии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск причин снижения почечной функции в отсутствии манифестных проявлений того или иного клинического синдрома, например нефротического, нефритического, артериальной гипертензии, обструкции и снижения объёма почечной паренхимы, представляет собой крайне сложную задачу. В этой связи нередко выявляются признаки тубулоинтерстициального заболевания почек, зачастую без внепочечных проявлений и выраженной протеинурии. Описываемая у нашего пациента IgG4-ассоциированная болезнь — относительно новая форма, выделенная в начале 2000-х годов [1, 2].

Данное заболевание характеризуется повреждением многих органов и систем — слюнных и слёзных желёз, щитовидной железы, поджелудочной железы, мозговых оболочек, орбиты, желчных протоков, лёгких, почек, аорты и забрюшинного пространства. Этиология болезни неясна: предполагают элементы наследственной предрасположенности без идентификации ответственного гена. У части больных описывают появление псевдоопухолевых образований, чаще затрагивающих орбиту глаза, ретроперитонеальный фиброз [3, 4].

В развитии болезни выделяют фазы воспаления и фиброза: на первой происходит инфильтрация ткани Т- и В-лимфоцитами, плазмоцитами с выделением IgG4 и различных провоспалительных цитокинов [1–3].

В педиатрической практике описываются в основном экстраренальные проявления болезни, и нам встретился лишь один случай тубулоинтерстициального нефрита [5–7]. Признаётся, что базовыми препаратами для лечения IgG4-ассоциированной болезни являются кортикостероиды, однако с учётом необходимости их длительного применения встаёт

вопрос об использовании стероидсберегающих препаратов [1–4]. В нашем случае можно отметить успешное использование микофенолата мофетила, позволившего поддержать длительную ремиссию с сохранной функцией почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлено первое в мировой литературе долгосрочное наблюдение за педиатрическим пациентом с тубулоинтерстициальным нефритом в рамках IgG4-ассоциированной болезни. Данное заболевание является очень редким, но в любом случае повреждения почек должно рассматриваться как его возможная причина в случае сочетания с лимфаденопатией, панкреатитом и другими гастроинтестинальными поражениями, как и в случаях сопутствующей лихорадки неясного происхождения, поражения орбиты глаза и забрюшинного пространства. Ценным диагностическим тестом является определение уровня IgG4 в сыворотке, но в нашем случае решающим явилось комплексное патоморфологическое исследование почечного биоптата со специфическим иммуногистохимическим окрашиванием.

Продемонстрирована высокая эффективность стероидной терапии с последующей иммуносупрессией микофенолата мофетилом со стойкой нормализацией функции почек и сохранением нормального физического развития ребёнка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сокол Е.В. Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):368–375. doi: 10.47360/1995-4484-2020-368-375 EDN: KWRKYZ
2. Зыкова А.С., Новиков П.И., Бровко М.Ю., и др. IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(3):4–13. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-4-13 EDN: WRZCEU
3. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: A systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):18. doi: 10.1186/s12969-016-0079-3
4. Hara S, Yoshida M, Sanada H, et al. Pediatric IgG4-related disease: A descriptive review. *Exp Rev Clin Immunol.* 2023;20(1):97–119. doi: 10.1080/1744666X.2023.2274358
5. Kaya Akca Ü, Atalay E, Kasap Cüceoğlu M, et al. IgG4-related disease in pediatric patients: A single-center experience. *Rheumatol Int.* 2022;42:1177–1185. doi: 10.1007/s00296-021-04885-5
6. Akca UK, Kose H, Kurt T, et al. A rare disease with many faces: A multicentre registry of IgG4-related disease in children. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(4):2185–2192. doi: 10.1093/rheumatology/keae497
7. Kumar R, Rawat A, Gupta A, et al. SAT0504 IGG4 related disease in children: A single centre experience from north-west INDIA. *Anna Rheumatic Dis.* 2019;78(2):7273. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7273

СТЕРОИДЗАВИСИМЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С КАРТИНОЙ ВТОРИЧНОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ В РАМКАХ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

П.В. Ананьин, С.В. Дмитриенко, А.М. Милованова, Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, Е.А. Столяревич, А.Н. Цыгин

ОБОСНОВАНИЕ

Выполнение биопсии почки при стероидчувствительном течении нефротического синдрома у детей не является рутинной практикой [1, 2], и исследование выполняется в отдельных случаях при подозрении на вторичные формы нефротического синдрома или с целью оценки признаков лекарственной токсичности. У пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани поражение почек клинически проявляется нефритическим синдромом, быстропрогрессирующим гломерулонефритом или стероидрезистентным нефротическим синдромом [3] — состояниями, при которых всегда имеются показания к выполнению биопсии почки.

Мы представляем редкий случай изолированного волчаночного нефрита V класса, проявившегося стероидчувствительным нефротическим синдромом у мальчика-подростка. В данном случае верификация морфологического диагноза и изменение терапевтической тактики позволили добиться стойкой ремиссии заболевания и сохранения функции почек.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик, 15 лет, поступил в нефрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в связи со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Анамнез болезни. После выполненной по месту жительства аппендэктомии отмечено появление периферических отёков, протеинурии более 3,5 г/л, снижение сывороточных показателей общего белка, альбумина; умеренное повышение содержания креатинина крови. Ребёнку диагностирован нефротический синдром и инициирована стероидная терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг. На фоне терапии преднизолоном достигнуто полное купирование проявлений болезни, курс продолжен до 8 недель, после чего стероиды постепенно отменены. Через 2 недели после полной отмены терапии развился рецидив, который был купирован возобновлением приёма преднизолона 1 мг/кг. В дальнейшем при снижении дозы стероидов до 30 мг (0,5 мг/кг) в альтернирующем режиме отмечен второй рецидив болезни. При увеличении дозы преднизолона до терапевтической (2 мг/кг) протеинурия вновь купирована. Гематурии по данным анализов мочи не фиксировалось. В связи со стероидзависимым течением нефротического синдрома ребёнок был направлен в наше отделение.

Длительность болезни на момент поступления в нашу клинику составляла 9 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным обследований констатирована полная ремиссия нефротического синдрома в условиях приёма преднизолона по 45 мг через день (протеинурия 138 мг/сут, 84 мг/м^2 в сутки) с умеренно сниженной функцией почек по клубочковой фильтрации (креатинин 77 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца 78 мл/1,73 м^2 в минуту). Кроме того, обращало на себя внимание снижение уровня С4 компонента комплемента до 0,08 г/л (при норме 0,17–0,51) при нормальном уровне С3 компонента комплемента.

С учётом гипокомплементемии и возраста дебюта нефротического синдрома выполнены тесты на маркеры системных заболеваний соединительной ткани: аутоантитела к протеиназе 3 и миелопероксидазе отрицательные, выявлен положительный титр аутоантител к двуцепочечной ДНК.

Ребёнку выполнена пункционная биопсия почки: световая микроскопия показала картину мембранозной нефропатии, иммунофлюоресцентное исследование — позитивную реакцию IgG, IgA, C3, Kappa, Lambda в капиллярных петлях, что позволило установить диагноз: «Волчаночный нефрит V класса». Пациенту подобрана доза циклоспорина А по концентрации препарата в крови (200 мг/сут, С0 110–127 нг/мл, С2 1082 нг/мл), доза преднизолона постепенно снижена до 10 мг/сут.

При поступлении физикальных особенностей не выявлено: мальчик среднего физического развития, без кожных высыпаний и элементов на слизистых оболочках, без периферических отёков, артериальной гипертензии. Обращали на себя внимание только признаки экзогенного гиперкортицизма в виде перераспределения жировой клетчатки.

ДИАГНОЗ

С учётом наличия гипокомплементемии, позитивного титра антител к двуцепочечной ДНК и морфологической картины ребёнку установлен диагноз: «Волчаночный нефрит V класса, стероидзависимый нефротический синдром, стадия ремиссии. Хроническая болезнь почек, II стадия».

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

На фоне проводимой терапии в течение 2 лет у ребёнка сохраняется стойкая ремиссия нефротического синдрома, признаков прогрессирования хронической болезни почек не зафиксировано. Гипокомплементемии, гематологических проявлений, таких как анемия, лейкопения, и других экстраренальных проявлений на фоне наблюдения не фиксировалось, однако сохранялся позитивный титр антител к двуцепочечной ДНК.

ПРОГНОЗ

Прогноз для почечной выживаемости у пациентов с изолированным волчаночным нефритом относительно благоприятный [3], однако только в условиях сохранения ремиссии заболевания [4]. Для больных с люпус-нефритом характерно рецидивирующее течение при несвоевременной отмене стероидов, поэтому при данной патологии пациенты медлен-

но снижают дозу преднизолона и длительно получают его в поддерживающей дозе в связи с высоким риском рецидива при полной отмене стероидов. Подобная тактика терапии не применяется при идиопатическом нефротическом синдроме, при котором зачастую практикуется быстрая полная отмена стероидов [5, 6].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время клинические рекомендации по ведению нефротического синдрома у детей не предусматривают обязательного выполнения биопсии почки у всех пациентов до назначения стероидной терапии, поскольку в подавляющем большинстве случаев морфологической основой является болезнь минимальных изменений, или фокально-сегментарный гломерулосклероз [2, 5]. Обязательно выполнение данного исследования у пациентов, не ответивших на стандартную стероидную терапию. Следует отметить, что чаще волчаночный нефрит в детском возрасте с нефротическим синдромом проявляется именно стероидрезистентным вариантом с картиной III или IV морфологического класса. При V морфологическом классе нефрита описан ответ на монотерапию стероидами у 27% взрослых пациентов [7]. При идиопатическом стероидрезистентном нефротическом синдроме у детей биопсия почки должна выполняться сразу после констатации неэффективности стероидов, т.е. через 4–8 недель от начала терапии. Уникальность представленного нами случая заключается в том, что у пациента преднизолон дважды дал хороший клинический эффект в виде полной ремиссии нефротического синдрома, что отсрочило постановку диагноза на 9 месяцев.

Следует отметить, что тактика иммуносупрессивной терапии при идиопатическом нефротическом синдроме и волчаночном нефрите V класса отличается не выбором препаратов для лечения, а режимом и длительностью терапии. При обоих состояниях препаратом выбора может выступать циклоспорин А. Следует предполагать, что если ребёнок не был бы направлен в нашу клинику, скорее всего, он начал бы терапию циклоспорином А, однако в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению нефротического синдрома у детей практикуется быстрая попытка отмены преднизолона.

В дебюте изолированного нефротического синдрома у взрослых пациентов показано проведение биопсии почки для исключения вторичных форм, в том числе в рамках системных заболеваний соединительной ткани [8]. Большинство руководств и клинических рекомендаций предписывают рассмотреть вопрос о проведении биопсии почки при дебюте нефротического синдрома в возрасте старше 12 лет, однако наш опыт показывает, что подростков крайне редко направляют в специализированные клиники до проведения попытки терапии преднизолоном или даже селективными иммуносупрессантами. При наличии у ребёнка системных проявлений и иммунологических маркеров диагноз системной красной волчанки с поражением почек может быть установлен без выполнения биопсии почки. В случае тяжёлого течения системной красной волчанки с поражением почек, лёгких, центральной нервной системы тактика иммуносупрессивной терапии в дебюте может не зависеть от морфологического класса нефрита, однако без сведений о морфологическом варианте нефрита невозможно определить прогноз для почечной функции и оценить эффективность проводимой терапии. При изолированном волчаночном нефрите биопсия почки является единственно достоверным диагностическим методом. При выявлении V класса может рассматриваться комбинация преднизолона с циклоспорином А, производными микофеноловой кислоты или циклофосфамидом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У описанного нами пациента достижение ремиссии на терапии стероидами привело к неправильной интерпретации клинической картины и тактике терапии, что обусловило задержку с постановкой диагноза. Выбор иммуносупрессивной терапии и определение прогноза почечной выживаемости при волчаночном нефрите основывается на результатах морфологического исследования биоптата. У детей с нефротическим синдромом с дебютом в подростковом возрасте следует исключать вторичные формы заболевания, а вопрос проведения биопсии почки должен рассматриваться с дебюта заболевания и в случае стероид-чувствительного течения нефротического синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. *Детская нефрология. Практическое руководство*. Москва: Литтерра, 2010. 400 с.
2. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al. *Pediatric nephrology*, seventh edition. 2015. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0
3. Chan EY, Yap DY, Wong WT, et al. Long-term outcomes of children and adolescents with biopsy-proven childhood-onset lupus nephritis. *Kidney Int Rep.* 2023;8:141–150. doi: 10.1016/j.ekir.2022.10.014
4. Mok C, Ying K, Yim C, et al. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus.* 2009;18:1091–1095. doi: 10.1177/0961203309106602
5. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2023;38:877–919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3
6. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1529–1561. doi: 10.1007/S00467-020-04519-1
7. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:901–911. doi: 10.1681/ASN.2008060665
8. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al.; Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group I. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1–276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021

АЛЛОИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ В ПРАКТИКЕ НЕОНАТОЛОГА

М.Д. Митиш, М.А. Басаргина, Н.А. Харитонова

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из самых частых причин ранних неонатальных тромбоцитопений является аллоиммунная тромбоцитопения. Заболевание встречается с частотой 1:3000–5000 [1].

Аллоиммунная тромбоцитопения развивается вследствие сенсибилизации матери к специфическим тромбоцитарным антигенам системы Human Platelet Antigens, унаследованным ребёнком от отца. Во время беременности материнские IgG-антитела адсорбируются на тромбоцитах плода, вызывая их разрушение в клетках ретикуло-эндотелиальной системы печени и селезёнки ребёнка. Диагноз аллоиммунной тромбоцитопении у ребёнка подтверждается результатами радиоиммунологического и иммуноферментного анализа [2–4]. В литературе описаны случаи сочетания неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении с генетическими синдромами [5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Пациент в возрасте 22 суток жизни переведён из одного из перинатальных центров в отделение патологии новорождённых и детей раннего возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для дальнейшего обследования и лечения по поводу неонатальной тромбоцитопении.

Анамнез жизни. Известно, что ребёнок родился у женщины 24 лет, практически здоровой, имеющей в соматическом анамнезе респираторные инфекции, ветряную оспу, хроническую анемию (гипохромная микроцитарная), а также вредные привычки (курение). Первая беременность закончилась своевременными родами (ребёнок здоров), вторая — медицинским абортом на раннем сроке, третья — данная беременность — на всём сроке протекала на фоне анемии, приёма препарата железа. В третьем триместре отмечены невыраженные отёки; острая респираторная вирусная инфекция без повышения температуры, леченная народными средствами. Роды вторые, срочные, самопроизвольные в срок 39 недель 5 дней. Околоплодные воды светлые. Безводный промежуток в течение 3 часов 40 минут. Масса тела при рождении 2730 г. Длина тела при рождении 50 см. Окружность головы 34 см. Окружность груди 32 см. Закричал сразу. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Приложен к груди сразу после рождения.

Анамнез болезни. В первые сутки жизни в клиническом анализе выявлен низкий уровень тромбоцитов (67×10^9/л), остальные показатели в пределах нормы. На вторые сутки жизни уровень тромбоцитов в динамике со снижением (34×10^9/л); в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 162 ед/л,

аланинаминотрансфераза 146 ед/л); показатели коагулограммы в пределах возрастной нормы. Кожные покровы чистые, без петехиальной сыпи.

Учитывая низкий уровень тромбоцитов, отрицательные маркеры воспаления, с целью блокады Fc-рецепторов макрофагов для уменьшения опсонизации тромбоцитов и предотвращения их разрушения в кровеносном русле начато внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального в дозе 1 г на килограмм массы тела в три введения. Уровень тромбоцитов с небольшим нарастанием в динамике (до 62–84×10^9/л). Учитывая тромбоцитопению неясного генеза, грудное вскармливание отменено со вторых суток жизни.

При поступлении. Состояние ребёнка не нарушено. Кожные покровы бледно-розовые, невыраженная «мраморность», усиливающаяся при нагрузке, чистые от инфекционно-токсической и геморрагической сыпи, влажные. Слизистые оболочки физиологической окраски, чистые, влажные. Подкожная клетчатка развита удовлетворительно. Периферических отёков нет. Лимфатическая система: периферические лимфатические узлы мелкие, единичные. Костная система: большой родничок (3×4 см), выполнен, не напряжён, сагиттальный шов не сомкнут (до 0,8 см). Носовое дыхание не затруднено. Грудная клетка визуально не деформирована, симметрично участвует в акте дыхания. В лёгких дыхание пуэрильное, проводится равномерно по симметричным полям, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ритмичные, выслушивается нежный систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Перистальтика выслушивается, активная. При осмотре стул кашицеобразный, жёлтого цвета, без патологических примесей. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу, яички опущены в мошонку. Мочеиспускание свободное, моча светло-жёлтая. Нервная система: на осмотр реагирует оживлением двигательной активности, крик громкий. Глазные щели симметричные, D=S. Глаза открывает. Взгляд фиксирует. Рефлексы орального автоматизма: сосательный (+), ладонно-ротовой (+), спинального: верхний хватательный (+); Бабкина (+); нижний хватательный (+); Бабинского (+), Бауэра (±), опоры (±), автоматической походки (±). Менингеальные знаки отрицательные.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Известно, что тромбоцитопении новорождённого в зависимости от патогенеза условно подразделяют на иммунного и неиммунного генеза. Неиммунные факторы снижения числа тромбоцитов в нашем случае были исключены в связи с данными анамнеза, результатами клинического осмотра и лабораторных исследований. У ребёнка были исключены внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная, токсоплазмоз, краснуха), островоспалительные процессы, синдром внутрисосудистого свёртывания, иммунодефицитное состояние. Таким образом, диагностический поиск был направлен на уточнение характера иммунного разрушения тромбоцитов, в котором лежит реакция взаимодействия антител с антигенами поверхностных структур клеток. У новорождённых могут наблюдаться ауто-, транс- и аллоиммунные варианты тромбоцитопений [1, 6]. Учитывая, что у нашего пациента отмечены низкие показатели тромбоцитов в момент рождения с последующим снижением в течение первых суток жизни, нормальные показатели коагулограммы, а также число тромбоцитов в пределах нормы у матери, нельзя было исключить течение аллоиммунного процесса, что было подтверждено постановкой реакции тромбоагглютинации тромбоцитов ребёнка в сыворотке крови матери. Наличие у матери с нормальным содержанием тромбоцитов циркулирующих аллоантител, реагирующих с тромбоцитами отца и не реагирующих с тромбоцитами матери, являются диагностическим маркером аллоиммунной тромбоцитопении [7, 8].

ДИАГНОЗ

На основании всего вышесказанного ребёнку выставлен диагноз аллоиммунной тромбоцитопении.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании в отделении на 22-е сутки жизни в клиническом анализе крови отмечено снижение количества тромбоцитов (65×10^9/л), в динамике через двое суток со снижением до 56×10^9/л.

По данным контрольной нейросонографии — без очаговых изменений, данных за внутрижелудочковые кровоизлияния не получено. Несмотря на низкий уровень тромбоцитов, у ребёнка отсутствовала клиническая симптоматика.

Уровень растворимого гликокалицина 2,0 мкг/мл (норма 1–4), 100% от контроля (норма 50–200%). Результат указывает на отсутствие подавления мегакариоцитов костного мозга.

Получен положительный результат об аллоиммунном характере тромбоцитопении (по результатам радиоиммунологического анализа уровень тромбоцитассоцированных антител составил 300% при норме до 200%).

Исследование уровня антител к тромбоцитам в плазме крови матери ребёнка к тромбоцитам отца: реакция антител из плазмы пациентки с тромбоцитами отца ребёнка (иммуноферментный анализ) положительная, титр выше 1/32 (норма до 1/2).

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая низкий уровень тромбоцитов, повышенный уровень тромбоцитассоциированных антител, с целью блокады Fc-рецепторов макрофагов для уменьшения опсонизации тромбоцитов и предотвращения их разрушения в кровеносном русле, по согласованию с гематологом продолжен курс иммуноглобулина человека нормального до суммарной дозы 3 г/кг в три приёма.

На фоне проводимой терапии — уровень тромбоцитов с незначительным нарастанием (до 69×10^9/л). Микроскопия мазка без особенностей: Кариотип: патогенного хромосомного дисбаланса не выявлено. Энзимодиагностика болезни Гоше: определение активности фермента β-глюкоцереброзидазы в сухих пятнах крови методом транскраниальной магнитной стимуляции в пределах нормы.

Проведено дополнительное обследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для исключения синдрома Вискотта–Олдрича: при анализе (1/12) экзонов гена *WASP* и прилегающих к ним участков интронов мутаций, приводящих к изменению аминокислотной последовательности, не выявлено.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Учитывая стабильное состояние, нормальное самочувствие, отсутствие отрицательной динамики показателей крови, хорошую прибавку веса, ребёнок в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение специалистов по месту жительства.

Катамнестический осмотр в возрасте 1 года 5 месяцев: физическое развитие по возрасту. Начал ходить с возраста 12 месяцев. Психоречевое развитие по возрасту.

За истёкший период отмечены четыре эпизода острой респираторной инфекции, без госпитализации.

Уровень тромбоцитов за истёкший период оставался в пределах 90–130×10^9/л со снижением во время респираторной инфекции до 50×10^9/л с самопроизвольным восстановлением до прежних цифр.

Учитывая анамнез, клиническое течение заболевания, данные лабораторных исследований, по назначению генетика предложено проведение полноэкзомного секвенирования для выявления возможной сопутствующей патологии.

ПРОГНОЗ

Прогноз при аллоиммунной тромбоцитопении в случаях без внутричерепного кровоизлияния, как правило, благоприятный, поскольку заболевание заканчивается спонтанным выздоровлением через 3–6 месяцев с нормализацией уровня тромбоцитов [9, 10]. В редких случаях процесс затягивается на более длительное время, что требует дополнительных диагностических мероприятий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбоцитопения объединяет различные нозологические формы и синдромы, при которых наблюдается снижение количества тромбоцитов. Тромбоцитопения новорождённого — потенциально опасное заболевание, вследствие которого возникают угрожающие для здоровья состояния. Достаточное количество тромбоцитов у плода и новорождённого составляет более 150×10^9/л, поэтому новорождённый с уровнем тромбоцитов <150×10^9/л требует комплексного обследования для уточнения диагноза, что будет способствовать оказанию своевременной квалифицированной помощи [11].

Для уточнения диагноза новорождённому с тромбоцитопенией требуется широкий диагностический поиск.

В настоящее время ещё не разработан чёткий алгоритм иммуногематологических исследований для выявления данной патологии, что объясняется отсутствием доступных и эффективных методов исследования иммунологических конфликтов мать–плод по антигенам тромбоцитов. Дифференциальная диагностика неонатальных иммунных тромбоцитопений должна быть направлена на доказательство их иммунной природы и исключение иных причин возникновения тромбоцитопении у новорождённого.

Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения возникает в результате иммунного конфликта между материнским и плодовым организмами, обусловленного конфликтом по человеческим тромбоцитарным антигенам (human platelets antigens, HPA). Основное клиническое проявление неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении — развитие геморрагического синдрома разной степени тяжести — от кожно-геморрагического синдрома в первые 72 часа после рождения до развития тяжёлых форм (10–12%). При тяжёлом течении геморрагический синдром усиливается в первые часы и сутки и может быть представлен кровоточивостью из мест инъекций, желудочно-кишечным, лёгочным кровотечением

и внутричерепным кровоизлиянием. До 1/3 всех внутричерепных кровоизлияний плода и новорождённого вызвано аллоиммунными тромбоцитопениями, ~10% детей с неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенией умирают в результате кровоизлияния в жизненно важные органы [12, 13].

Плодовые тромбоциты проникают в материнский кровоток в конце первого триместра беременности и в случае наличия на их поверхности отличных от материнских антигенов могут вызывать развитие сенсибилизации уже при первой беременности. Образовавшиеся антитромбоцитарные антитела проникают трансплацентарно и приводят к развитию у плода тромбоцитопении, эндотелиальной дисфункции и внутримозговых кровоизлияний [14]. Скрининг всех беременных на риск развития неонатальной тромбоцитопении нецелесообразен. Необходимо проводить обследование только беременных, имеющих в анамнезе рождение детей с тромбоцитопенией, или при наличии у плода внутримозгового кровоизлияния. Риск последующей беременности с развитием аллоиммунной тромбоцитопении составляет 100%, если отец является гомозиготным по реагирующим антигенам, и 50%, если он гетерозиготен по данным антигенам.

Тяжесть проявления тромбоцитопений зависит от скорости удаления антитромбоцитарных антител матери из кровотока новорождённого. В первые 2–3 недели жизни рекомендуется переводить ребёнка на искусственное вскармливание, так как аллоантитела матери способны проникать в грудное молоко, способствуя дальнейшему разрушению тромбоцитов.

В случаях, когда число тромбоцитов новорождённого $<30\times10^9$/л, повышается риск развития внутричерепных кровоизлияний с развитием тяжёлой неврологической симптоматики, и методом выбора является переливание отмытых (без аллоантител) тромбоцитов или введение иммуноглобулинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённый клинический пример демонстрирует сложность интерпретации клинико-лабораторных показателей у детей периода новорождённости. При развитии тромбоцитопении у новорождённого необходимо проводить дифференциальную диагностику с целым рядом патологических состояний, не забывая о том, что в основе могут лежать и иммунные механизмы. Только чёткий алгоритм диагностического поиска позволит врачу быстро оценить клиническую ситуацию и при необходимости оказать необходимую помощь. В случае затяжного течения процесса требуется дополнительное обследование пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):19–27.
2. Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Головкина Л.Л., Мазуров А.В. Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(2):198–210. doi: 10.35754/0234-5730- 2019-64-2-198-210
3. Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Методы диагностики иммунной тромбоцитопении плода и новорожденного. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(10):715–719.
4. Боровкова Е.И., Романовская В.В., Коблова А.А., Тимощук Е.Д. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения: сложности диагностики и терапии. *Актуальные вопросы женского здоровья.* 2022;(1):26–31.

5. Шулакова О.А., Карабанов А.М., Зырянов С.К., Гуревич К.Г. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения и генетические синдромы: клинические случаи. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018;7(1):83–87.
6. Хаспекова С.Г., Головкина Л.Л., Донюш Е.К., и др. Несовместимость матери и плода по тромбоцитарным аллоантигенам HPA1a, -1b и -15 — главные причины неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении в России. *Терапевтический архив.* 2018;(7):65–69.
7. Arneth B. Neonatal immune incompatibilities between newborn and mother. *J Clin Med.* 2020;9(5):1470.
8. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 2008;48(1):92–98.
9. Закиров И.И., Сафина А.И. Тромбоцитопении новорожденных. *Вестник современной клинической медицины.* 2013;6(6):102–107.
10. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Москва: Логосфера, 2013. С. 22–35.
11. Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. Mechanisms and prevention of alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(7):526–532.
12. Delbos F, Bertrand G, Croisille L, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion.* 2016;56(1):59–66.
13. Sullivan MJ, Kuhlmann R, Peterson JA, Curtis BR. Severe neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by maternal sensitization against a new low-frequency alloantigen located on platelet glycoprotein IIIa. *Transfusion.* 2017;57(7):1847–1848.
14. Bussel JB. What do we know about intracranial hemorrhage infetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Transfusion.* 2016;56(1):17–18.

СИНДРОМ ПАЛЛИСТЕРА–КИЛЛИАНА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

Н.А. Харитонова, М.А. Басаргина, М.И. Нестерович, Н.В. Вавилова

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Паллистера–Киллиана (тетрасомия 12p, синдром мозаичной изохромосомы 12p) (OMIM#601803) — редкое генетическое заболевание, характеризуемое множественными аномалиями развития, ассоциированными с умственной отсталостью.

Впервые синдром был описан американским врачом Филиппом Паллистером в 1977 году, а в 1981 году о данном заболевании сообщили Мария Тешлер-Никола и Вольфганг Киллиан. Однако только в 2003 году, когда Ф. Паллистер провёл хромосомный анализ фибробластов кожи, было обнаружено наличие тетрасомии 12p [1, 2]. И если первично частота встречаемости патологии оценивалась как 1:20 000 новорождённых, то с развитием молекулярно-генетической диагностики данный показатель составил 5,1:1 000 000 [3, 4].

За последние 10 лет в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проходили лечение 4 пациента с данным синдромом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

С июня 2022 года с возраста 4 месяцев жизни в отделении патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдается девочка А.

Анамнез жизни. Ребёнок от матери 38 лет, соматически здоровой, второй беременности, протекавшей с частыми острыми респираторными инфекциями, риском развития хориоамнионита, амниоцентезом во II триместре, гестозом второй половины (отёки нижних конечностей, бессимптомная бактериурия в III триместре), вторых срочных оперативных родов путём кесарева сечения в плановом порядке на 38-й неделе гестации (первый ребёнок здоров). Масса тела при рождении 3620 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Анамнез болезни. Состояние после рождения средней степени тяжести, обусловленное неврологическими нарушениями (синдром угнетения центральной нервной системы), врождёнными пороками развития (атрезия ануса и ректовестибулярный свищ прямой кишки), врождённым пороком сердца (открытый артериальный проток). В возрасте 3 месяцев жизни проведено хирургическое вмешательство — промежностная аноректопластика.

При поступлении обращали на себя внимание фенотипические особенности ребёнка: специфический рост волос на голове (в виде ограничения роста в области висков и затылка); широкий, высокий лоб с морщинистой кожей, «грубые» черты лица, выступающие

теменные бугры, запавшее переносье, нос с открытыми вперёд ноздрями, гипертелоризм, длинный фильтр, акромиальные ямки, поперечная ладонная складка справа. Физическое развитие ребёнка расценивалось как дисгармоничное (выше среднего). В области неоануса — остатки швов (после хирургической коррекции). По остальным органам без патологических изменений.

В неврологическом статусе общемозговых, менингеальных симптомов нет. Большой родничок 3,0×3,0 см не выбухает, не пульсирует. На осмотр реагирует увеличением двигательной активности, отмечается крупноразмашистый тремор верхних и нижних конечностей, комплекс оживления на обращение, улыбается, гулит. Взгляд фиксирует, кратковременно прослеживает. Черепные нервы: III, IV, VI — глазные щели симметричны, D=S (правая равна левой). Движение глазных яблок в полном объёме. Зрачки округлой формы, D=S; реакция на свет прямая, содружественная сохранённая, D=S. Альтернирующий расходящийся страбизм. V — движение нижней челюсти не нарушено. VII — иннервация мимических мышц лица симметрична, мимика живая. VIII — на громкие звуки реагирует, нистагма нет, D=S. IX, X — мягкое нёбо: глотание, фонация не нарушены. XI — положение плеч, лопаток симметрично. Голова по средней линии. Грудинно-ключично-сосцевидные мышцы симметричны. XII — положение языка по средней линии.

В двигательной сфере: объём пассивных движений полный. Мышечный тонус изменён по дистоническому типу, D=S. Бедренные и ягодичные складки симметричны. Сухожильные и надкостничные рефлексы с верхних конечностей оживлены (D<S), с нижних конечностей оживлены (D<S), с расширением рефлексогенных зон. Рефлексы новорождённых в стадии редукции. Навыки: голову держит неуверенно, поворачивается с бока на живот, при тракции за руки группируется.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая фенотипические особенности ребёнка, проведён молекулярно-генетический анализ — FISH-исследование интерфазных ядер в препаратах из клеток крови: nuc ish (SHGC-147908x4) [3/100] — 3% клеток со сверхчисленной изохромосомой 12 по короткому плечу. FISH-интерфазных ядер в препаратах из буккального эпителия: nuc ish (SHGC-147908x4) [22/100] — 22% клеток со сверхчисленной изохромосомой 12 по короткому плечу. На основании молекулярно-генетического анализа выставлен диагноз: «Синдром Паллистера–Киллиана».

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейросонография, ультразвуковое исследование почек: патологических изменений не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: свободная жидкость в незначительном количестве у нижнего края печени.

Эхокардиография: открытый артериальный проток в анамнезе; на момент осмотра патологические потоки не зарегистрированы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: явных признаков дисгенеза кортикальной пластинки не выявлено. Миелинизация белого вещества соответствует

гестационному возрасту, не завершена. На фоне незавершённой миелинизации в веществе больших полушарий, ствола и мозжечка, а также на уровне краниовертебрального перехода очагов патологически изменённого сигнала, зон кровоизлияний, новообразований не выявлено. Желудочковая система: боковые желудочки симметричны, не расширены; отмечается полость Верге (поперечный размер до 4,5 мм). Заключение: «МР-данных за острое нарушение мозгового кровообращения и объёмные изменения вещества головного мозга не получено».

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ): за время длительного мониторирования эпилептиформная активность, эпилептические приступы и их ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы.

Консультация окулиста: стеноз и недостаточность слёзных протоков справа. Расходящееся неаккомодационное альтернирующее косоглазие.

Консультация сурдолога: аудиологический скрининг не прошёл.

ЛЕЧЕНИЕ

С целью разработки индивидуальной программы реабилитации ребёнок неоднократно консультирован врачом ЛФК, физиотерапевтом, психологом-педагогом, логопедом.

Получила несколько курсов реабилитационных мероприятий:

- стимуляция моторных навыков (ползания, поворотов, опоры на руки);
- прикладная кинезитерапия: физиологическое позиционирование, стимуляция аутохтонной мускулатуры;
- гимнастика по методу В. Войта;
- массаж;
- физиотерапевтические процедуры: курс жемчужных ванн с морской солью; курс поляризованного света на область носогубного треугольника, пояснично-крестцовую зону и область живота; курс опорно-подошвенной стимуляции; курс массажа эластичным псевдокипящим слоем на стопы;
- логопедическое воздействие, направленное на укрепление тонуса артикуляционных мышц (логомассаж), развитие движений губ, нижней челюсти и языка (пассивная и элементы подражательной артикуляционной гимнастики), совершенствование функциональных возможностей приёма пищи, укрепление сосательных движений, формирование укладов звуков (с тактильным сопровождением), активизацию вокализаций, стимулирование звуков гыканья, гуления, эмоционально-мимических реакций, слухового и зрительного сосредоточений, увеличение звукового наполнения во время общения со взрослым и с игрушкой в руке, развитие мелкой моторики;
- коррекционно-педагогические занятия по развитию интереса к различным новым манипулятивным действиям с предметами, их произвольному повторению, навыка произвольного выполнения координированных движений и сложных способов социального взаимодействия со взрослым;
- обучение мамы комплексу ЛФК для занятий дома.

За время наблюдения девочка стала активнее, начала переворачиваться (с 6 месяцев), вставать на четвереньки (с 1 года), улучшился мышечный тонус. Появилась реакция на звук в виде кратковременного сосредоточения. Узнаёт родственников, при обращении может улыбнуться. На дискомфорт реагирует изменением мимики, недовольной интонацией голоса, движением конечностей.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Последняя госпитализация в возрасте 1 года 9 месяцев.

Неврологический статус: менингеальной и общемозговой симптоматики нет. При осмотре ребёнок в сознании. Реакция на осмотр в виде кратковременного зрительного и слухового сосредоточения. Ребёнок малоэмоционален. Голова округлой формы, большой родничок закрыт. Речь экспрессивная — рассеивание гласных звуков, импрессивная — обращённую речь не понимает, инструкции не выполняет, при обращении улыбается, но быстро истощается. Гулит. Черепные нервы: I — обоняние не исследовалось. II — зрение предметное: взгляд фиксирует, следит за предметом. III, IV, VI — глазные щели симметричны. Движения глаз в полном объёме. Расходящееся альтернирующее косоглазие. Зрачки округлой формы, D=3 мм, симметричны, реакции на свет прямая и содружественная, живые, D=S. V — точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Трофика мышц нижней челюсти не нарушена. Движения нижней челюсти не нарушены. VII — лицо симметрично. VIII — слух не снижен — ищет источник звука глазами. Нистагма нет. IX, X — глоточные рефлексы живые. Глотание не нарушено. Голос звонкий. XI — положение плеч и лопаток симметрично. Голова по средней линии. Грудино-ключичные мышцы симметричны. XII — язык по средней линии.

В двигательной сфере: объём пассивных движений не нарушен; объём активных движений снижен. Мышечный тонус изменён по дистоническому типу справа и слева. Мышечная сила снижена до 3 баллов. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук и ног живые, D=S; рефлексогенные зоны не расширены, опоры нет. Брюшные рефлексы живые, симметричные. Навыки: голову держит, переворачивается, самостоятельно не садится, не сидит. Встаёт на четвереньки. Трудности удержания и действий с игрушкой. При появлении нового взрослого в поле зрения смотрит на него кратковременно после дополнительного привлечения внимания. На звуковой стимул (ласковый голос взрослого, звук игрушки) возникает торможение двигательной активности и движения глазных яблок, прислушивается, затем моргает, отсрочено меняет своё поведение и немного оживляется, появляется сглаженная улыбка. Узнаёт голос матери — оживляется, при плаче затихает на некоторое время. При воздействии сразу на несколько анализаторов (эмоциональное обращение, поглаживание, прикосновение, щекотание) возникает короткое интонирование голосом. Быстро истощается целенаправленной нагрузкой, засыпает.

Состояние органов артикуляции и моторики: тонус лицевых мышц и мышц языка снижен, язык массивный, верхняя загубная уздечка напряжена, подвижна, подъязычная — натянута, укорочена, твёрдое нёбо готическое, неоднородной структуры, мягкое, малоподвижное. Кормят полугустой пищей с ложки, жидкую дают через бутылку с соской; сосательные движения равномерные, губами обхватывает неактивно, иногда жидкость может подтекать, при попадании комочков или большого потока жидкости попёрхивается.

Во время бодрствования, не часто, интонирует голосом, в основном на фоне эмоционального возбуждения, также после сенсорной и речевой стимуляции. Вокализации маломодулированные, однотипные, отмечаются редкие звуки гуления (абу, гуу). Звуковая активность снижена. О дискомфорте информирует взрослого изменением мимики (хмурит брови), вокализациями с недовольной интонацией, размашистыми отталкивающими движениями рук и ног.

ЭЭГ. Частота основной активности в пределах возрастной нормы. Функциональные пробы не вызвали патологических изменений корковой ритмики. Сон дифференцирован на стадии. Физиологические паттерны сна нерегулярные. На этом фоне во сне регистриро-

валась региональная эпилептиформная активность в виде острых потенциалов, комплексов «острая волна–медленная волна» в следующих отделах: в левых задневисочно-затылочно-теменных с распространением на гомологичные отделы противоположного полушария, в правых лобно-центрально-височных с распространением на гомологичные отделы противоположного полушария. В этих отделах отмечались также билатеральные разряды. Индекс представленности во сне составил менее 5%. За время длительного мониторирования эпилептические приступы и их ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы.

Вызванные зрительные потенциалы. По сравнению с предыдущими исследованиями отмечается положительная динамика в виде отсутствия замедления проведения, но отрицательная — по амплитуде пика P100.

Вызванные слуховые потенциалы. С обеих сторон проведение по слуховым структурам ствола головного мозга замедлено. По сравнению с предыдущим исследованием — отрицательная динамика. Заключение сурдолога: «Кондуктивная тугоухость II степени».

В январе 2024 года девочке выполнена эндоназальная аденотомия с использованием видеоэндоскопических технологий и шунтирование барабанной полости с двух сторон.

Ребёнок динамически продолжает получать индивидуальные курсы реабилитации с включением в программу технических средств реабилитации: ортезы на голеностопные суставы, ортопедическую обувь летнюю и зимнюю, ходунки-роллаторы с передней опорой.

ПРОГНОЗ

Прогноз при синдроме Паллистера–Киллиана неблагоприятный, усугубляют его также наличие глубокого интеллектуального дефицита и возможное развитие судорог.

В настоящий момент специфического лечения пациентов не разработано. В зависимости от клинических проявлений терапия может включать в себя хирургическую коррекцию врождённых нарушений (пороки развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, желудочно-пищеводного тракта; черепно-лицевые аномалии), респираторную поддержку, реабилитационные мероприятия, направленные на увеличение мышечной массы и улучшение моторики, симптоматическую терапию. Одним из важных этапов является работа с психологами и педагогами, что способствует поддержанию интеллектуального развития и социализации ребёнка [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (мСМХ, sSMC), впервые описанные в 1961 году, — одна из самых сложных патологий хромосом с точки зрения влияния их на фенотип пациента. Чаще всего это дополнительный элемент кариотипа, имеющий небольшой размер и трудно поддающийся идентификации, в связи с чем требующий применения специальных методов молекулярной цитогенетики с целью их обнаружения. Основным из таких подходов является метод FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*), позволяющий исследовать последовательность нуклеиновых кислот внутри клеток или на метафазных хромосомах [5, 6].

Синдром Паллистера–Киллиана является одной из четырёх синдромальных форм мСМХ и обусловлен наличием четырёх, реже шести [7, 8] копий короткого плеча 12-й хромосомы вместо нормальных двух. Дополнительные копии обнаруживаются, соответствен-

но, в виде одной или двух изохромосом (малых сверхчисленных маркерных хромосом), которые присутствуют не во всех клетках организма (мозаицизм), а их механизм образования до сих пор достоверно не определён [1, 9].

Возможно, что при отсутствии расхождения гомологичных хромосом (сестринских хроматид) во время второго деления мейоза в яйцеклетках в 12-й хромосоме начинается формирование изохромосомы 12p [i(12p)], вследствие чего клетка имеет две 12-х хромосомы, а после её оплодотворения в зиготе присутствуют 47 хромосом. Большая часть из них погибает, однако в некоторых центромерах делится так, что короткие плечи сливаются в одну изохромосому [10].

Предполагается также, что заболевание развивается вследствие спорадических мутаций при формировании женских половых клеток, однако убедительных данных, подтверждающих Х-сцепленный тип наследования, в настоящий момент нет [2].

Для новорождённых с синдромом Паллистера–Киллиана характерны мышечная гипотония, в связи с чем дети испытывают затруднение при дыхании и проблемы с кормлением; черепно-лицевой дисморфизм («грубое» лицо — высокий выступающий лоб, косые глазные щели с эпикантом, гипертелоризм, широкий и уплощённый нос с вывернутыми ноздрями, низко посаженные и диспластичные уши, микрогнатия, широкий рот с выворотом нижней губы, тонкая верхняя губа в форме «лука Купидона»). У некоторых пациентов диагностирована расщелина верхнего нёба.

У большинства детей встречаются высокая линия роста волос, двусторонняя лобно-височная алопеция, редкие брови или ресницы, участки гипопигментации в виде светлых пятен или полос [4, 9, 11, 12]. Описываются также дисгидроз, дополнительные соски, птоз [12, 13].

В неврологическом статусе отмечается наличие глубокого интеллектуального дефицита и серьёзной задержки темпов речевого и моторного развития, хотя описано и более мягкое течение заболевания в виде лёгкой и умеренной степени умственной отсталости.

В значительной степени для данного синдрома характерны специфические расстройства речи. Так, первые слова появляются в речи ребёнка только в возрасте трёх лет [13].

Ряд учёных упоминают, что до 9 месяцев жизни у больных отсутствует формирование речевой функции [13]. Британские исследователи на основании анализа истории болезни 22 пациентов с этим заболеванием в возрасте от 4 месяцев до 31 года сообщают, что только часть больных (31,8%) использовали в речи узнаваемые звуки, напоминающие слова «мама» или «папа», 18,2% издавали только звуки, 1 пациент использовал язык жестов [4].

Частота встречаемости детской апраксии речи (childhood apraxia of speech, CAS) среди патологий развития нервной системы генетического происхождения достаточно высока [14]. Учитывая гипотонию мышц ротовой полости, задержку речевого развития и нарушение артикуляции, можно предположить, что речевая апраксия может быть одним из основных компонентов расстройства экспрессивной речи у пациентов с синдромом Паллистера–Киллиана [13].

Тяжёлая задержка психомоторного развития также характерна для данных пациентов. Описан средний возраст, когда ребёнок начинал ползать, — 10,8 месяца, самостоятельно сидеть — 21,2 месяца, ходить — 38,8 месяца, что обусловлено выраженным снижением мышечного тонуса [14, 15]. Английскими учёными сообщалось, что из 22 пациентов 40% не могли сидеть без поддержки до 1 года, и только 9 человек начали ходить в возрасте от 16 месяцев до 8 лет [4].

Широкий спектр врождённых дефектов головного мозга, которые можно обнаружить на МРТ/КТ, помогает объяснить неврологическую симптоматику, имеющуюся у некоторых из этих пациентов [16]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании A. Wilkens

и соавт. [17] обнаружили, что в 73% случаев (из 59 пациентов) нарушения в неврологическом статусе сопровождались структурными изменениями, подтверждёнными инструментально.

Уменьшение объёма головного мозга со вторичным увеличением размеров субарахноидальных пространств, базальных цистерн и желудочков мозга — наиболее частый, по данным литературы, признак, выявляемый у больных синдромом Паллистера–Киллиана. В большей степени это касается больших полушарий, в меньшей — мозжечка или ствола. В некоторых случаях поражение носит диффузный характер. Возможными этиологическими факторами могут являться нарушение развития паренхимы и/или повышенный апоптоз, вторичный по отношению к изменениям, лежащим в основе синдрома и судорожной активности, если она присутствует.

При нейровизуализации выявляются различные врождённые пороки, такие как дисгенезия / агенезия / гипоплазия мозолистого тела; аномалии развития белого вещества (глиоз, нарушение миелинизации); аномалии развития коры (пахигирия, полимикрогирия с одной или несколькими локализациями — лобной, затылочной, перисильвиевой области, либо диффузная) [16]; поражение мозговых оболочек (гипоплазия или частичная кальцификация серпа большого мозга и расширение пещеры Меккеля). Обызвествления твёрдой мозговой оболочки, как правило, являются физиологическим, хотя и редким явлением, если в анамнезе больного не было диализа, гиперпаратиреоза или субдуральных кровоизлияний. В крупном КТ-исследовании, в котором принимали участие в основном взрослые пациенты (в возрасте от 15 до 85 лет), кальцификация твёрдой мозговой оболочки обнаружена у 13% (в среднем в возрасте 53±18 лет). Хотя распространённость кальцификации серпа у подростков ещё не установлена, в первое десятилетие жизни она встречается редко — примерно у 1% [16, 18]. Расширение пещеры Меккеля может являться как вариантом нормы, так и быть отражением врождённой патологии твёрдой мозговой оболочки с учётом сопутствующих аномалий серпа. Кроме того, их связь с твёрдой мозговой оболочкой, вероятно, влияет на аномальное положение и ход нижнего сагиттального синуса и вены Галена.

Часто сообщается об аномалиях перисильвиевой области, отвечающей за производство речи. Пороки развития этой области приводят к изменению тонуса артикуляционной мускулатуры и нарушениям речевого развития, которые часто связаны с детской апраксией речи (CAS). Перисильвианская полимикрогирия, также известная как врождённый двусторонний перисильвиевый синдром (CBPS), помимо других признаков проявляется апраксией и орально-моторной дисфункцией, характерной для людей с синдромом Паллистера–Киллиана. Помимо этого, часто наблюдается изменение интенсивности МР-сигнала различной локализации: от белого вещества больших полушарий, которые проявляются в виде очагового повышения на Т2-ВИ изображениях вследствие нарушений миелинизации (гипо-/дисмиелинизация) либо понижения — из-за кальцификации, до стволовых структур, базальных ганглиев и коры головного мозга.

Все перечисленные аномалии часто приводят к развитию фокальной эпилепсии, тяжёлым нарушениям речевого и моторного развития [16].

Результаты КТ/МРТ исследований головного мозга могут варьировать от обнаружения патологии с множественными пороками развития (чаще всего) до «нормы» [16]. Возможно предположить, что нарушение миграции нейронов может быть причиной неврологического дефицита у пациентов с синдромом Паллистера–Киллиана без явных визуализационных признаков пороков развития коры головного мозга. Для обнаружения таких пороков необходимо проведение более тонких срезов МРТ в режиме высокого разрешения [16].

Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (fNIRS, фБИКС) также может быть применена с целью оценки степени повреждения при данном заболевании. Это неин-

вазивная технология оптической визуализации, позволяющая исследовать гемодинамику головного мозга. Аналогично функциональной МРТ (фМРТ) возможность нейровизуализации связана с физиологическим феноменом, так называемым гемодинамическим ответом — быстрым локальным повышением мозгового кровотока в ответ на функциональную активацию нейронов в соответствующей зоне вплоть до полного совпадения [13]. Преимуществом фБИКС при работе с детьми является отсутствие необходимости сохранения неподвижности пациента во время исследования, а также дополнительных раздражителей в виде шума [19].

Единственное на сегодняшний день исследование, проведённое у ребёнка с синдромом Паллистера–Киллиана, показывает значительно более низкую активность в лобных и височных долях как при выполнении вербальных, так и невербальных задач по сравнению с его здоровым братом-близнецом.

В целом результаты анализа fNIRS гемодинамически подтверждают нарушение двигательных и когнитивных процессов в лобных и височных долях, а изменение активности мозга отражает языковую и речевую дисфункцию как характерное проявление болезни [13].

Помимо вышесказанного, для больных синдромом Паллистера–Киллиана характерны пороки развития сердечно-сосудистой системы (коарктация или стеноз аорты, открытый артериальный проток), аномалии развития лёгких (гипоплазия), мочеполовой (крипторхизм) и опорно-двигательной системы (кифосколиоз), желудочно-кишечного тракта (врождённая диафрагмальная грыжа, атрезия ануса), нарушения зрения и слуха [2, 12, 16], что частично встречается и у нашего пациента. Несмотря на то, что в литературе уже описаны некоторые виды мозаицизма и варианты генетического состава изохромосом, чёткая корреляция между генотипом и фенотипическими особенностями до сих пор не выявлена, в связи с чем диагностика заболевания затруднена [20], при этом проявления варьируют в зависимости от того, какая ткань имеет дополнительный хромосомный материал [2]. Впервые синдром Паллистера–Киллиана диагностирован пренатально в 1985 году, с тех пор опубликовано не более 100 случаев внутриутробной диагностики заболевания, что, по-видимому, связано с широкой вариабельностью фенотипических признаков, начиная от классических вышеописанных особенностей и заканчивая лишь незначительными нарушениями пигментации. В то же время, учитывая характерный тканеспецифический мозаицизм, возможны ложноотрицательные результаты цитогенетических исследований, в связи с чем нормальный хромосомный анализ не исключает наличие у ребёнка патологии.

Согласно имеющимся данным, уровень обнаружения изохромосомы 12p составляет 64,7% и 91,4% для образцов из ворсин хориона и амниотической жидкости соответственно. Наиболее распространёнными пренатальными ультразвуковыми признаками синдрома в первом триместре являются увеличение толщины воротникового пространства и гипоплазия носовой кости, тогда как во втором триместре чаще всего диагностируются многоводие, диафрагмальная грыжа, укорочение длинных костей, вентрикуломегалия и различные пороки развития сердечно-сосудистой системы [21]. В 2020 году китайскими учёными опубликованы результаты использования неинвазивного пренатального теста (анализ венозной крови матери на сроке гестации более 10 недель для выявления хромосомных аномалий у плода) с целью диагностики синдрома на ранних сроках беременности. В ходе исследования выявлены 3 случая наличия дополнительных копий короткого плеча 12-й хромосомы. В двух случаях пренатальное ультразвуковое исследование выявило множественные структурные аномалии, и родители выбрали прерывание беременности. С помощью хромосомного микроматричного анализа, выполненного из абортированного материала, обнаружена мозаичная тетрасомия по 12-й паре, соответствующая синдрому Паллистера–Киллиана. В третьем случае — кариотипирование и хромосомный микроматричный анализ амнио-

тической жидкости также выявили мозаичную тетрасомию по 12-й паре. В итоге в каждом из трёх случаев неинвазивный пренатальный тест выявил наличие изохромосомы 12p, а последующее пренатальное или постнатальное тестирование подтвердило диагноз [22].

Верификация диагноза — основная проблема постнатальной диагностики этого синдрома. Стандартное цитогенетическое исследование хромосомного набора культуры лимфоцитов периферической крови не является оптимальным, поэтому ребёнку необходимо исследование буккального эпителия или фибробластов с помощью FISH-анализа с последующей консультацией генетика, невролога, а также проведение инструментального обследования для выявления врождённых пороков органов и систем [3, 7]. Однако чёткой корреляции между фенотипом и генотипом, особенно при проведении пренатальной диагностики, не существует. Таким образом, синдром чаще всего диагностируется случайно [3].

Дифференциальный диагноз проводится с гипомеланозом Ито (для которого характерны наличие умственной отсталости, инфантильных спазмов и участков гипопигментации со специфичной исчерченностью или завитками) и синдромом трисомии 12p (характеризующимся характерными фенотипическими изменениями и мышечной гипотонией) [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день зарегистрировано около 30 случаев синдрома Паллистера–Киллиана в России и чуть более 200 — за рубежом. Таким образом, данный клинический случай является достаточно уникальным, представляет интерес как для неврологов и педиатров, так и врачей смежных специальностей и требует многопрофильного диагностического и терапевтического подхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Судовская Т.В., Кокоева Н.Ш., Бобровская Ю.А., Макарова А.А. Клинический случай синдрома Паллистера-Киллиана у ребенка. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2017;12(3):163–165. doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-3-163-165
2. NORD: National Organization for Rare Disorders [Internet]. Vogel I. *Pallister Killian mosaic syndrome* [updated: Sept 14, 2016]. Available from: https://rarediseases.org/rare-diseases/pallister-killian-mosaic-syndrome/
3. Wu X, Xie X, Su L, et al. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome and literature review. *J Cell Mol Med.* 2021;25(18):8929–8935. doi: 10.1111/jcmm.16853
4. Blyth M, Maloney V, Beal S, et al. Pallister-Killian syndrome: A study of 22 British patients. *J Med Genet.* 2015;52(7):454–464. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102877
5. Ryzhkova AI, Serebryakova EN, Soldatkina OI, et al. Family case of marker chromosome detection. (In Russ.) *Pediatr Bull Southern Urals.* 2018;(1):82–86.
6. Карамышева Т.В., Гайнер Т.А., Закирова Э.Г., Рубцов Н.Б. Новый взгляд на оценку клинического значения сверхчисленных маркерных хромосом человека. *Генетика.* 2020;56:514–524. doi: 10.31857/S0016675820040037
7. Золотухина Т.В., Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., и др. Использование Fish-метода для диагностики и характеристики конституциональных хромосомных аберраций. *Медицинская генетика.* 2011;(11):3–8.
8. Vogel I, Lyngbye T, Nielsen A, et al. Pallister-Killian syndrome in a girl with mild developmental delay and mosaicism for hexasomy 12p. *Am J Med Genet.* 2009;149A:510–514. doi: 10.1002/ajmg.a.32681
9. Sailer S, Díaz GA, García MH, et al. Pallister-Killian syndrome: The diagnosis is in the detail. *Klin Padiatr.* 2019;231(2):93–95. doi: 10.1055/a-0781-2564

10. Salzano E, Raible SE, Krantz ID. Pallister-Killian syndrome. In: Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, editors. *Cassidy Cassidy and allanson's management of genetic syndromes.* John Wiley & Sons, Inc.; 2021. P. 717–733. doi: 10.1002/9781119432692.ch45
11. Karaman B, Kayserili H, Ghanbari A, et al. Pallister-Killian syndrome: Clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Mol Cytogenet.* 2018;11:45. doi: 10.1186/s13039-018-0395-z
12. Alqahtani AS, Putoux A, Bonnet Dupeyron MN, et al. Postnatal clinical phenotype of five patients with Pallister-Killian Syndrome (tetrasomy 12p): Interest of array CGH for diagnosis and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(10):e00939. doi: 10.1002/mgg3.939
13. Samango-Sprouse CA, Hamzik MP, Rosenbaum K, et al. Case report: A case study on the neurodevelopmental profile of a child with Pallister-Killian syndrome and his unaffected twin. *Front Pediatr.* 2022;10:817133. doi: 10.3389/fped.2022.817133
14. Shriberg LD, Strand EA, Jakielski KJ, Mabie HL. Estimates of the prevalence of speech and motor speech disorders in persons with complex neurodevelopmental disorders. *Clin Linguist Phonet.* 2019;33:707–736. doi: 10.1080/02699206.2019.1595732
15. Kostanecka C, Close LB, Izumi K, et al. Developmental and behavioral characteristics of individuals with Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158:3018–3025. doi: 10.1002/ajmg.a.35670
16. Barkovich EJ, Lateef TM, Whitehead MT. Neuroimaging findings in Pallister-Killian syndrome. *Neuroradiol J.* 2018;31(4):403–411.
17. Wilkens A, Liu H, Park K, et al. Novel clinical manifestations in Pallister-Killian syndrome: Comprehensive evaluation of 59 affected individuals and review of previously reported cases. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(12):3002–3017. doi: 10.1002/ajmg.a.35722
18. Yalcin A, Ceylan M, Bayraktutan OF, et al. Age and gender related prevalence of intracranial calcifications in CT imaging; data from 12,000 healthy subjects. *J Chem Neuroanat.* 2016;78:20–24.
19. Яцык Л.М., Каркашадзе Г.А., Алтунин В.В., и др. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия: перспективный метод изучения когнитивных функций у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(6):479–486. doi: 10.15690/vsp.v21i6.2490
20. Costa LS, Zandona-Teixeira AC, Montenegro MM, et al. Cytogenomic delineation and clinical follow-up of 10 Brazilian patients with Pallister-Killian syndrome. *Mol Cytogenet.* 2015;8:43. doi: 10.1186/s13039-015-0142-7
21. Thakur S, Gupta R, Tiwari B, et al. Pallister-Killian syndrome: Review of fetal phenotype. *Clin Genet.* 2019;95(1):79–84. doi: 10.1111/cge.13381
22. Chau MH, Lam DY, Zhu X, et al. The utility of genome-wide cell-free DNA screening in the prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome. *Prenat Diagn.* 2020;40(8):1005–1012. doi: 10.1002/pd.5721

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО СТАТУСА РЕБЁНКА С МУКОВИСЦИДОЗОМ НА ФОНЕ СОВРЕМЕННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

И. Соколов, А.Е. Пушкарева, Т.Э. Боровик, О.И. Симонова, Т.В. Бушуева, В.А. Скворцова, Н.Г. Звонкова, И.М. Гусева, О.Л. Лукоянова

ОБОСНОВАНИЕ

Муковисцидоз — орфанное заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и приводит к стойкой инвалидизации пациента. Патологическая функция белка МВТР (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) способствует нарушениям ионного и водного транспорта в эпителиальных клетках, вследствие чего отмечаются сгущение секрета всех экзокринных желёз организма и возникновение различных патологических процессов в органах-мишенях [1].

Клиническая картина данного заболевания разнообразна, его лечение носит постоянный, комплексный характер и включает медикаментозную и кинезитерапию, индивидуальный подбор ферментозаместительной терапии и лечебной диеты.

Одной из важных целей комплексного лечения муковисцидоза является замедление прогрессирования бронхолёгочных нарушений, так как ухудшение функции лёгких ведёт прежде всего к снижению качества и продолжительности жизни этих пациентов [2, 3].

Нутритивная недостаточность и нарушение функции лёгких являются основной проблемой больных муковисцидозом. В патогенезе нарушений питания при муковисцидозе можно выделить три составляющие: увеличенные энергетические потери, повышенные энергетические потребности, недостаточное потребление калорий [4].

Функция лёгких ребёнка с муковисцидозом напрямую коррелирует с состоянием его питания, поэтому оценка и динамический контроль пищевого статуса и компонентного состава тела у этих пациентов, подбор индивидуальной адекватной нутритивной поддержки на протяжении всей жизни являются важными составляющими современной комплексной терапии [5, 6].

Последним достижением в области лечения муковисцидоза стала таргетная терапия, действующая на глубокие патогенетические механизмы заболевания. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два препарата (МНН): ивакафтор/лумикафтор для пациентов с двухлетнего возраста с генотипом p.F508del/p.F508del и ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор для пациентов с муковисцидозом старше 6 лет, в генотипе которых имеется патогенный вариант p.F508del в гомозиготном или гетерозиготном состоянии, или любой другой вариант из официального списка (https://www.trikafta.com/). Благодаря фонду «Круг добра» эти препараты с 2021 года доступны для пациентов.

За рубежом данный вид лечения применяется с 2015 года, и в ряде исследований отмечается, что на фоне таргетной терапии у пациентов с муковисцидозом улучшается не только функция лёгких, но пищевой статус. В отдельных случаях у пациентов развиваются избыточная масса тела и/или ожирение [7, 8].

В настоящее время для оценки пищевого статуса широко применяются компьютерные программы WHO Anthro (дети до 5 лет) и WHO AnthroPlus (дети старше 5 лет), с помощью

которых анализируют основные антропометрические параметры (масса тела, рост и индекс массы тела), рассчитываемые в зависимости от возраста и пола ребёнка и представленные в виде Z-значений (http://www.who.int/childgrowth/software/ru/).

В соответствии с современными рекомендациями зарубежных экспертов ESPEN-ESPGHAN-ECFS (2024), пациенты со сниженным пищевым статусом и/или отставанием в росте, а также избыточной массой тела/ожирением нуждаются в более частом мониторинге, чем дети с адекватным состоянием питания. В этих же рекомендациях отмечено, что в эру «таргетной терапии» крайне важно проводить оценку компонентного состава тела с расчётом жировой и безжировой массы тела, а не только оценивать индекс массы тела (ИМТ). Связь состава тела с функцией лёгких и качеством жизни пациента значительно сильнее, чем с индексом массы тела, так как низкий или адекватный ИМТ может маскировать высокую жировую массу и/или низкую безжировую тела массу [5, 6, 9].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик, 9 лет, в течение 6,5 лет находится под наблюдением врачей пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) с диагнозом «Муковисцидоз (кистозный фиброз) [генотип: c.1545_1546delTA p.(Tyr515*)/c.274G>A p.(Glu92Lys)], лёгочно-кишечная форма, среднетяжёлое течение. Хронический обструктивный бронхит, вне обострения. Дыхательная недостаточность 0–I степени. Двусторонние цилиндрические бронхоэктазы. Хронический полипозный риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Синдром псевдо-Барттера в анамнезе». Сопутствующие заболевания: «Атипичный аутизм. Гипертрофия аденоидов I–II степени. Конкремент правой почки (камень), дистанционная литотрипсия в апреле 2024 года».

Важно отметить, что неонатальный скрининг на наследственные заболевания проведён в срок, результат был отрицательным.

Анамнез жизни. Ребёнок от шестой беременности, третьих родов. Первая беременность — самопроизвольный выкидыш на раннем сроке, вторая беременность — срочные роды, мальчик здоров, третья и четвёртая беременности — замершие на ранних сроках, пятая беременность — девочка, больна муковисцидозом. Настоящая беременность протекала на фоне анемии лёгкой степени, роды самопроизвольные, в срок. При рождении масса тела 4000 г, длина 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Наследственный анамнез отягощён: у старшей сестры (2010 года рождения) муковисцидоз, смешанная форма.

Анамнез болезни. С двухмесячного возраста у пациента впервые отмечались вялость, слабость, отсутствие аппетита, одышка, кашель. Находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом «Обструктивный бронхит». В связи с отягощённым анамнезом по наследственной патологии был проведён потовый тест — результат положительный (100 ммоль/л). По данным молекулярно-генетического исследования выявлены мутации E92K и 1677 del TA в компаунд-гетерозиготном состоянии. Уровень панкреатической эластазы-1 в кале в пределах нормы.

С марта 2016 года (возраст 6 месяцев) наблюдается в Центре, где проведена коррекция базисной терапии. В связи с высевом из трахеального аспирата синегнойной палочки

и метициллинрезистентного стафилококка получил курс антибактериальной терапии — линезолид, затем котримоксазол, а также колистиметат натрия. Выписан с улучшением, рекомендован ингаляционный курс колистиметата натрия на 3 месяца.

В дальнейшем госпитализации в Центр носили регулярный характер, поскольку обострения бронхолёгочного процесса отмечались до 2–3 раз в год, а в посевах мокроты сохранялся рост метициллинчувствительного стафилококка и гемофильной палочки.

С сентября 2022 года впервые начал получать таргетную терапию комбинацией препаратов элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор / ивакафтор в дозировке 50/25/37,5 мг + 75 мг. На фоне терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения частоты кашля, повышения аппетита, прибавки массы тела. Ребёнок стал более активным.

Пищевой статус. В возрасте 1 года масса тела 8,5 кг, длина тела 75 см (табл. 1), что соответствовало недостаточности питания лёгкой степени (антропометрические показатели: BAZ -1,34; WAZ -1,37) (рис. 1). Ребёнок консультирован врачом-диетологом, проведена коррекция рациона с увеличением энергетической ценности до 120% за счёт белков (20%), жиров (40%) и углеводов (40%).

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

С матерью проведена беседа по поводу правил приёма панкреатической ферментозаместительной терапии, скорригирована доза ферментозаместительного препарата и жирорастворимых витаминов. К трём годам ребёнок прибавил в массе тела 4,8 кг, вырос на 19 см, что позволило достичь адекватных значений всех антропометрических показателей (BAZ -0,44; WAZ -0,67; HAZ -0,64). Динамика антропометрических параметров представлена на рис. 1, изменения функциональных и биохимических показателей — в табл. 1.

Таблица 1. Динамика основных массо-ростовых, функциональных и биохимических показателей

Показатель	Возраст, лет, месяцев								
	1	2	3	4,11	5,5	6,7*	7,6	8,6	9,1
Масса тела, кг	8,5	12	13,3	16	17,8	18	27	33,5	41,8
Длина тела, см	75	88	94	114	120	120	130	134	141
$ОФВ_1$, %	-	-	-	-	-	85Д	100Д	137Д	99Д
ФЖЕЛ, %	-	-	-	-	-	86Д	96Д	129Д	101Д
АЛТ, Ед	158	149,6	31,9	9,95	13,91	27,63	24,83	51	24
АСТ, Ед	104	113,2	44,9	29,95	34,55	38,93	36,5	42	28
K, ммоль/л	3,9	5,2	4,9	5,22	4,57	4,28	4,5	4,67	-
Cl, ммоль/л	87	102,4	102,3	104,5	104,02	104,27	-	99	-
Эластаза кала, мкг/г	198	-	-	-	-	-	-	-	219
Глюкоза, ммоль/л	-	4,45	4,2	5,22	4,77	5,04	4,7	5,03	5,42
HbA1C, %	-	-	4,97	5,28	5,29%	4,89	5,29	6	5,46

Примечание. * Возраст начала таргетной терапии. $ОФВ_1$ — объём форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; K — калий; Cl — хлор; HbA1C — гликированный гемоглобин.

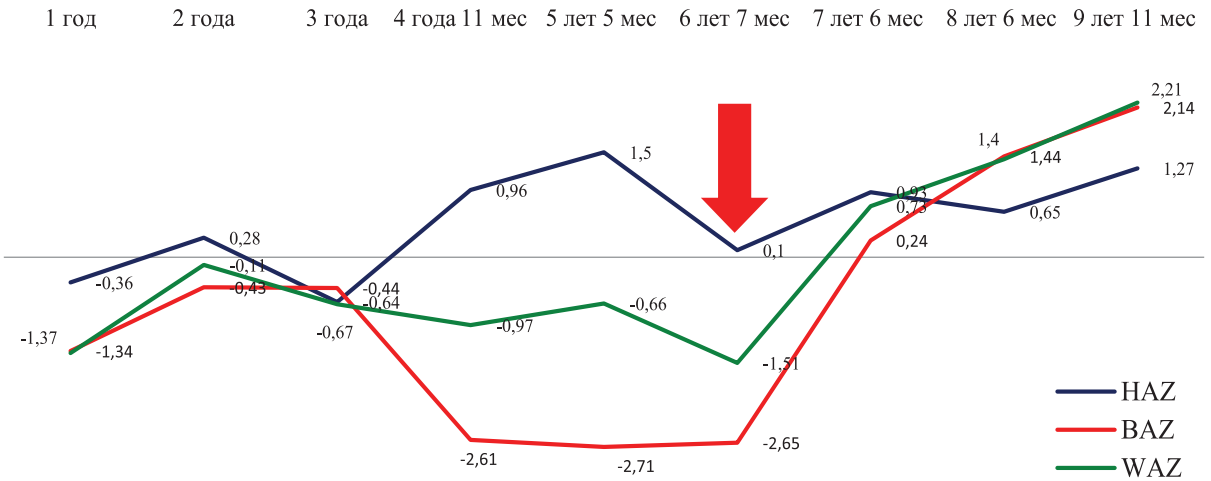


Рис. 1. Динамика антропометрических показателей до назначения и на фоне таргетной терапии: HAZ — длина тела (рост) и возраст; BAZ — индекс массы тела и возраст; WAZ — масса тела и возраст.

Начиная с трёхлетнего возраста, у пациента отмечались частые (до 4–5 раз в год) обострения бронхолёгочного процесса. В стационаре диетологом рекомендован дополнительный приём специализированных смесей для энтерального питания, однако по месту жительства ребёнок их не получал. С 4 лет 11 месяцев до 5 лет 5 месяцев мальчик прибавил в массе тела 1,8 кг, вырос на 6 см, а его антропометрические показатели снизились до Z-score BAZ -2,71 (недостаточность питания умеренной степени). Примечательно, что в дальнейшем, до начала таргетной терапии (в 6 лет 7 месяцев), ребёнок прибавил в весе только 200 г и не вырос, несмотря на тот факт, что получал ежедневно дополнительное высококалорийное питание по 200 мл 2 раза в день.

С возраста 6 лет 7 месяцев получает элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор / ивакафтор. На момент начала таргетной терапии у пациента диагностирована умеренная белково-энергетическая недостаточность (BAZ -2,65; WAZ -1,51; HAZ 0,1).

За первый год приёма патогенетической терапии установлено снижение числа бронхолёгочных обострений в год (до 1–2 раз) и улучшение аппетита. Клинически отмечались небольшой рост объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) от 85% до 100% должного (Д) и форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) от 86% до 96%Д.

По решению матери в рационе ребёнка использовались натуральные продукты, специализированная гиперкалорийная смесь для энтерального питания в объёме 400 мл/сут. Кроме того, ребёнок ежедневно получал сливочное масло до 100 г/сут и сало до 20–30 г, при этом энергетическая ценность рациона составляла 120% (за счёт белка — 10%, жира — 62% и углеводов — 48%). На фоне получаемого питания за год ребёнок прибавил в весе 9 кг и вырос на 10 см, в результате все антропометрические показатели достигли нормальных значений (BAZ 0,24; HAZ 0,93; WAZ 0,73). При выписке из стационара (плановая госпитализация) диетологом рекомендовано снизить энергетическую ценность рациона до 100% за счёт снижения квоты жира до 35% (рекомендуемая норма потребления), исключения из рациона гиперкалорийной смеси, сала и ограничения количества сливочного масла до возрастной нормы, а также увеличить квоту белка до 15–20%. Врачом ЛФК рекомендованы увеличение физической активности, кинезитерапия на постоянной основе. К сожалению, указанные рекомендации не были соблюдены, сохранились прежний режим питания и малоподвижный образ жизни.

В результате за три года приёма комбинированного препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор / ивакафтор на фоне продолжающегося усиленного питания ребёнок прибавил в массе тела 23,8 кг и вырос на 21 см, обострения бронхолёгочного процесса сохранялись с частотой 2–3 раза в год. Показатели $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ остались в пределах нормы, при этом отмечался рост уровня глюкозы натощак до 5,42 ммоль/л, а концентрация гликированного гемоглобина поднялась до верхней границы нормы (6%). На основании высоких показателей Z-scores (ИМТ/возраст 2,14; вес/возраст 2,21; рост/возраст 1,27) был выставлен диагноз ожирения.

Оценка компонентного состава тела с помощью биоимпедансометрии (рис. 2) выявила высокий показатель жировой массы (Z-score 1,99) относительно тощей массы (Z-score 0,25). Отрицательные значения показателя активной клеточной массы (Z-score -0,52) являлись косвенным признаком дефицита потребления пищевого белка, а отрицательные значения доли активной клеточной массы (Z-score -1,54) и фазового угла (Z-score -1,32) указывали на низкий уровень физической активности пациента.

ПРОГНОЗ

Благоприятный прогноз зависит не только от обеспеченности таргетными препаратами, но и от приверженности ребёнка и его родителей к назначенному лечению. Избыточная масса тела и ожирение у таких пациентов увеличивают риск развития муковисцидозассоциированного сахарного диабета и метаболического синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инновации в области лечения муковисцидоза, а именно широкое внедрение двух- и трёхкомпонентной таргетной терапии, которая охватывает около 90% больных муковисцидозом, не приводит к полному излечению, но может обеспечить достаточно комфортный уровень жизни пациента и значительно увеличить её продолжительность [1, 10].

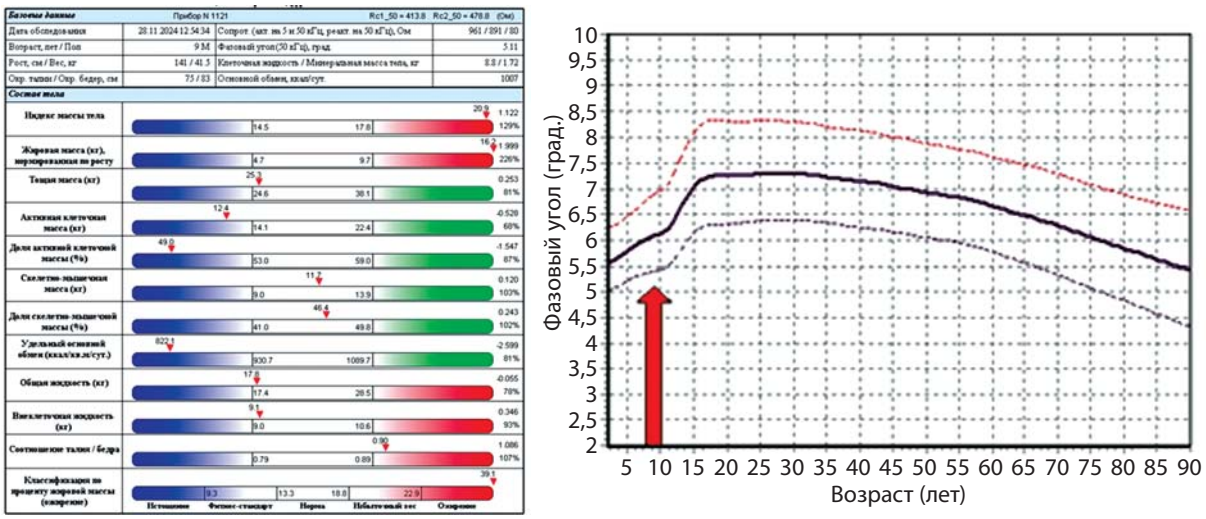


Рис. 2. Компонентный состав тела ребёнка на фоне таргетной терапии.

В Российской Федерации до появления таргетной терапии более 40% популяции детей с муковисцидозом страдали от нутритивной недостаточности разной степени тяжести, а такие диагнозы, как ожирение, являлись большой редкостью [6, 11]. До недавнего времени одним из приоритетных направлений в лечении пациентов с муковисцидозом являлась разработка мероприятий, направленных на достижение и поддержание адекватного пищевого статуса пациента за счёт увеличения энергетической ценности его рациона до 120–150% с помощью изо- или гиперкалорийных смесей энтерального питания [6].

В последние годы показано, что на фоне таргетной терапии диетологическая парадигма меняется. Современные зарубежные рекомендации по питанию пациентов с муковисцидозом указывают на необходимость регулярного проведения оценки антропометрических показателей и компонентного состава тела у всех пациентов с муковисцидозом, особенно тех, кто получает таргетную терапию [5].

Данный клинический пример наглядно показывает, к чему может привести беспечность и ложное чувство безопасности, которое возникает у пациентов и их родителей с началом приёма препаратов таргетной терапии. Резкое увеличение массы тела, в основном за счёт роста жировой массы, снижение тощей массы, повышение уровня гликированного гемоглобина у ребёнка 9 лет можно расценить как начальные признаки нарушения углеводного обмена.

Для увеличения Z-score тощей массы и доли активной клеточной массы на фоне патогенетической терапии ребёнку необходимо придерживаться активного образа жизни, систематически проходить курсы кинезитерапии и заниматься спортивными упражнениями под контролем врача.

В тех случаях, когда у пациентов с муковисцидозом на фоне таргетной терапии достигнут адекватный пищевой статус или отмечается избыточное питание, нет необходимости в дальнейшем продолжении нутритивной поддержки с использованием гиперкалорийных продуктов.

Таким образом, для всех пациентов с муковисцидозом, особенно для тех, кто получает патогенетическое лечение таргетными препаратами, необходимы постоянный контроль не только антропометрических параметров, но и компонентного состава тела, а также оценка состава рациона питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетическая терапия при муковисцидозе является прорывом в лечении одного из самых распространённых орфанных заболеваний. На фоне приёма таргетных препаратов пациентам с муковисцидозом необходимо соблюдать рациональное питание и вести здоровый образ жизни. Всем пациентам с муковисцидозом, которые получают указанную терапию, необходимо проводить регулярную оценку не только антропометрических показателей, но и компонентного состава тела, оценивать химический состав рациона питания и проводить необходимую коррекцию.

Кинезитерапия, сбалансированное питание и высокая двигательная активность должны стать образом жизни каждого пациента с муковисцидозом, что позволит им быть полноправными членами общества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кистозный фиброз (муковисцидоз). МКБ-10: E84.* Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2020.
2. *Муковисцидоз* / под ред. Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова, Е.И. Кондратьевой. Изд. 2-е. Москва: Медпрактика-М, 2021. 679 с. 174.
3. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Res Care.* 2020;65(2):233–251 doi: 10.4187/respcare.06697
4. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: A review. *Clin Pract.* 2013;28:676–683. doi: 1177/088453361350786
5. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2024;43(2):413–445. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017
6. Соколов И. *Оптимизация нутритивной поддержки у детей с муковисцидозом:* Автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва, 2021. 23 с.
7. Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HG. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: Latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(6):556–561. doi: 10.1097/MCP.0000000000000430
8. Sutharsan S, Dillenhoefer S, Welsner M, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: Real-world evidence from the German CF Registry. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;32:100690. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100690
9. Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Соколов И., и др. Критический анализ обновленных международных рекомендации по питанию пациентов с муковисцидозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024;(8):163–180. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-180
10. Simonova OI, Gorinova YuV, Chernevich VP. Cystic fibrosis: A breakthrough in 21st-century therapy (In Russ). *Russ Pediatric J.* 2019;23(1):35–41. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41
11. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации-2022* / под ред. А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, и др. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2024. 68 с.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ «КЛЕНОВОГО СИРОПА»

Т.В. Бушуева, М.Д. Митиш, М.А. Басаргина, Н.Н. Мурашкин, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, Л.А. Опрятин, Н.Н. Мазанова, Л.В. Муравьева, О.В. Кожевникова, И.С. Жанин, В.В. Лебедев, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь кленового сиропа мочи (или лейциноз, MIM #248600) — наследственное нарушение обмена веществ, обусловленное дефицитом ферментного комплекса BCKAD, который необходим для декарбоксилирования кетокислот с разветвлённой цепью. В результате в биологических средах организма накапливаются аминокислоты лейцин, изолейцин и валин, а также токсичные побочные продукты аномального метаболизма. Четыре субъединицы ферментного комплекса кодируют ген *BCKDHA* для E1α, *BCKDHB* — для E1β, *DBT* — для E2 и *DLD* — для E3.1. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Лейциноз характеризуется широким клиническим полиморфизмом от тяжёлых форм, протекающих в большинстве случаев в виде острой младенческой энцефалопатии, до лёгких форм, манифестирующих в подростковом возрасте [1, 2].

В неонатальном периоде чаще дебютирует классическая форма заболевания — вариант, обусловленный дефицитом E3-протеина. Другие формы могут манифестировать в любом возрасте, протекая с выраженной симптоматикой, декомпенсацией гомеостаза, особенно на фоне интеркуррентных инфекций и состояний повышенного катаболизма.

Клинические признаки классической формы болезни кленового сиропа мочи, как правило, проявляются на первой неделе жизни. Болезнь развивается остро и в начале характеризуется повышенной возбудимостью (резкий крик), отказом от еды, упорной рвотой, мышечным гипертонусом, обезвоживанием, нередко генерализованными судорогами. Возбуждение сменяется вялостью, угнетением центральной нервной системы, сомноленцией, комой; гипертонус мышц чередуется с выраженной гипотонией, появляются парадоксальное дыхание, слабый пульс. При отсутствии коррекции метаболических нарушений заболевание протекает бурно, тяжело и может привести к летальному исходу, основной причиной которого является отёк мозга [3]. Диагностика заболевания и старт терапии на доклиническом этапе в дальнейшем минимизируют риски тяжёлого течения болезни.

Лечение лейциноза пожизненное и заключается в назначении субстратредуцирующей диетотерапии с использованием специализированного продукта лечебного питания без патогенетически значимых незаменимых аминокислот (лейцин, валин, изолейцин), кофакторной, симптоматической и интенсивной, при необходимости, терапии. В некоторых случаях проводится трансплантация печени.

В России в 2023 году стартовала программа расширенного неонатального скрининга, в которую включены 29 наследственных болезней обмена веществ, в том числе и лейциноз [4].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Ребёнок поступил из ГБУЗ Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства» (Люберцы) с основным диагнозом «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённого (P91.6)». Сопутствующие диагнозы, фигурирующие в выписке при переводе в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России: «Болезнь «кленового сиропа» (E71.0). Перивентрикулярные кисты у новорождённого (P91.1). Открытое овальное окно (Q21.1). Другие уточнённые дегенеративные болезни нервной системы (G31.8). Анемия смешанного генеза (P61.8)».

Анамнез жизни. Ребёнок от близкородственного брака: родители — троюродные брат с сестрой (бабушки — родные сёстры). Мать ребёнка в возрасте 33 лет, соматически здорова, на учёте в женской консультации не состояла. Беременность четвёртая, роды четвёртые. Первая беременность — антенатальная гибель (мальчик), вторая и третья беременности закончилась срочными родами (две девочки, здоровы). Течение данной беременности: нарушение маточно-плацентарного кровотока 1Б. Роды самостоятельные на сроке 37 недель, масса тела при рождении 2630 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В родильном доме проведена вакцинация БЦЖ-М. Аудиологический и кардиоскрининг патологии не выявили. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания взят, ребёнок выписан домой на третьи сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Анамнез болезни. После выписки из роддома ребёнок не брал грудь матери, кормился сцеженным материнским молоком, постепенно становился всё более вялым, отказывался от еды. На 10-е сутки жизни был госпитализирован в многопрофильную больницу (Люберцы, Московская область), где состояние расценивалось как тяжёлое за счёт синдрома угнетения центральной нервной системы и гиповолемии. На 11-е сутки по результатам расширенного неонатального скрининга выявлено повышенное содержание лейцина — 727,49 мкмоль/л (референсные значения 81,8–365,1), что дало возможность с высокой вероятностью предположить наследственное нарушение обмена веществ — болезнь «кленового сиропа». По телефону проведена консультация с генетиком из медико-генетической консультации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Ребёнку были отменены энтеральное питание, парентеральная дотация белков и жиров. Получены результаты люмбальной пункции (цитоз 14 кл./мкл: 12 нейтрофилов, 2 лимфоцита, глюкоза 2,62, белок 0,5 г/кг). В этот же день в связи с нарастанием респираторных нарушений, декомпенсированным респираторным ацидозом с метаболическим компонентом, угнетением сознания вплоть до сопорозного состояния пациент был переведён в отделение интенсивной терапии и реанимации на искусственную вентиляцию лёгких.

Диетотерапия начата на 11-е сутки жизни одновременно с инфузионной терапией, при этом использовалась специализированная смесь без лейцина, валина, изолейцина с белковым эквивалентом 40 (предназначена для пациентов с болезнью «кленового сиропа» старше 1 года). Ребёнок вскармливался капельно через орогастральный зонд с помощью инфузомата, периодически отмечались необильные срыгивания (подтекание смеси). На 14-е сутки переведён на смесь отечественного производства «Нутриген 14» — leu-val-ileu (предназначена для пациентов с болезнью «кленового сиропа» с рождения), которую ребёнок переносил значительно лучше: уменьшились явления метеоризма, улучшился характер стула. На фоне проводимых мероприятий отмечалась тенденция к положительной динамике в состоянии пациента.

В возрасте 2 месяцев ребенок переведён в отделение патологии новорождённых детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для дальнейшего наблюдения, коррекции терапии и реабилитации.

При поступлении в отделение состояние ребёнка расценивалось как тяжёлое за счёт основного заболевания (интоксикация аномальными метаболитами). Ребёнок правильного телосложения, пониженного питания. В неврологическом статусе: малоэмоционален, рефлексы орального и спинального автоматизма угнетены, мышечный тонус и двигательная активность снижены, крик средней силы, при осмотре гиперестезия и повышение возбудимости. Кожа со слабым сладковатым запахом (запах кленового сиропа), бледная, суховатая, без сыпи. Язык чистый, влажный, проявлений кандидозной инфекции нет. Сердечно-лёгочная деятельность удовлетворительная. Живот при пальпации мягкий, печень до 1,5 см из-под края рёберной дуги. Моча светлая, диурез адекватный. Стул самостоятельный, кашицеобразный, жёлто-коричневого цвета, без патологических примесей.

Выхаживался в кроватке, нуждался в дополнительной оксигенации через кислородную маску. Целевые показатели сатурации удерживает (96–98%). Отмечается стридорозный компонент при дыхании и крике. Большой родничок 3×3 см выполнен, сагиттальный шов открыт до 0,5 см.

Сосательный и глотательный рефлексы ослаблены, в связи с чем продолжено 8-разовое кормление через оро-/назогастральный зонд капельно за 1 час. В каждое кормление ребёнок получал специализированную смесь и сцеженное материнское молоко, которое впоследствии в связи с его отсутствием и проявлениями дерматита было заменено на гипоаллергенную смесь. Количество общего белка с учётом безопасного его потребления и допустимого потребления лейцина составило 2,1 г/кг в сутки: 1,1 г белка на килограмм массы тела за счёт специализированной смеси без лейцина, валина, изолейцина (Нутриген-14), натуральный белок в количестве 1,0 г/кг за счёт смеси на основе высокогидролизованного молочного белка (Нутрилак пептиди СЦТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование уровня аммония крови, выявлено повышение его концентрации до 148 ммоль/л при норме 40–80. В соответствии с клиническими рекомендациями с дезинтоксикационной целью и для нормализации уровня аммония в крови к пероральной терапии были добавлены бензоат натрия и лактулоза.

Учитывая эпизоды гипонатриемии и повышенный риск развития отёка мозга, проводилась коррекция уровня натрия в крови путём внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: МР-картина симметричного поражения незрелого белого вещества больших полушарий, подкорковой и субтенториальной локализации в виде цитотоксического отёка. Данные изменения характерны для метаболических нарушений, в том числе болезни «кленового сиропа».

Результаты видео-электроэнцефалографического мониторинга. Сон дифференцируется от бодрствования. Перинатальный ЭЭГ-паттерн, характерный для 38-42 недель постконцептуального развития, свидетельствует о задержке созревания. На этом фоне регистрируется региональная эпилептиформная активность в левом центральном отделе с распространением на левый лобный отдел в виде острых потенциалов, комплексов «острая-медленная волна» с индексом представленности <5%. При проведении функциональных проб патологических изменений корковой ритмики не выявлено. Эпилептические приступы или их ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы.

Проведено комплексное обследование, включающее дополнительную биохимическую и молекулярную диагностику. По данным повторного исследования методом тандемной

масс-спектрометрии сухих пятен крови концентрация лейцина/изолейцина составила 1160 мкмоль/л (при норме 55,1–266), валина — 609 мкмоль/л (при норме 44,1–247). Газовая хроматография органических кислот мочи показала повышенный уровень 4-гидроксифенилпировиноградной кислоты (91,3 мМ/М креатинина при норме <16 мМ/М), 2-кето-3-метилвалериановой кислоты (12,2 мМ/М креатинина при норме <2 мМ/М), 2-кетоизокапроновой кислоты (7,9 мМ/М креатинина при норме <2 мМ/М), 2-гидроксиизовалериановой кислоты (26,2 мМ/М креатинина при норме <3 мМ/М), 4-гидроксифенилукусной кислоты (271,4 мМ/М креатинина при норме <80 мМ/М), 3-фенилуксусной кислоты (40,4 мМ/М креатинина при норме <5 мМ/М).

ДНК-ДИАГНОСТИКА

В результате поиска патогенных вариантов в генах наследственных болезней обмена методом высокопроизводительного секвенирования выявлен патогенный нуклеотидный вариант c.653C>T (NM_183050.4, chr6:80171301C>T) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.Pro218Leu в гене *BCKDHB* (OMIM 248611).

ЛЕЧЕНИЕ

В связи с наличием выраженной микроцитарной, гипохромной анемии на фоне инфекционного процесса проведена трансфузия эритроцитарной взвеси.

После процедуры гемотрансфузии на 2-е сутки отмечалось резкое ухудшение состояния кожи в виде распространённых по всему телу эритемы, трещин, эрозивных элементов с обрывками эпидермиса, а также выраженной инфильтрации кожи с трещинами и мацерацией в периоральной области (рис. 1).

Учитывая выраженные кожные проявления, положительные маркеры воспаления, ребёнку проведена коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии согласно чувствительности высеваемой флоры.



Рис. 1. Состояние кожи ребёнка после гемотрансфузии.

Ухудшение клинической картины сопровождалось развитием трёхростковой цитопении (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), повышением маркеров воспаления (С-реактивный белок и прокальцитонин); отмечался высокий показатель ферритина. Состояния ребёнка расценено как проявление вторичного иммунодефицита с развитием вторичного гемофагоцитарого синдрома, в связи с чем с иммуномодулирующей целью пациенту были назначены внутривенно иммуноглобулин человека нормальный (Human normal immunoglobuline) в суммарной дозе 1,71 г/кг и дексаметазон в дозе 10 мг/м^2. Параллельно проводилась наружная терапия эмолентами.

На фоне лечения состояние пациента улучшилось: снизились маркеры воспаления, купирован кожный процесс, ребёнок стал прибавлять в весе по 10–15 г в сутки. В стабильном состоянии ребёнок выписан домой с подробными рекомендациями по диетотерапии и продолжению лечения (рис. 2).

При проведении амбулаторного контроля клинического анализа крови у ребёнка в возрасте 6 месяцев выявлен рецидив анемии, в связи с чем он был госпитализирован для проведения гемотрансфузии. Учитывая анамнез, процедура была проведена с использованием отмытых эритроцитов. Негативных реакций на гемотрансфузию, в том числе побочных кожных проявлений не отмечено. После стабилизации состояния ребёнок выписан домой под наблюдение специалистов по месту жительства.

ПРОГНОЗ

Прогноз для дальнейшего психомоторного развития пациента зависит от сроков начала и адекватности проводимого лечения, что обусловлено тяжестью ферментативного дефекта и формой заболевания. Пациенты с лейцинозом, особенно с неонатальными формами, угрожаемы по развитию метаболических кризов, которые при отсутствии адекватной интенсивной терапии могут привести к отёку головного мозга и глубокому поражению центральной нервной системы.

При ранней диагностике, своевременно начатом лечении и систематическом метаболическом контроле прогноз заболевания для жизни относительно благоприятный.

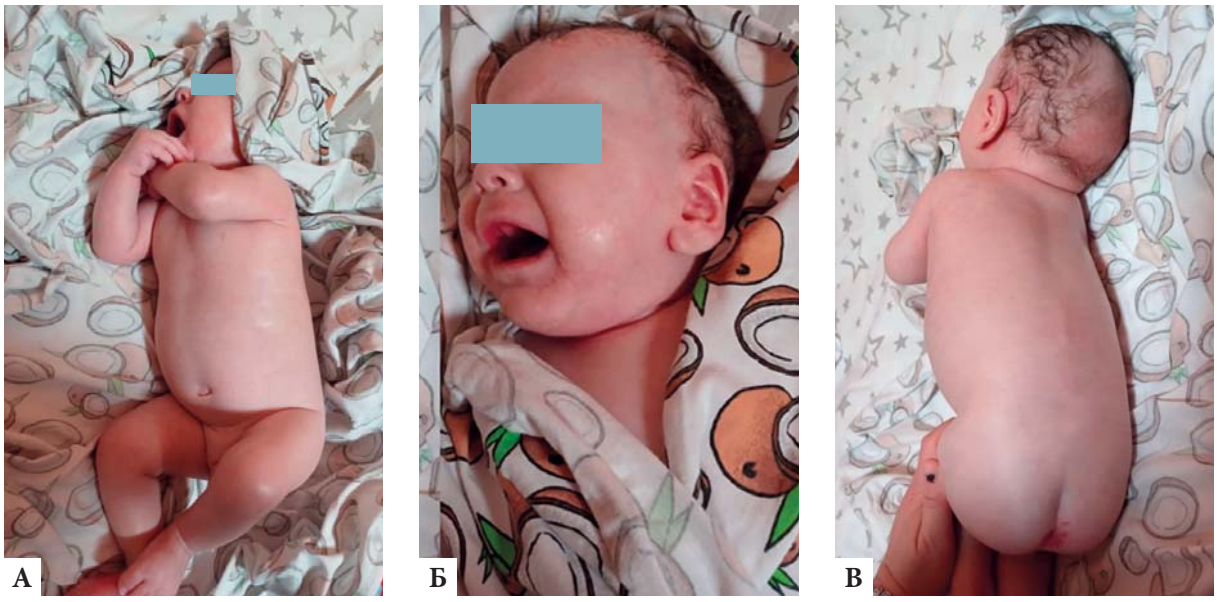


Рис. 2. Состояние кожи ребёнка после лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгосрочное лечение болезни «кленового сиропа» включает пожизненное ограничение белка в рационе питания, обеспечение адекватного количества энергии, что достигается за счёт использования специализированной смеси на основе L-кристаллических аминокислот без патогенетически значимых аминокислот с разветвлённой цепью (BCAA) — лейцина, изолейцина, валина [2, 3].

Несмотря на общность клинических проявлений этого наследственного нарушения метаболизма, у ряда пациентов лейциноз протекает со своими особенностями. Так, в 2021 году описан редкий случай нефротического синдрома у 22-месячной филиппинской девочки с лейцинозом. О сочетании этих двух состояний ранее не сообщалось — оно является крайне редким [5], однако поражение почек описано при других врождённых ошибках метаболизма, требующих ограничения пищевого натурального белка, в частности при тирозинемии, тип I (гепаторенальная тирозинемия), которая нередко сопровождается поражением почек [6]; течение метилмалоновой и пропионовой ацидурий (ацидемии) также характеризуется развитием хронической почечной недостаточности [7].

У пациентов с лейцинозом описываются случаи ятрогенного энтеропатического акродерматита, обусловленного жёсткими ограничениями натурального белка, дефицитом незаменимых аминокислот, недостаточной дотацией витаминов и микроэлементов, в частности цинка [8]. Возможно также сочетание наследственного нарушения обмена аминокислот/органических кислот и наследственного нарушения обмена транспорта цинка.

В представленном нами клиническом случае продемонстрирована неонатальная форма заболевания, которая характеризовалась тяжёлым течением с выраженной анемией, вторичным гемофагоцитарным синдромом на фоне инфекционного процесса (пневмония, инфекция мочевых путей) и острой гиперергической реакцией на переливание препаратов крови. Клиническая картина поражения кожи была сходна с таковыми при врождённом ихтиозе и синдроме Лайелла. Такое течение необычно для пациентов с болезнью «кленового сиропа» и требует мультидисциплинарного подхода. Кроме того, у пациента с самого начала обращал на себя внимание отягощённый анамнез: близкородственный брак, антенатальная гибель сибса, а также задержка внутриутробного развития. Эти факторы должны повышать настороженность врача в плане риска наследственной патологии и особенностей её течения, и ещё раз подчёркивают важность правильного и тщательного сбора анамнеза. Следует отметить, что в диетотерапии пациента с момента установления диагноза использовались и продолжают применяться специализированные продукты лечебного питания отечественного производства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширенный неонатальный скрининг значительно облегчает раннюю диагностику лейциноза, однако неонатальные формы, несмотря на своевременно начатое лечение, могут сопровождаться сопутствующими заболеваниями, осложняющими течение болезни, что требует быстрой коррекции терапии, систематического мониторинга показателей гомеостаза, маркеров функции печени и почек, аминокислотного профиля крови и органических кислот мочи. Особенно важно проводить такой контроль у пациентов раннего возраста,

так как они наиболее подвержены декомпенсации метаболических процессов. Очень важно своевременно проводить коррекцию диетического лечения и контролировать нутритивный статус ребёнка. Мультидисциплинарный подход и следование клиническим рекомендациям по ведению пациентов с болезнью «кленового сиропа» позволит обеспечить благоприятный прогноз для их жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Defendi GL, Windle ML, Starr LJ. *Maple syrup urine disease* [updated: Feb 28, 2023]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/946234-overview
2. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FP, et al. Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017;10:57–66. doi: 10.2147/TACG.S125962
3. *Болезнь «кленового сиропа»*. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, и др., 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/385_3
4. Приказ Минздрава России от 21 апреля 2022 г. N 274н *«Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»*. Режим доступа: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=427671
5. Ebner Maceda BG, Abadingo ME, Magbanua-Calalo CJ, et al. Maple syrup urine disease associated with nephrotic syndrome in a Filipino child. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e242689. doi: 10.1136/bcr-2021-242689
6. *Наследственная тирозинемия 1-го типа.* Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/409_3
7. *Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (Метилмалоновая ацидемия/ацидурия).* Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/387_3
8. Puzenat E, Durbise E, Fromentin C, et al. Iatrogenic acrodermatitis enteropathica-like syndrome in leucinosis. *Case Rep Ann Dermatol Venereol.* 2004;131(8-9):801–804. doi: 10.1016/s0151-9638(04)93764-7

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕМБРАНЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У РЕБЁНКА 10 ЛЕТ С СИНДРОМОМ ДАУНА

А.Б. Алхасов, Е.И. Комина, С.А. Ратников, М.В. Фисенко, А.О. Шмыкова, Н.В. Шубин, М.М. Лохматов

ОБОСНОВАНИЕ

Врождённая кишечная непроходимость — один из самых частых пороков развития, требующих оказания экстренной помощи [1]. Частота рождения детей с пороками развития желудочно-кишечного тракта составляет 1:6000 новорождённых. Дуоденальная непроходимость встречается в 2 раза чаще, чем атрезия пищевода и диафрагмальная грыжа, и в 3 раза чаще болезни Гиршпрунга [2]. У пациентов с мембранами двенадцатиперстной кишки симптомы могут появляться в позднем младенчестве, иногда даже в зрелом возрасте. Причиной более позднего проявления симптомов является постепенное возникновение атонии и неэффективной перистальтики в расширенном проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки [3]. Характерный симптом двойного пузыря (double-bubble) на обзорной рентгенографии обычно выявляется у новорождённых. Для постановки диагноза более взрослым детям необходимо проводить рентгенконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта [4]. По данным литературы описано достаточно большое количество наблюдений поздней диагностики частичной дуоденальной непроходимости (старше 1 месяца), однако редко описываются случаи пациентов старше 4 лет [5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Ребёнок С., госпитализирован в хирургическое торакальное отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 10 лет.

Анамнез жизни. Ребёнок от четвёртой беременности, третьих родов на 36-й неделе гестации. После рождения диагностирован синдром Дауна.

Анамнез болезни. Со слов мамы, вздутие живота, отрыжка, застойные рвоты, склонность к запорам и отставание массо-ростовых показателей отмечались с раннего возраста. Неоднократно обследовался по месту жительства, после чего наблюдался у гастроэнтеролога. Проводилась смена смеси для энтерального кормления, назначались разнообразные диеты, а также курсы медикаментозной терапии. На этом фоне значимого положительного эффекта родители не наблюдали.

В возрасте 10 лет появилась рвота, при этом в рвоте отмечались фрагменты мандарина, съеденного месяц назад. Далее появился полный отказ от еды и питья. Госпитализирован в стационар по месту жительства. При рентгенографии выявлено инородное тело (батарейка) в проекции желудка, выполнено эндоскопическое удаление инородного тела.

Через месяц ребёнку проведено рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта, при котором отмечалось выраженное замедление эвакуации контраста из желудка. Для дальнейшего обследования и лечения ребёнок направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении. При осмотре обращали на себя внимание недостаточность питания, слабо выраженная подкожно-жировая клетчатка, а также вздутие живота, преимущественно в верхних отделах. На момент госпитализации в возрасте 10 лет масса тела ребёнка составляла 21 кг (1-й центильный коридор).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основной диагноз: «Мембрана двенадцатиперстной кишки. Хроническая дуоденальная непроходимость. Нарушение эвакуации из желудка. Состояние после удаления инородного тела из желудка».

Сопутствующий диагноз: «Синдром Дауна. Задержка физического развития. Недостаточность питания. Низкорослость смешанного генеза. Гипотиреоз. Расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие, анизометропия».

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении ребёнку проведено комплексное обследование. Первым этапом выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, на котором обращало на себя внимание расширение проксимальных отделов двенадцатиперстной кишки, а также умеренное расширение вне- и внутрипечёночных желчных протоков. Далее проведено рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта: желудок увеличен в размере, луковица двенадцатиперстной кишки резко расширена (до 6–7 см); через 6 часов от начала исследования большой объём бариевой взвеси в желудке и расширенной луковице двенадцатиперстной кишки прежний, что свидетельствует о выраженной задержке эвакуации из желудка (рис. 1). При выполнении обзорной рентгенографии брюшной полости отмечались два газовых пузыря — в желудке и, предположительно, в луковице двенадцатиперстной кишки.

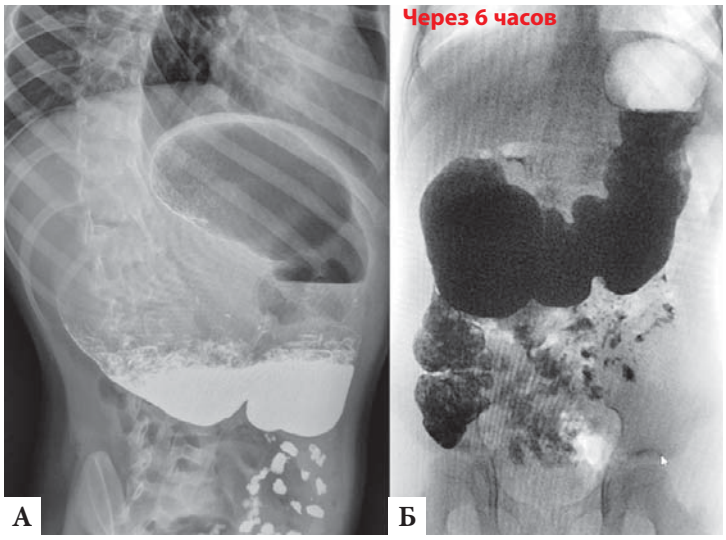


Рис. 1. Рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта: значительное расширение просвета луковицы двенадцатиперстной кишки (А); задержка эвакуации контрастного вещества из желудка (Б).

Завершающим этапом проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия. На момент осмотра в желудке много застойного содержимого с остатками пищи. В нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки на уровне большого дуоденального сосочка определя-

ется непроходимое для эндоскопа диаметром 9,3 мм сужение просвета за счёт мембраны двенадцатиперстной кишки. Исследование продолжено эндоскопом диаметром 5,9 мм, для которого зона сужения проходима с затруднением и ощущением плотноэластичного сопротивления (протяжённость сужения визуально около 0,5 см); проксимальнее зоны стеноза просвет двенадцатиперстной кишки расширен (рис. 2).

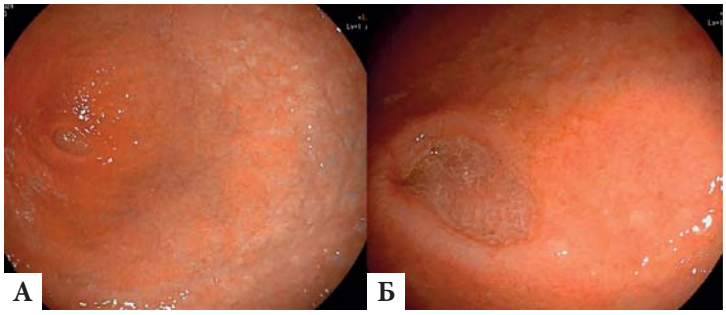


Рис. 2. Фиброэзофагогастродуоденоскопия: расширенный просвет луковицы двенадцатиперстной кишки (А); визуализируется мембрана двенадцатиперстной кишки с точечным просветом (Б).

Таким образом, по данным проведённых исследований у ребёнка диагностирована частичная дуоденальная непроходимость за счёт мембраны двенадцатиперстной кишки. Принято решение об оперативном лечении.

ЛЕЧЕНИЕ

Ребёнку выполнены лапаротомия, вскрытие просвета двенадцатиперстной кишки и иссечение мембраны. Целостность двенадцатиперстной кишки восстановлена узловыми швами (рис. 3).

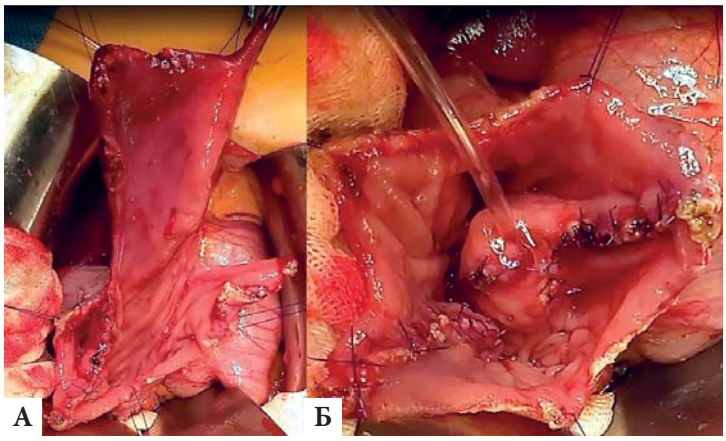


Рис. 3. Интраоперационное фото: вид мобилизованной мембраны двенадцатиперстной кишки (А); вид двенадцатиперстной кишки после иссечения мембраны, зонд установлен в просвете фатерова соска (Б).

Послеоперационный период протекал гладко. В течение суток ребёнок находился в отделении реанимации, затем переведён в хирургическое торакальное отделение, начата постепенная активизация. На 4-е послеоперационные сутки ребёнка начали выпаивать, на 5-е послеоперационные сутки — кормить через рот с постепенным расширением диеты. Кормление полностью усваивал, рвоты мама не отмечала. Отмечалось уменьшение живота в объёме. На контрольных УЗИ отмечалось постепенное уменьшение просвета двенадцатиперстной кишки, а также нормализация размеров желчных протоков. На 9-е послеоперационные сутки ребёнок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Межгоспитальный период протекал гладко. Со слов мамы, полностью купированы все жалобы, рвоты и отрыжки не было. Отмечена выраженная положительная динамика

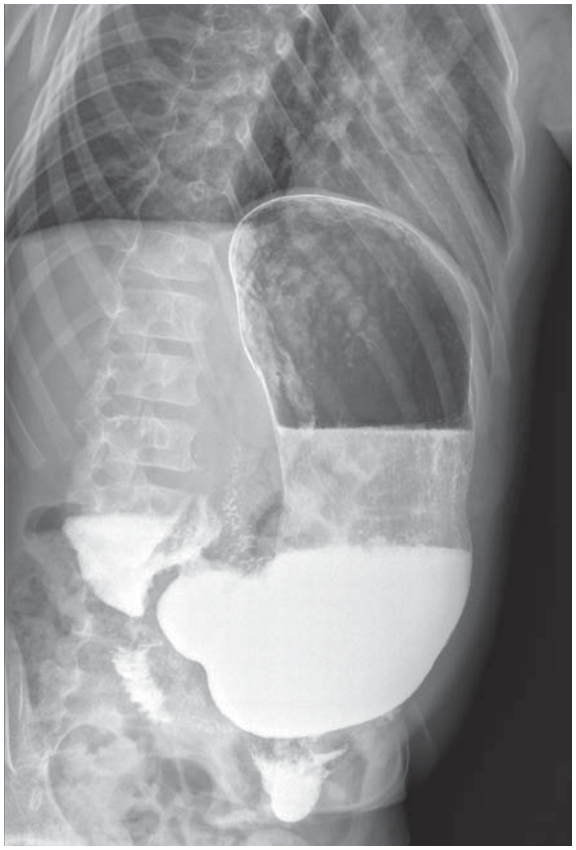


Рис. 4. Рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта: сокращение размеров луковицы двенадцатиперстной кишки.

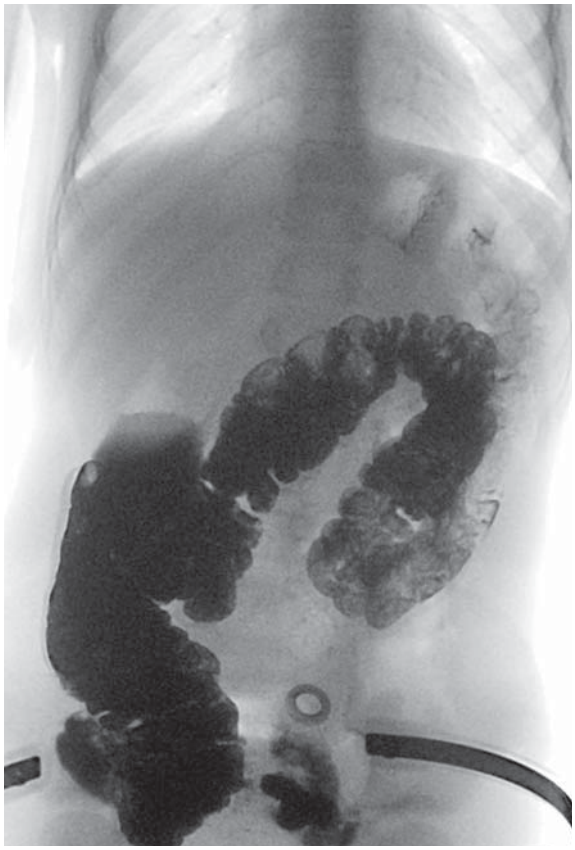


Рис. 5. Рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта: через 3 часа контраст в желудке и двенадцатиперстной кишке не определяется.

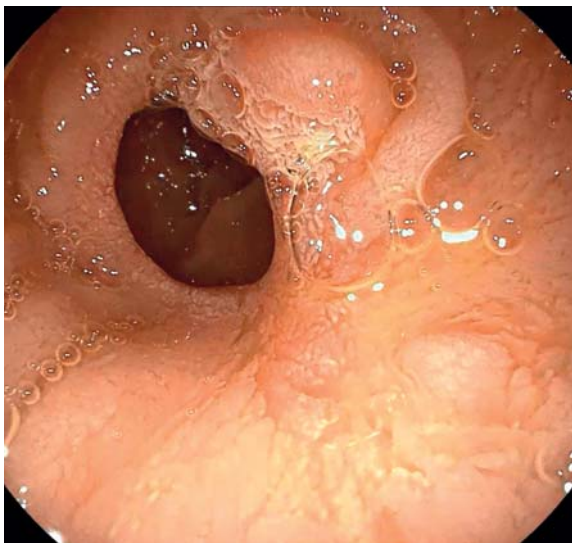


Рис. 6. Фиброэзофагогастродуоденоскопия: зона иссечения мембраны двенадцатиперстной кишки свободно проходима для эндоскопа 9,3 мм.

в состоянии ребёнка. За 6 месяцев мальчик набрал 5 кг и вырос на 4 см. Отмечается улучшение аппетита.

Проведено контрольное обследование: по данным УЗИ просвет луковицы двенадцатиперстной кишки не расширен, желчевыводящие протоки не расширены; на рентгеноконтрастном исследовании отмечается сокращение размеров луковицы двенадцатиперстной кишки (рис. 4). Через 3 часа от начала исследования контраст в желудке не определяется, что говорит о нормализации его эвакуаторной функции (рис. 5). При выполнении фиброэзофагогастродуоденоскопии содержимого в желудке нет, определяется небольшая деформация нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки на уровне большого дуоденального сосочка, свободно проходимая для эндоскопа диаметром 9,3 мм (рис. 6).

Таким образом, проведённое хирургическое лечение позволило достичь хорошего результата и вернуть ребёнка к полноценной жизни.

ПРОГНОЗ

Прогноз для дальнейшей жизни пациента благоприятный. При успешном хирургическом лечении данной патологии у пациента возможна полная социальная адаптация, нет необходимости в соблюдении диет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дуоденальная непроходимость независимо от её этиологии (атрезия, стеноз или мембрана) более чем в 80% случаев локализуется в ампулярной части, что связано с эмбриологией двенадцатиперстной кишки [5]. Мембрана двенадцатиперстной кишки обычно диагностируется позже, чем атрезия двенадцатиперстной кишки, отмечено также, что данные пациенты чаще имеют сопутствующие аномалии (75% против 50%), среди них отмечается синдром Дауна, пороки сердца и крупных сосудов, гипоспадия, кольцевидная поджелудочная железа и др. [6]. При позднем обращении пациентов в стационар жалобы зачастую становятся нехарактерными и неопределёнными, что может привести к неправильной их интерпретации [5]. Обзорная рентгенография органов брюшной полости не позволяет достоверно установить диагноз частичной дуоденальной непроходимости. Для уточнения диагноза необходимо проведение рентгеноконтрастного исследования и фиброэзофагогастродуоденоскопии [7].

Во время хирургического лечения необходимо точно определить местоположение мембраны: её локализацию можно предположить по месту перехода расширенной кишки в нормальную. Для уточнения локализации можно использовать также интраоперационную дуоденоскопию. Для устранения мембраны возможно её частичное иссечение или наложение дуоденодуоденоанастомоза. Необходимо визуализировать фатеров сосок во избежание его повреждения. После его визуализации часть мембраны можно аккуратно иссечь, сохранив сегмент, содержащий терминальный отдел общего желчного протока [8]. Именно риск повреждения общего желчного протока, а также вирсунгова протока в месте их впадения делает данную операцию особенно прецизионной. В некоторых статьях описывают преимущества кормления через зонд, заведённый за зону анастомоза: по нашему мнению, данная технология не является обязательной [9]. Возможно также использование эндоскопических внутрипросветных технологий для иссечения мембраны, однако большинство хирургов считают, что дуоденотомия предпочтительнее для снижения потенциального риска непреднамеренного повреждения протока поджелудочной железы или желчных протоков.

В настоящее время отмечается повышение выживаемости детей, прооперированных по поводу пороков развития двенадцатиперстной кишки: по данным литературы, летальность составляет 5–10% и наиболее часто связана с сопутствующими пороками сердечно-сосудистой системы [10]. В нашем отделении за прошедшие 5 лет прооперировано 5 детей с мембранами двенадцатиперстной кишки в возрасте от 1 года до 12 лет. У всех пациентов получен отличный результат хирургического лечения.

В заключение хочется акцентировать внимание на том, что диагноз мембраны двенадцатиперстной кишки, по данным литературы, может быть пропущен детскими хирургами

даже во время проведения хирургических вмешательств по поводу другой патологии желудочно-кишечного тракта [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленного клинического случая можно сделать вывод, что хроническая дуоденальная непроходимость, обусловленная мембраной двенадцатиперстной кишки, имеет неспецифическую картину, которая обусловила трудности с верификацией диагноза у данного пациента.

Своевременно выполненное хирургическое лечение позволяет полностью восстановить проходимость желудочно-кишечного тракта, вернуть ребёнка к полноценной жизни и достичь его полной социальной адаптации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грона В.Н., Журило И.П., Перунский В.П., Лепихов П.А. Нарушения фиксации и ротации кишечника у новорожденных. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия.* 2007;6(3):29–33.
2. Саввина В.А., Варфаломеев А.Р., Охлопков М.Е., Николаев В.Н. Врожденная кишечная непроходимость: выбор хирургической тактики и техника кишечного шва. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2012(4):1–4.
3. Sarin YK, Sharma A, Sinha S, Deshpande VP. Duodenal webs: An experience with 18 patients. *J Neonatal Surg.* 2012;1(2):20.
4. Applebaum H, Lee SL, Puapong DP. Duodenal atresia and stenosis. In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Coran AG, Fonkalsurd EW, editors. *Pediatric Surgery.* 6th ed. Vol. II. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. P. 1260–1268.
5. Mikaelsson C, Arnbjörnsson E, Kullendorff CM. Membranous duodenal stenosis. *Acta Pædiatrica.* 1997;86(9):953–955. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb15177.x
6. Waever E, Nielsen OH, Arnbjornsson E, Kullendorff CM. Operativemanagement of duodenal atresia. *Pediatr Surg Int.* 1995;10:322–324.
7. Okamatsu T, Arai K, Yatsuzuka M, et al. Endoscopic membranect-omy for congenital duodenal stenosis in an infant. *J Pediatr Surg.* 1989;24(4):367–368. doi: 10.1016/s0022-3468(89)80271-4
8. Brown RA, Millar AJ, Linegar A, et al. Fenestratedduodenal membranes: An analysis of symptoms, signs, diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg.* 1994;29(3):429–432. doi: 10.1016/0022-3468(94)90585-1
9. Hall NJ, Drewett M, Wheeler RA, et al. Trans-anastomotic tubes reduce the need for central venous access and parenteral nutrition in infants with congenital duodenal obstruction. *Pediatr Surg Int.* 2011;27:851–855. doi: 10.1007/s00383-011-2896-2
10. Sweed Y, Yulevich A. Duodenal obstruction. In book: *Pediatric Surgery*. 2020. P. 875–895. doi: 10.1007/978-3-662-43588-5_63

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ РЕБЁНКА С ХИМИЧЕСКИМ ОЖОГОМ ГЛОТКИ, ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА: ОПИСАНИЕ ЭТАПНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.Б. Алхасов, С.А. Ратников, Е.И. Комина, Н.В. Шубин, М.В. Фисенко, А.О. Шмыкова

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы значительно изменилась этиология химических ожогов пищевода в связи с увеличением количества химических препаратов бытового предназначения, которые могут вызывать ожоги пищеварительного тракта, желудка и других органов [1]. Частота не корригируемых консервативными методами лечения рубцовых стенозов после химических ожогов пищевода колеблется, по данным авторов, от 3 до 20% [2, 3]. В таких случаях единственным радикальным методом хирургического лечения остаётся реконструктивно-пластическая операция на пищеводе с использованием различных отделов тонкой, толстой кишки, желудка [4]. Различные способы бужирования как методы лечения формирующего стеноза после химического ожога пищевода дают хорошие и удовлетворительные результаты только у 78% пациентов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Ребёнок Л., 7 лет, в сентябре 2021 года поступил в хирургическое торакальное отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на явления дисфагии, носительство трахеостомы, гастростомы.

Анамнез болезни. 24.08.2021 ребёнок получил химический ожог пищевода щёлочью. Госпитализирован в стационар по месту жительства. 25.08.2021 переведён в ГУЗ «Липецкая городская клиническая больница». По тяжести состояния на фоне прогрессирования явлений дыхательной недостаточности смешанного генеза проведена прямая ларингоскопия, по результатам которой обнаружены выраженный отёк языка, миндалин, входа в ротоглотку; выраженный отёк надгортанника; вся слизистая полости рта и ротоглотки, входа в трахею покрыты толстым слоем фибрина, контактно кровоточат. Ребёнок переведён на искусственную вентиляцию лёгких. 26.08.2021 выполнены трахеостомия, гастростомия. 29.08.2021 переведён на самостоятельное дыхание. Эзофагогастродуоденоскопия от 30.08.2021: тотальный химический ожог глотки, пищевода, желудка. Состояние ребёнка стабилизировано. Рентгенконтрастное исследование пищевода от 07.09.2021: затёков за контуры пищевода не выявлено. Начато кормление через рот.

При поступлении. Состояние тяжёлое, стабильное. В сознании, контактный, ориентирован. На момент осмотра не лихорадит. Кожные покровы чистые, умеренной влажности, физиологической окраски. Слизистая глотки гиперемирована, определяется налёт фибрина.

Оксигенация устойчивая, в дотации кислорода не нуждается. Дыхание через трахеостому свободное, санируется большое количество мокроты. Аускультативно дыхание жёсткое, проводится во все отделы, хрипы проводные по всем полям. Живот симметричный, не вздут, доступен пальпации во всех отделах, безболезненный, перитонеальных симптомов нет. Гастростома герметична, место стояния без воспаления. Стул самостоятельный, оформленный.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Химический ожог глотки и пищевода. Стеноз пищевода. Носитель гастростомы. Химический ожог дыхательных путей. Носитель трахеостомы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным рентгенологического исследования с контрастным веществом выявлен протяжённый стеноз пищевода (рис. 1), на отсроченных снимках — отсутствие эвакуации контраста из желудка (рис. 2); по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии — протяжённый стеноз пищевода, контактная кровоточивость слизистой, наложения фибрина; слизистая оболочка желудка с геморрагическими высыпаниями; отмечаются рубцовые изменения привратника, сужен, деформирован.

ДИАГНОЗ

На основании проведённого исследования выставлен диагноз: «Тотальный химический ожог пищевода, желудка, стеноз пищевода. Стеноз и рубцовая деформация привратника».

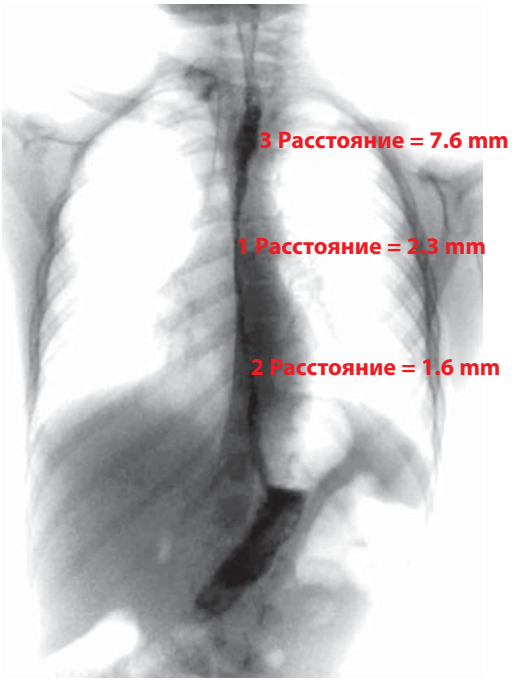


Рис. 1. Рентгеноконтрастное исследование: протяжённый стеноз пищевода.

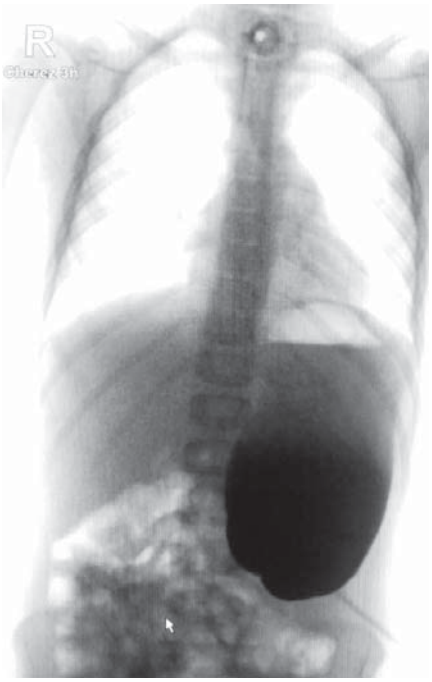


Рис. 2. Рентгеноконтрастное исследование: отсутствие эвакуации из желудка.

ЛЕЧЕНИЕ

Первым этапом выполнено оперативное лечение в объёме резекции пилорического отдела желудка, наложения гастродуоденоанастомоза, реконструкции гастростомы, бужирования пищевода по струне-проводнику. Вскрыт пилорический отдел желудка: видно, как его стенки рубцово изменены; просвет пилорического канала точечный, не более 3,0–4,0 мм (рис. 3). Выполнены иссечение рубцовой ткани, циркулярная резекция пилорического отдела желудка (рис. 4). Сформирован гастродуоденоанастомоз по типу «конец в конец» (рис. 5).

В послеоперационном периоде постепенно начато кормление, в том числе через рот, усваивает. В стабильном состоянии выписан домой. В межгоспитальный период отмечались периодические попёрхивания, слюнотечение.

Госпитализирован повторно для дальнейшего лечения через 3 месяца. На фиброларингоскопии рубцовые изменения надгортанника и стеноз гортаноглотки (рис. 6); сохраняется

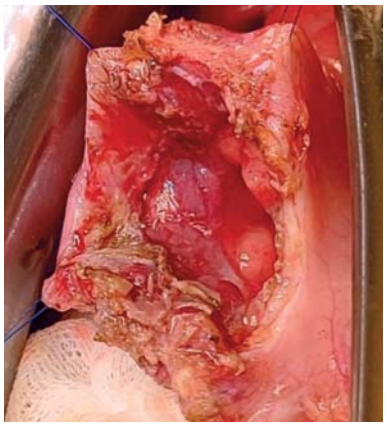


Рис. 3. Пилорический отдел желудка рубцово изменён. Просвет пилорического канала точечный, не более 3,0–4,0 мм.

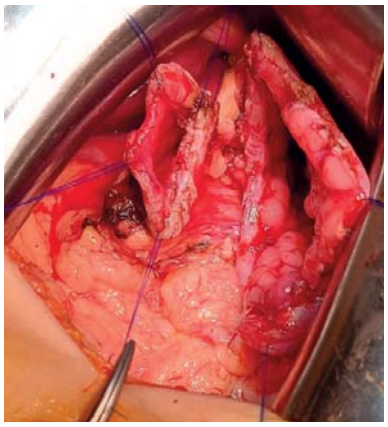


Рис. 4. Выполнена циркулярная резекция пилорического отдела желудка.

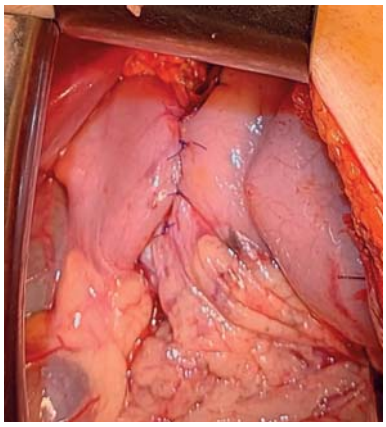
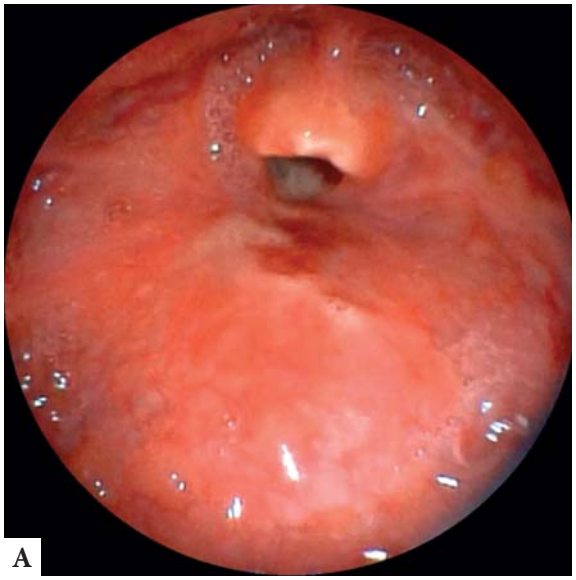
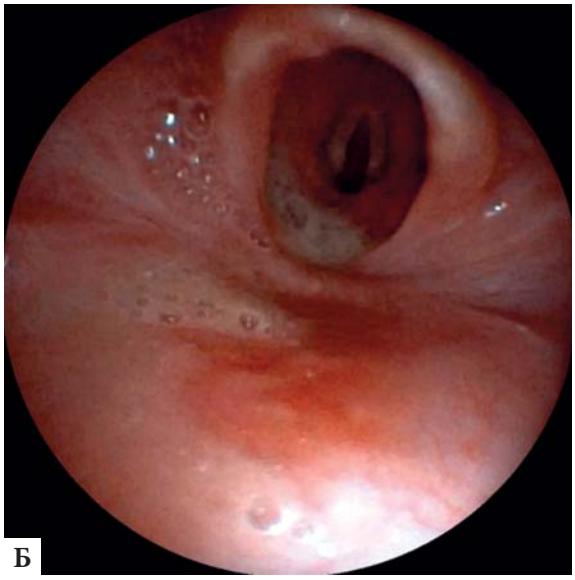


Рис. 5. Сформирован гастродуоденоанастомоз по типу «конец в конец».



А



Б

Рис. 6. Фиброларингоскопия: рубцовые изменения надгортанника (А) и стеноз гортаноглотки (Б).

парез голосовых складок: складки неподвижны, находятся в положении сведения (рис. 7), гранулёма над трахеостомической трубкой.

На фиброэзофагогастродуоденоскопии сохраняется стеноз пищевода (рис. 8), гастродуоденоанастомоз состоятелен, диаметр более 1 см (рис. 9).

По данным рентгенологического исследования с контрастным веществом, эвакуация из желудка своевременная (рис. 10).

Вторым этапом выполнена пластика пищевода толстой кишкой с экстирпацией пищевода. На фото видим подробно ход операции: резекция шейного отдела пищевода (рис. 11); мобилизация толстой кишки на сосудистой ножке (рис. 12), вскрыт просвет гортани (рис. 13), предстоит формирование фарингоколоанастомоза, а затем кологастроанастомоза с антирефлюксным механизмом (рис. 14).

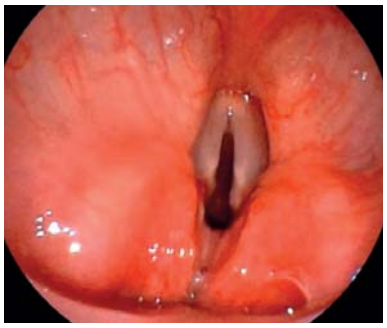


Рис. 7. Фиброларингоскопия: парез голосовых складок: складки неподвижны, находятся в положении сведения.



Рис. 8. Фиброэзофагогастродуоденоскопия: сохраняется стеноз пищевода.

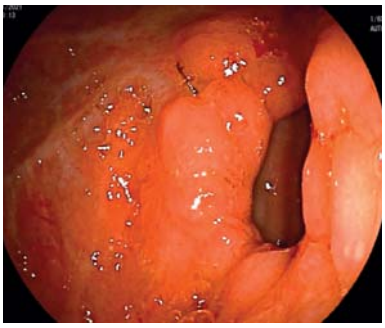


Рис. 9. Гастродуоденоанастомоз состоятелен, диаметр более 1 см.

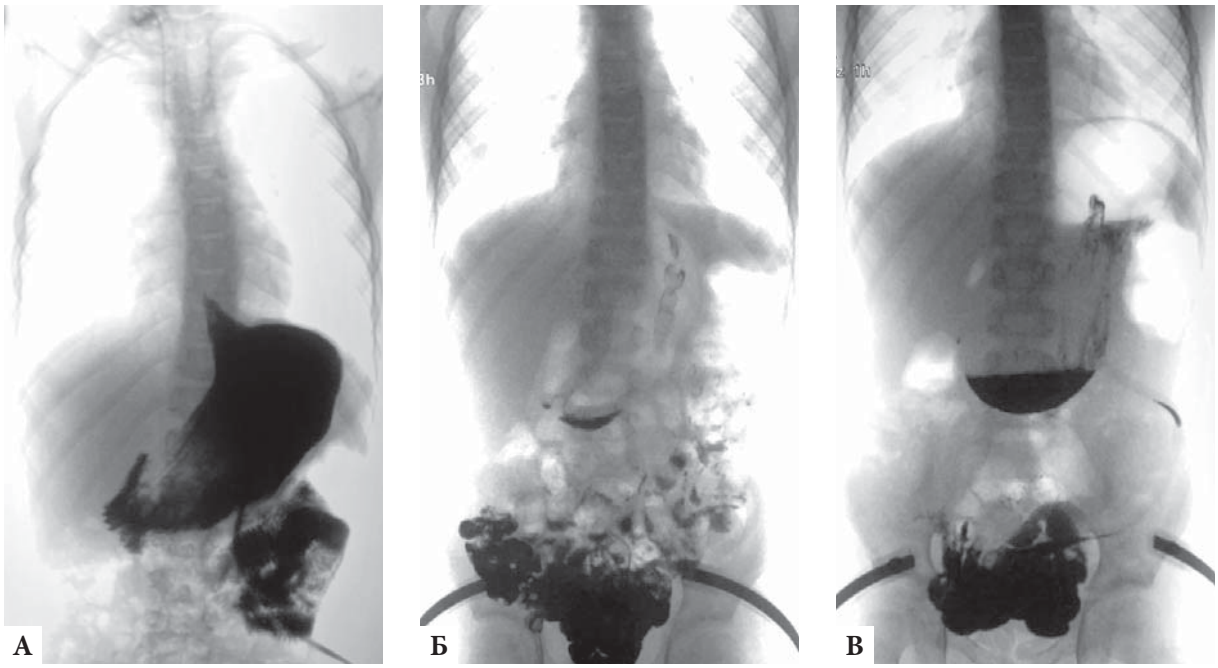


Рис. 10. Рентгенологическое исследование с контрастным веществом: эвакуация из желудка своевременная.

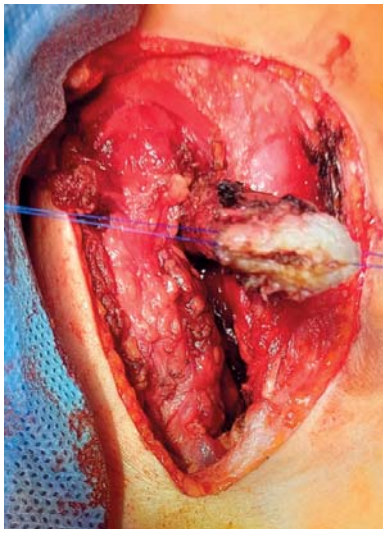


Рис. 11. Резекция шейного отдела пищевода до глотки.



Рис. 12. Мобилизация толстой кишки на сосудистой ножке.

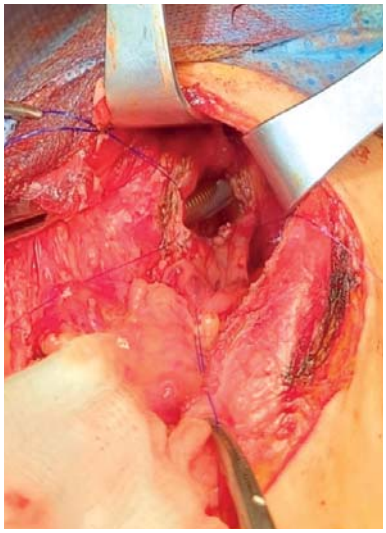


Рис. 13. Вскрыт просвет гортани: формирование фарингоколоанастомоза.

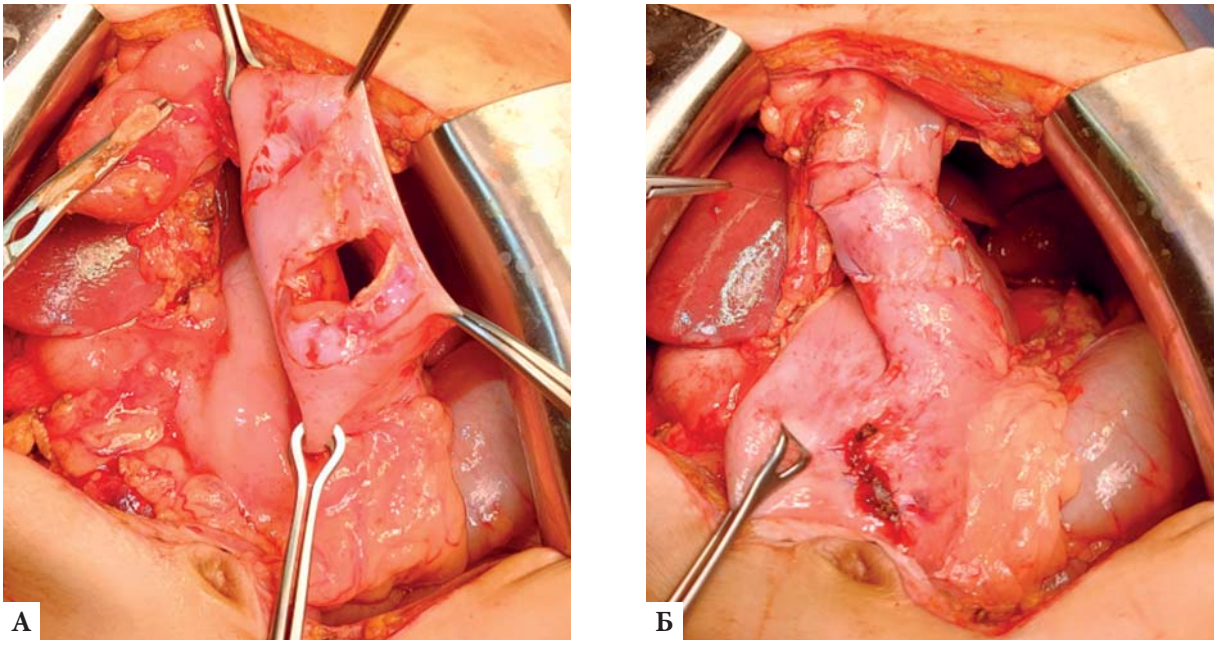


Рис. 14. Формирование антирефлюксного кологастроанастомоза.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Послеоперационный период протекал гладко. На 13-е послеоперационные сутки начато кормление через рот: усваивает, дисфагии нет.

При контрольных исследованиях через 3 месяца отмечен хороший результат: трансплантат свободно проходим (рис. 15). По данным бронхоскопии определяются умеренные рубцовые изменения гортаноглотки, над трахеостомической трубкой — гранулёма, перекрывающая просвет на 85–90% (рис. 16).

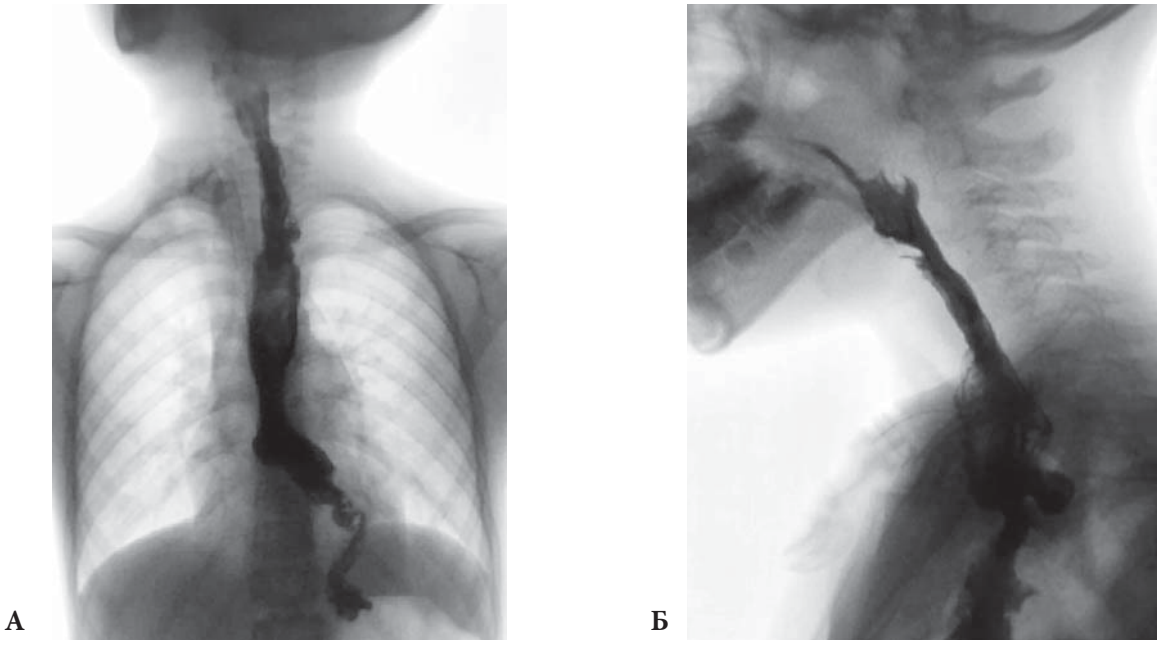


Рис. 15. Контрольное рентгеноконтрастное исследование через 3 месяца: трансплантат свободно проходим.



Рис. 16. Трахеоскопия: гранулёма над трахеостомической трубкой практически полностью перекрывает просвет.

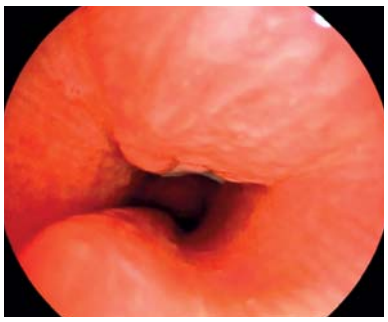


Рис. 17. Трахеоскопия: через 3 месяца после лазерной вапоризации гранулёмы (просвет восстановлен).



Рис. 18. Ларингоскопия: рубцы в гортаноглотке иссечены.

Третьим этапом выполнена лазерная вапоризация гранулёмы. Просвет трахеи и гортани восстановлены (рис. 17, 18). Ребёнок деканюлирован. Признаков дыхательной недостаточности нет.

ПРОГНОЗ

В отдалённом периоде приём пищи, физическое развитие и качество жизни пациентов существенно не страдает. Ближайшие и отдалённые результаты реконструктивно-пластических операций на пищеводе признаны у большинства детей удовлетворительными. Качество жизни у данной группы пациентов улучшается — появляется возможность полноценного питания, однако существует риск послеоперационных осложнений, которые могут возникнуть в различные сроки после эзофагопластики.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние десятилетия улучшение качества жизни детей после выполнения пластики пищевода стало основной целью реконструктивной хирургии пищевода [1]. На сегодняшний день наиболее оптимальным способом воссоздания пищевода при невозможности сохранения нативного пищевода является пластика пищевода толстой кишкой [5]. Преимуществами колоэзофагопластики являются надёжная сосудистая ножка, достаточная длина трансплантата, трансплантат может использоваться как в изо-, так и в антиперистальтическом направлении, и, что самое важное, при данном виде пластики пищевода наблюдается наименьшее число осложнений [6]. Показанием к кологастроэзофагопластике является неэффективность консервативного лечения и некорригируемый рубцовый стеноз пищевода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При химических ожогах пищевода, желудка, гортаноглотки требуется выполнение этапных реконструктивно пластических вмешательств, что демонстрирует наше клиническое наблюдение. Колоэзофагопластика является оптимальным хирургическим методом лечения при протяжённых стенозах пищевода, позволяя вернуть ребёнка к полноценной жизни и социальной адаптации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С.М., и др. Пластика пищевода желудком или колоэзофагопластика у детей? Сравнительный анализ результатов лечения. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2018;8(4):22–32. doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-4-22-32 EDN: GBVHEV
2. Ahmad SA. Esophageal replacement using the colon: Is it a good choice? *J Pediatr Surg.* 1996;31(8):1026–1032.
3. Spitz L, Kiely E, Pierro A. Gastric transposition in children: A 21-year experience. *J Pediatr Surg.* 2004;3(39):276–281.
4. Кусаинов А.З., Турсунов К.Т., Мырзахмет С.А., Куниязов Ж.К. Загрудинная колоэзофагопластика у детей с некорригируемым рубцовым стенозом после химических ожогов пищевода. *Наука и здравоохранение.* 2023;25(6):97–102. doi: 10.34689/SH.2023.25.6.011
5. Алхасов А.Б. Пластика пищевода толстой кишкой у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2022;12(S):13. EDN: KIOFBR
6. Sharma S, Gupta DK. Surgical techniques for esophageal replacement in children. *Pediatr Surg Int.* 2017;33:527–550. doi: 10.1007/s00383-016-4048-1

ИЗОЛИРОВАННЫЙ ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫЙ СВИЩ КАК ПРИЧИНА АЭРОФАГИИ У РЕБЁНКА 5 ЛЕТ

А.Б. Алхасов, С.А. Ратников, Н.В. Шубин, А.И. Комина, А.О. Шмыкова, М.В. Фисенко

ОБОСНОВАНИЕ

Трахеопищеводный свищ — врождённый порок развития, который характеризуется аномальным сообщением между трахеей и пищеводом.

Врождённый трахеопищеводный свищ диагностируется главным образом у детей с атрезией пищевода, частота встречаемости — 1 случай на 3000 новорождённых и не более 3–5% всех аномалий пищевода. Новорождённые с атрезией пищевода не способны глотать слюну и молоко матери, при наличии сопутствующего дистального трахеопищеводного свища к клинической картине добавляется повышенное газообразование желудочно-кишечного тракта. Диагноз устанавливается в первые часы жизни [1–3].

Изолированный врождённый трахеопищеводный свищ относят к редким порокам развития: частота встречаемости, по данным литературы, составляет 1 на 100 000 новорождённых [4]. При изолированном трахеопищеводном свище клиническая картина менее выражена.

Соустье обычно располагается высоко — на уровне VII шейного или II грудного позвонка. Выделяют три вида трахеопищеводных свищей: узкий и длинный; короткий и широкий (встречают наиболее часто); отсутствие разделения между пищеводом и трахеей на большом протяжении, или трахеопищеводная расщелина [1–5].

Если трахеопищеводный свищ короткий и широкий, клиническими проявлениями порока принято считать кашель во время еды и при приёме жидкой пищи, частые респираторные заболевания. У новорождённых может проявляться резким апноэ во время приёма пищи вследствие аспирации. При наличии узкого и длинного трахеопищеводного свища возможно длительное бессимптомное течение.

Вздутие живота описывается крайне редко [4].

Представляем клиническое наблюдение трахеопищеводного свища у пациента, дважды прооперированного ранее в других центрах с подозрением на болезнь Гиршпрунга, с сопутствующим незавершённым поворотом кишечника.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Пациент в возрасте 5 лет, проживает в Курске. Госпитализирован в торакальное хирургическое отделение 13.01.2025 с жалобами на частые респираторные заболевания, кашель после приёма воды, периодические срыгивания, вздутие живота.

Анамнез болезни. В возрасте 10 дней жизни у ребёнка отмечалось апноэ во время кормления грудью, переразгутие живота и контурирование петель кишечника. Выполнен обзорный снимок (рис. 1). С целью исключения болезни Гиршпрунга проводилась биопсия толстой кишки. Согласно заключению морфологического исследования, данных за патологию толстой кишки нет. Пациент был выписан домой, при этом частые рецидивирующие бронхиты и вздутие живота у ребёнка сохранялись.

В возрасте 3,5 лет у ребёнка отмечались периодические задержки стула до двух дней. Обратились в больницу по месту жительства, выполнен обзорный рентгеновский снимок, проведена ирригография. С подозрением на высокую кишечную непроходимость ребёнку выполнено оперативное вмешательство в объёме лапаротомии, разделения эмбриональных спаек, после чего переразгутый живот у пациента сохранялся, и в течение года отмечались кашель при приёме пищи, до 4 эпизодов пневмоний.

Проведено обследование по месту жительства: с подозрением на гастроэзофагеальный рефлюкс пациент направлен в торакальное отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (рис. 2).

При поступлении. Жалобы, со слов мамы ребёнка, на частые респираторные заболевания, кашель после приёма воды, периодические срыгивания, вздутие живота.

В отделении выполнен обзорный рентгеновский снимок в вертикальном положении (рис. 3).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

По результатам клинического осмотра (вздутие живота, контурирование петель кишечника), проведённого исследования (уровень жидкости на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости в вертикальном положении) заподозрена частичная кишечная непроходимость.



Рис. 1. Рентгенологический снимок органов брюшной полости в вертикальном положении в возрасте 1 месяца: отмечаются переразгутые петли кишечника.



Рис. 2. Внешний вид пациента после двух оперативных вмешательств при поступлении в отделение торакальной хирургии.

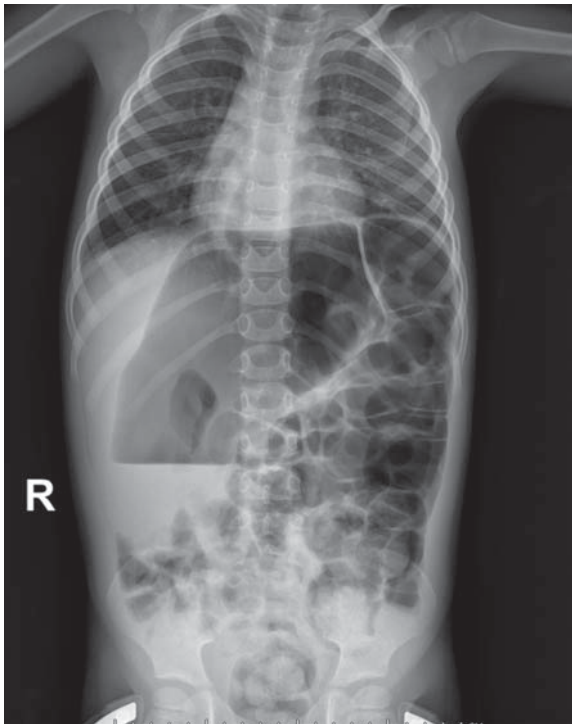


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной и брюшной полости в прямой проекции стоя: визуализирован уровень жидкости в проекции желудка.

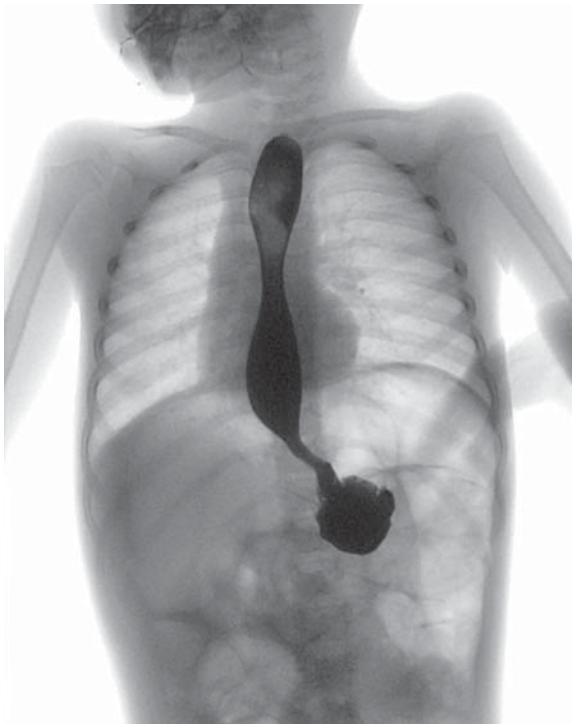


Рис. 4. Рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для уточнения диагноза проведено рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта (рис. 4): обнаружен затёк контрастного вещества из пищевода в трахею (рис. 5); признаков нарушения пассажа из желудка в двенадцатиперстную кишку не выявлено (рис. 6), однако отмечается переваздутый желудок, вероятнее всего, из-за трахеопищеводного свища.

Заподозрен трахеопищеводный свищ.

Следующий этап обследования — бронхоскопия с одновременным проведением фиброэзофагогастродуоденоскопии и нагнетанием воздуха в пищевод: диагностирован трахеопищеводный свищ больших (>7 мм) размеров в диаметре (рис. 7). Нарушений проходимости на уровне желудка, двенадцатиперстной кишки не выявлено.

ЛЕЧЕНИЕ

Выполнено торакоскопическое вмешательство: визуализирован широкий свищ между трахеей и пищеводом; проведено торакоскопическое разделение трахеопищеводного свища, а затем последовательное ушивание дефекта трахеи и дефекта пищевода (рис. 8). В послеоперационную область установлен страховочный дренаж с целью контроля патологического отделяемого.

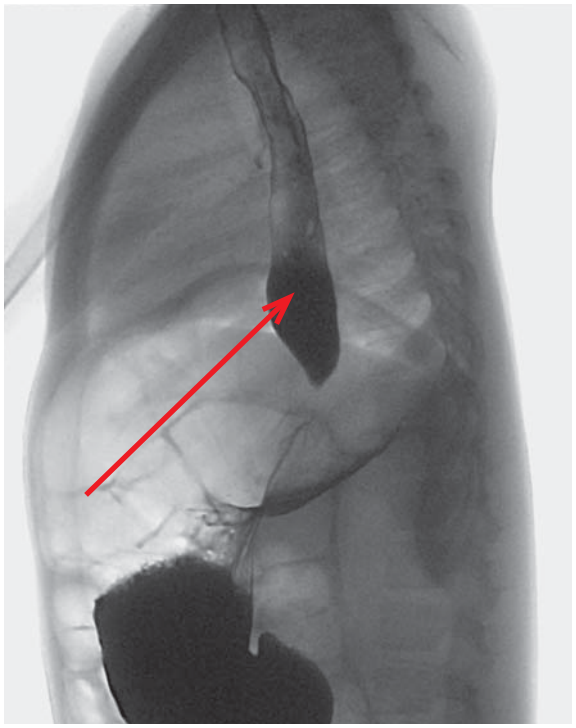


Рис. 5. При более тщательном осмотре обнаружен затёк контрастного вещества из пищевода в трахею (стрелка).



Рис. 6. Пассаж контраста по желудочно-кишечному тракту: нарушений не выявлено.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

В послеоперационном периоде питание проводилось через назогастральный зонд; ребёнок получал инфузионную, антибактериальную, симптоматическую терапию.

На 12-е послеоперационные сутки выполнен контрольный рентгеновский снимок с контрастом для оценки состоятельности анастомоза: данных за несостоятельность швов на пищеводе не получено (рис. 9).

Плевральный дренаж удалён. Зонд удалён.

Отмечается уменьшение объёма брюшной полости (рис. 10). Кашля при глотании нет.

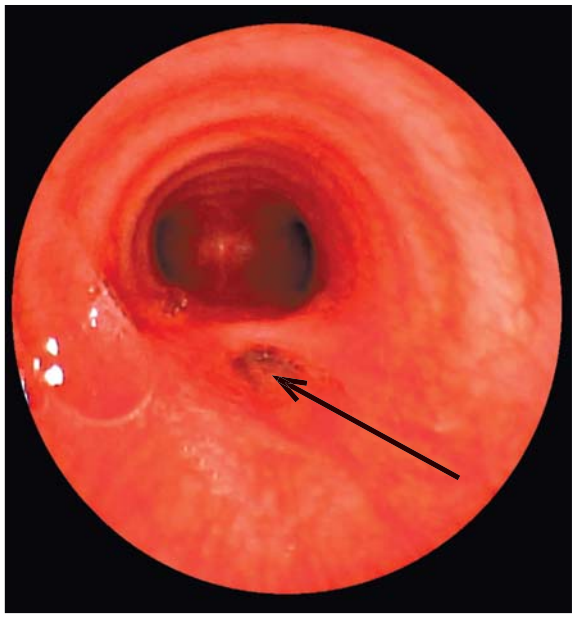


Рис. 7. Эндофото трахеи: в дистальном отделе трахеи определяется устье трахеопищеводного свища.

ПРОГНОЗ

В дальнейшем ребёнок сможет развиваться и жить полноценной жизнью.

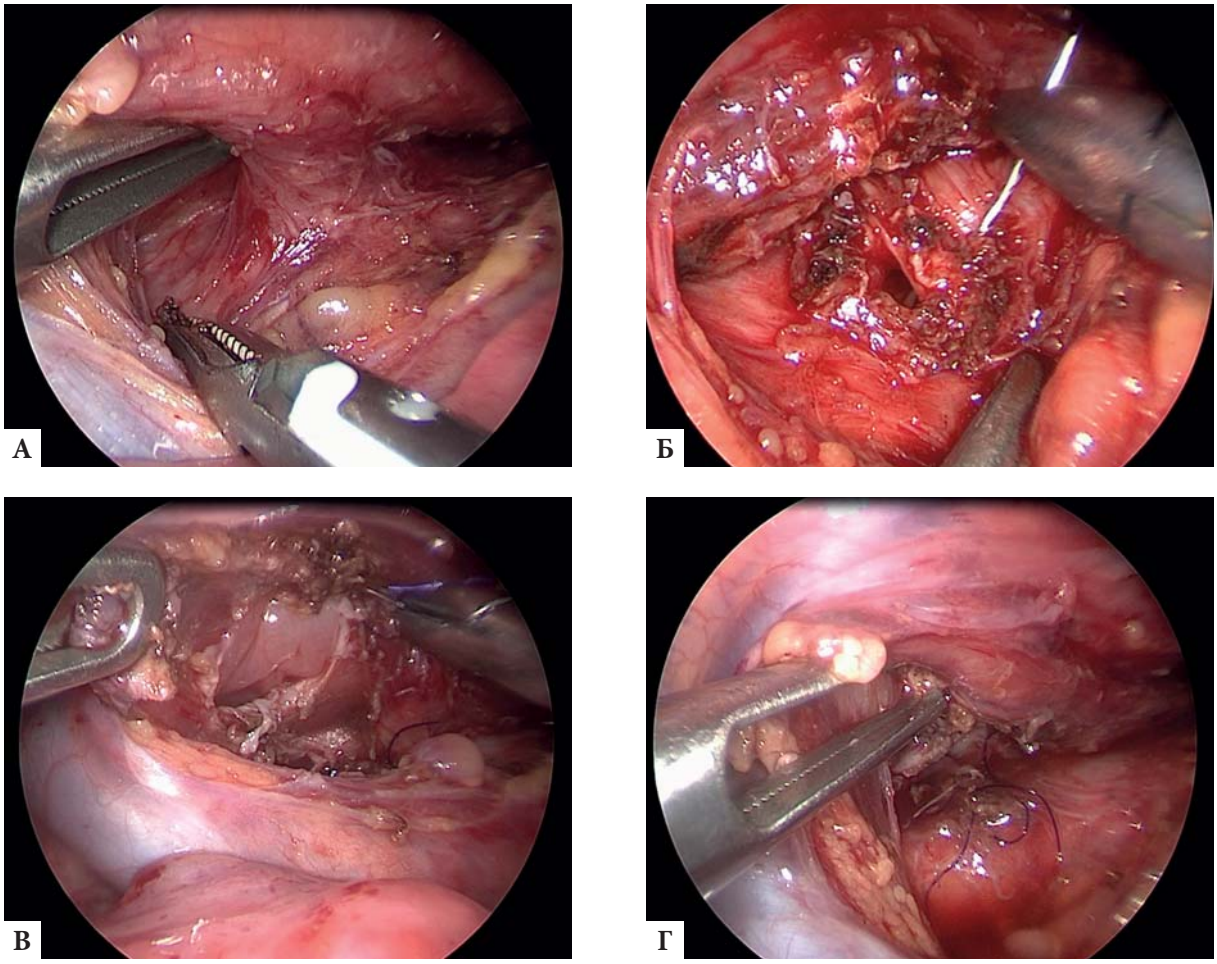


Рис. 8. Эндофото торакоскопии: А — между пищеводом и трахеей определяется Н-образный трахеопищеводный свищ (ребёнок находится на левом боку); Б — Н-трахеопищеводный свищ разделён, визуализируется дефект на трахее; В — визуализируется дефект на пищеводе; Г — трахеопищеводный свищ ушит.



Рис. 9. Рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта с контрастом: данных за затёк пищевода нет.



Рис. 10. Внешний вид пациента после разделения трахеопищеводного свища: вздутия живота нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай интересен нестандартной клинической (перераздутие петель кишечника) и рентгенологической (уровень жидкости) картиной, характерной для органической обструкции в желудочно-кишечном тракте, что, по всей видимости, и послужило причиной ранее выполненных оперативных вмешательств у ребёнка.

Одним из симптомов, который мог натолкнуть врача-хирурга на мысль о пороке развития верхних отделов желудочно-кишечного тракта, являлся кашель при приёме пищи. Акцентировав внимание на данном симптоме, возникла необходимость в проведении бронхо- и эзофагоскопии с целью исключения трахеопищеводного свища, трахеопищеводной расщелины. Рентгеноконтрастное и эндоскопическое исследования подтвердили трахеопищеводный свищ большого размера, который и являлся причиной аэрофагии, перераздутого желудка и петель кишечника. После разделения трахеопищеводного свища все клинические проявления у ребёнка прекратились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический пример демонстрирует сложность диагностики пороков развития пищевода у детей ввиду неспецифичности клинических проявлений. Только тщательная оценка клинических проявлений, своевременное обследование ребёнка в специализированной клинике, включая инструментальную диагностику (бронхоскопия и рентген с контрастом), позволяют верно установить диагноз и своевременно оказать специализированную помощь, а значит, вылечить ребёнка и достичь его социальной адаптации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Детская хирургия: национальное руководство* / под ред. А.Ю. Разумовского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1280 с. (Серия «Национальные руководства»).
2. Lee S. Basic knowledge of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Adv Neonatal Care.* 2018;18(1):14–21. doi: 10.1097/ANC.0000000000000464
3. Saito JM, Peter SD, von Allmen D, et al.; Midwest Pediatric Surgery Consortium. Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2017;52(8):1245–1251. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.046
4. Brookes JT, Smith MC, Smith RJ, et al. H-type congenital tracheoesophageal fistula: University of iowa experience 1985 to 2005. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(5):363–368. doi: 10.1177/000348940711600508
5. Leboulanger N, Garabédian EN. Laryngo-tracheo-oesophageal clefts. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:81. doi: 10.1186/1750-1172-6-81

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЁННОГО СТЕНОЗА ТРАХЕИ У РЕБЁНКА 11 МЕСЯЦЕВ

А.Б. Алхасов, С.А. Ратников, Е.И. Комина, Н.В. Шубин, М.В. Фисенко, А.О. Шмыкова

ОБОСНОВАНИЕ

Врождённый стеноз трахеи — редкий жизнеугрожающий порок развития трахеи, встречающийся у 1 из 64 500 живорождённых [1]. При врождённом стенозе трахеи отсутствует мембранозная часть трахеи, а стенка трахеи представлена полными хрящевыми кольцами, за счёт которых возникает сужение диаметра трахеи, что в свою очередь приводит к развитию тяжёлой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции лёгких. В 50–60% случаев врождённый стеноз трахеи сочетается с пороками развития сердечно-сосудистой системы [2]. Данная группа пациентов требует оказания высокоспециализированной хирургической помощи в условиях многопрофильного центра, поскольку без своевременно оказанного лечения частота летального исхода достигает 80% [3, 4].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Анамнез жизни. Ребёнок от второй беременности, вторых оперативных родов на 34-й неделе гестации. При рождении состояние тяжёлое за счёт манифестации дыхательной и сердечной недостаточности, потребовавшей проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) с последующим переводом на высокочастотную вентиляцию лёгких.

Анамнез болезни. После рождения по месту жительства ребёнку установлен диагноз: «Врождённый порок развития сердца. Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки. Лёгочная гипертензия». В связи с этим в возрасте 3 месяцев ребёнку выполнено паллиативное хирургическое лечение в объёме торакотомии, сужива-ния ствола лёгочной артерии.

Ребёнок выписан домой, однако проявления дыхательной недостаточности в виде тахипное, быстрой утомляемости, втяжения уступчивых мест при физической нагрузке, низкой прибавки веса сохранялись и были расценены как проявления сердечной недостаточности. В связи с этим в возрасте 8 месяцев ребёнку выполнена радикальная коррекция порока развития сердца: стернотомия, снятие манжеты со ствола лёгочной артерии, пластика межжелудочковой и межпредсердной перегородки в условиях аппарата искусственного кровообращения.

В послеоперационном периоде попытки экстубации были безуспешны.

По месту жительства ребёнку выполнена компьютерная томография грудной клетки, на которой заподозрен стеноз трахеи. В связи с этим проведена телемедицинская консультация с ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и согласован перевод. В апреле 2022 года ребёнок санитарной авиацией на аппарате ИВЛ переведён в наш Центр с направляющим диагнозом «Стеноз трахеи (?)». Госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении. На момент поступления возраст пациента 11 месяцев, масса тела 6360 г, длина тела 71 см. Площадь поверхности тела 0,35 м^2.

Ввиду длительного пребывания ребёнка в стационарах в посевах мокроты выявлена резистентная *Klebsiella pneumoniae*, что потребовало массивной антибактериальной терапии в предоперационном и послеоперационном периоде, что также отягощало прогноз выживаемости во время лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем Центре ребёнок комплексно обследован. С целью верификации диагноза выполнены в том числе бронхоскопия и мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием (рис. 1, 2).

ДИАГНОЗ

Данные исследования и правильная интерпретация результатов позволили выявить у ребёнка аномалию строения трахеи в виде наличия трахеального бронха и сужения нижней трети трахеи до 2 мм. Кроме того, при оценке гортани у ребёнка выявлен постинтубационный стеноз гортани. Таким образом, установлен диагноз: «Врождённый стеноз нижней трети трахеи (полные хрящевые кольца). Трахеальный бронх. Трахеобронхит. Ларингит. Стеноз гортани. Врождённый порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки. Дефект межпредсердной перегородки. Состояние после суживания лёгочной артерии, пластики дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок. Умеренная гипоплазия перешейка аорты. Добавочная верхняя полая вена».



Рис. 1. Бронхоскопия: по правой стенке трахеи визуализирован трахеальный бронх; нижняя треть трахеи представлена полными хрящевыми кольцами; просвет трахеи (менее 3 мм) непроходим для эндоскопа (3,7 мм).



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием: трахеальный бронх, аэрирующий верхнюю долю правого лёгкого, нижняя треть трахеи резко сужена (до 2 мм).

ЛЕЧЕНИЕ

Ввиду наличия у ребёнка постинтубационного стеноза гортани и врождённого стеноза трахеи принято решение о проведении этапного хирургического лечения, где первым этапом решено выполнить лечение врождённого стеноза трахеи.

С целью отлучения ребёнка от аппарата ИВЛ и расширения просвета дыхательных путей после стабилизации состояния ребёнку на 3-й день пребывания в стационаре выполнены рестернотомия, скользящая пластика трахеи. Данная операция позволила расширить суженную часть нижней трети трахеи (рис. 3). Учитывая технологию данного хирургического лечения, для обеспечения оксигенации крови пациента применяли аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации (MEDOS Deltastream, Германия).

После успешно проведённой скользящей пластики трахеи и подготовки ребёнка к экстубации на 6-е послеоперационные сутки с целью расширения просвета гортани вторым этапом выполнено комплексное эндоскопическое лечение рубцового стеноза гортани в объёме бужирования и лазерной вапоризации стеноза. На операционном столе ребёнок был переведён на самостоятельное дыхание, пробуждён и экстубирован. После экстубации дыхательная недостаточность у ребёнка полностью купирована.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

На 11-е послеоперационные сутки ребёнок переведён из отделения реанимации в профильное хирургическое отделение, где было продолжено выхаживание пациента. На 24-е послеоперационные сутки после проведённого контрольного обследования, на котором установлено, что диаметр нижней трети трахеи после хирургического лечения увеличился в 2 раза и составил 7 мм (рис. 4, 5), пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии с полностью купированными проявлениями дыхательной недостаточности.

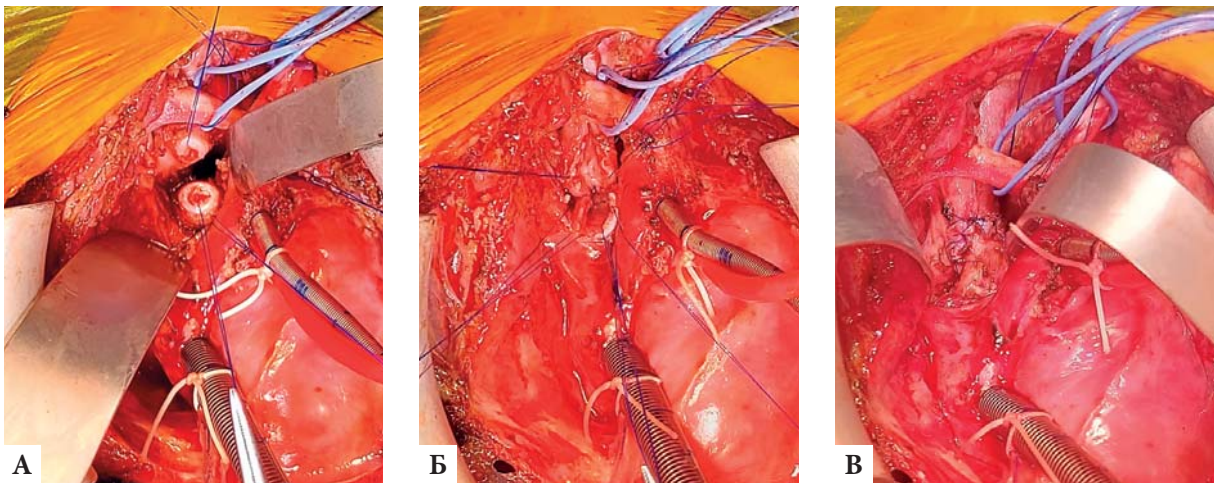


Рис. 3. Стернотомия: А — канюлированы ушко правого предсердия и восходящая часть аорты; выделена трахея, рассечена (стенка представлена полными хрящевыми кольцами); Б — смоделированы проксимальный и дистальный лоскут трахеи, которые сведены методом скольжения: начало формирования межтрахеального анастомоза; В — внешний вид после завершения формирования межтрахеального анастомоза.

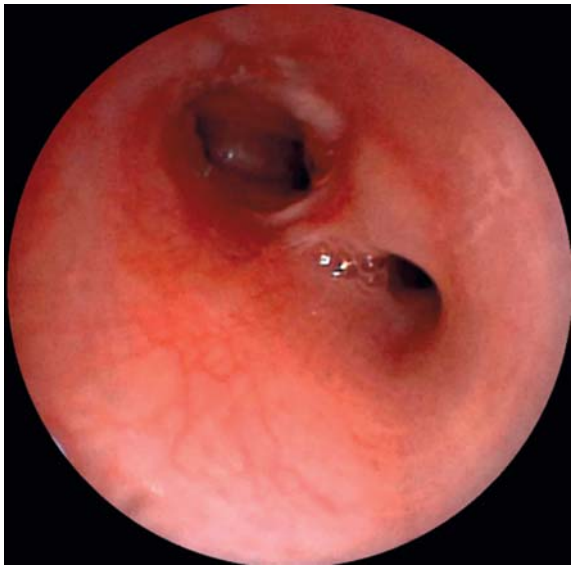


Рис. 4. Фибробронхоскопия: трахеальный бронх; нижняя треть трахеи расширена; визуализирована зона швов.

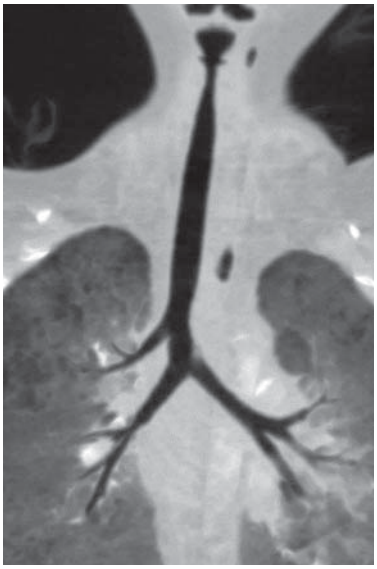


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография: диаметр нижней трети трахеи увеличен.

ОБСУЖДЕНИЕ

На настоящий момент в отечественной и зарубежной литературе описаны множественные варианты лечения врождённого стеноза трахеи, такие как циркулярная резекция трахеи, пластика трахеи с применением аутотрансплантата (рёберного хряща), также используют пластику трахеи с применением заплаты из перикарда [5], однако данные технологии не нашли широкого применения в лечении врождённого стеноза трахеи и обладают низкой эффективностью. В 1989 году V. Tsang и соавт. [6] описали новую методику хирургического лечения врождённого стеноза трахеи — скользящую пластику трахеи. Методика данной операции заключается в том, что стенозированный участок пересекается в его средней точке. Проксимальный отрезок стенозированного сегмента рассекается вдоль по передней стенке, а дистальный участок — по задней стенке трахеи, после чего формируются лоскуты, которые сближаются друг с другом методом скольжения, и формируется межтрахеальный анастомоз. Данная технология позволяет удвоить окружность трахеи, а площадь поперечного сечения увеличивается в 4 раза, позволяя тем самым купировать проявления дыхательной недостаточности. Примечательно то, что данная операция применима и для протяжённых стенозов трахеи. Неоспоримым преимуществом данной реконструктивно-пластической операции, безусловно, является использование собственных тканей трахеи, что позволяет создать стабильный каркас стенки трахеи и профилактировать таким образом проявления трахеомаляции в послеоперационном периоде.

Учитывая технические особенности выполнения скользящей пластики трахеи для обеспечения оксигенации и повышения безопасности хирургического лечения предложено выполнять данную операцию в условиях экстракорпорального кровообращения (аппарат искусственного кровообращения). Данная технология обладает также своими «минусами»: например, для её выполнения необходимо поддерживать высокий уровень гепаринизации, что усложняет работу хирурга за счёт повышения кровоточивости. Для решения данной

проблемы было предложено выполнять данную реконструктивно-пластическую операцию при поддержке ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация) [2, 7, 8]. Однако, несмотря на высокий уровень развития здравоохранения и накопленный опыт лечения пациентов с врождённым стенозом трахеи, летальность при хирургическом лечении, по данным литературы, остаётся высокой (до 44%) [5].

Таким образом, лечение пациентов с врождённым стенозом трахеи является сложной задачей, требующей тщательной диагностики и проведения предоперационного планирования, поскольку неверно выполненная операция может привести к летальным осложнениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с врождённым стенозом трахеи представляют собой очень сложную группу пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний. Несмотря на достижения медицины, добиться благоприятного исхода удаётся не во всех случаях. Использование искусственного кровообращения (экстракорпоральная мембранная оксигенация и аппарат искусственного кровообращения) позволяет безопасно выполнить реконструктивные операции на трахее и избавить ребёнка от проявлений дыхательной недостаточности. При необходимости возможна одномоментная коррекция пороков сердца и трахеи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sengupta A, Murthy RA. Congenital tracheal stenosis & associated cardiac anomalies: operative management & techniques. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):1184–1193. doi: 10.21037/jtd.2019.10.42
2. Hines MH, Hansell DR. Elective extracorporeal support for complex tracheal reconstruction in neonates. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):175–178. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00129-2
3. Shen X, Tan W, Jia B, Ye M. Relationship between a tracheal and left pulmonary artery stenosis index and the prognosis of pulmonary artery sling with tracheal stenosis. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(7):1585–1593. doi: 10.1007/s00246-021-02643-9
4. Grillo HC, Wright CD, Vlahakes GJ, MacGillivray TE. Management of congenital tracheal stenosis by means of slide tracheoplasty or resection and reconstruction, with long-term follow-up of growth after slide tracheoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(1):145–152.
5. Butler CR, Speggiorin S, Rijnberg FM, et al. Outcomes of slide tracheoplasty in 101 children: A 17-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):1783–1790. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.069
6. Tsang V, Murday A, Gillbe C, Goldstraw P. Slide tracheoplasty for congenital funnel-shaped tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1989;48(5):632–635. doi: 10.1016/0003-4975(89)90777-7
7. Connolly KM, McGuirt WF. Elective extracorporeal membrane oxygenation: An improved perioperative technique in the treatment of tracheal obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(3):205–209. doi: 10.1177/000348940111000301
8. Разумовский А.Ю., Горбачевский О.В., Шаталов К.В., и др. Скользящая трахеопластика у детей в условиях искусственного кровообращения. Первый опыт в России. *Анналы хирургии.* 2012;(1):48–52. EDN: SCKHCP

КИСТА ХОЛЕДОХА У РЕБЁНКА: СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ ЦИСТОЭНТЕРОСТОМИИ ПО РУ

А.Б. Алхасов, Д.В. Хазыкова, С.А. Ратников, А.И. Комина, А.О. Шмыкова, М.В. Фисенко, Н.В. Шубин

ОБОСНОВАНИЕ

Киста холедоха — врождённый порок развития желчных путей как внепечёночных, так и внутрипечёночных с признаками периодической непроходимости желчевыводящих путей. Частота встречаемости кисты холедоха составляет 5–15 случаев на 1 миллион человек в западных странах и США, а в азиатской популяции — 1000 случаев на 1 миллион человек [1–3].

Паллиативные операции (цистодигестивные, эндоскопические с установкой стентов, холецистодигестивные и др.) при кисте холедоха у детей патогенетически не обоснованы, так как фактически не ликвидируют заболевание, не предупреждают развитие рака, поэтому не могут применяться в педиатрической практике [4].

Негативными последствиями нерадикального удаления кисты холедоха является злокачественное перерождение порочно развитых желчных ходов. Злокачественные новообразования могут развиваться у пациентов с кистой холедоха. Риск развития злокачественных новообразований в 4 раза выше у пациентов, перенёсших операцию внутреннего дренирования (цистодигестивный анастомоз), по сравнению с пациентами после радикальной операции [3–7].

Целесообразно выполнять первичную оперативную коррекцию кисты холедоха в специализированном центре, при этом возможно выполнить радикальное удаление кисты холедоха при помощи лапароскопии или мини-лапаротомии с применением микрохирургической техники.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик, 13 лет, поступил в хирургическое торакальное отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на периодические боли в животе приступообразного характера, сопровождаемые рвотой, появлением ахоличного стула и повышением температуры тела.

Анамнез болезни. После сбора анамнеза выяснилось, что у ребёнка в возрасте одного года жизни выявлена киста холехода; со слов мамы, оперативное лечение не предлагалось, рекомендовано наблюдение. В 3 года жизни мальчик оперирован по месту жительства (Курган) по поводу кисты холедоха гигантских размеров (более 6 см в диаметре). Согласно выписному эпикризу, в ходе операции наложен цистоэнтероанастомоз на выключенной петле тонкой кишки по Ру. Далее ребёнок рос

и развивался по возрасту. Отмечались периодические боли в животе, стул иногда имел ахоличные прожилки.

Через 10 лет ребёнок экстренно госпитализирован в стационар по месту жительства с жалобами на резкие боли в животе приступообразного характера, рвоту застойного характера, пожелтение кожи и склер, клинические проявления механической желтухи (аланинаминотрансфераза 231 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 704 Ед/л, общий билирубин 34,6 мкмоль/л, непрямой билирубин 18 мкмоль/л) с наличием ахоличного стула и повышением температуры тела выше 38,5°С. При поступлении установлен диагноз: «Механическая желтуха. Острая кишечная непроходимость». В ходе обследования у ребёнка выявлена остаточная киста холедоха больших размеров с желчным камнем и вторичным расширением внутрипечёночных желчных ходов, которая и явилась причиной механической желтухи, вызывав механическую кишечную непроходимость. Проводилась консервативная терапия (антибактериальная, спазмолитическая). На фоне терапии клиническая картина кишечной непроходимости была купирована. Проведён телеконсилиум с хирургическим торакальным отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Рекомендована госпитализация.

При поступлении состояние средней тяжести, желтоватый кожный покров, иктеричные склеры. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в правом верхнем квадранте; справа у края печени пальпируется опухолевидное образование размером примерно 10×10 см. Стул имеет коричневую окраску с ахоличными прожилками. Температура тела в пределах нормы.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Киста холедоха, тип IV по классификации кист желчных протоков Todani, состояние после цистоэнтростомии от 25.09.2018.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В хирургическом торакальном отделении ребёнок комплексно дообследован.

По результатам лабораторной диагностики отмечается повышение трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), прямого билирубина до 20 мкмоль/л и маркеров воспаления.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости в области ворот печени определяется кистозное образование размером 50×55 мм, стенки которого утолщены, в просвете определяются конкремент с дистальной акустической тенью и взвесь. Внутрипечёночные желчные протоки диаметром до 15–25 мм, в просвете гиперэхогенные подвижные включения без дистальной тени (пузырьки газа).

По результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии с эндоскопическим УЗИ выявлен дистальный эрозивный рефлюкс-эзофагит (степень А по Лос-Анджелесской классификации, LA), по результатам магнитно-резонансной холангиопанкреатографии — киста холедоха больших размеров (~5,5×6,5 см) с расширением внутрипечёночных желчных ходов до 2,0 см, в просвете — желчный конкремент (рис. 1).

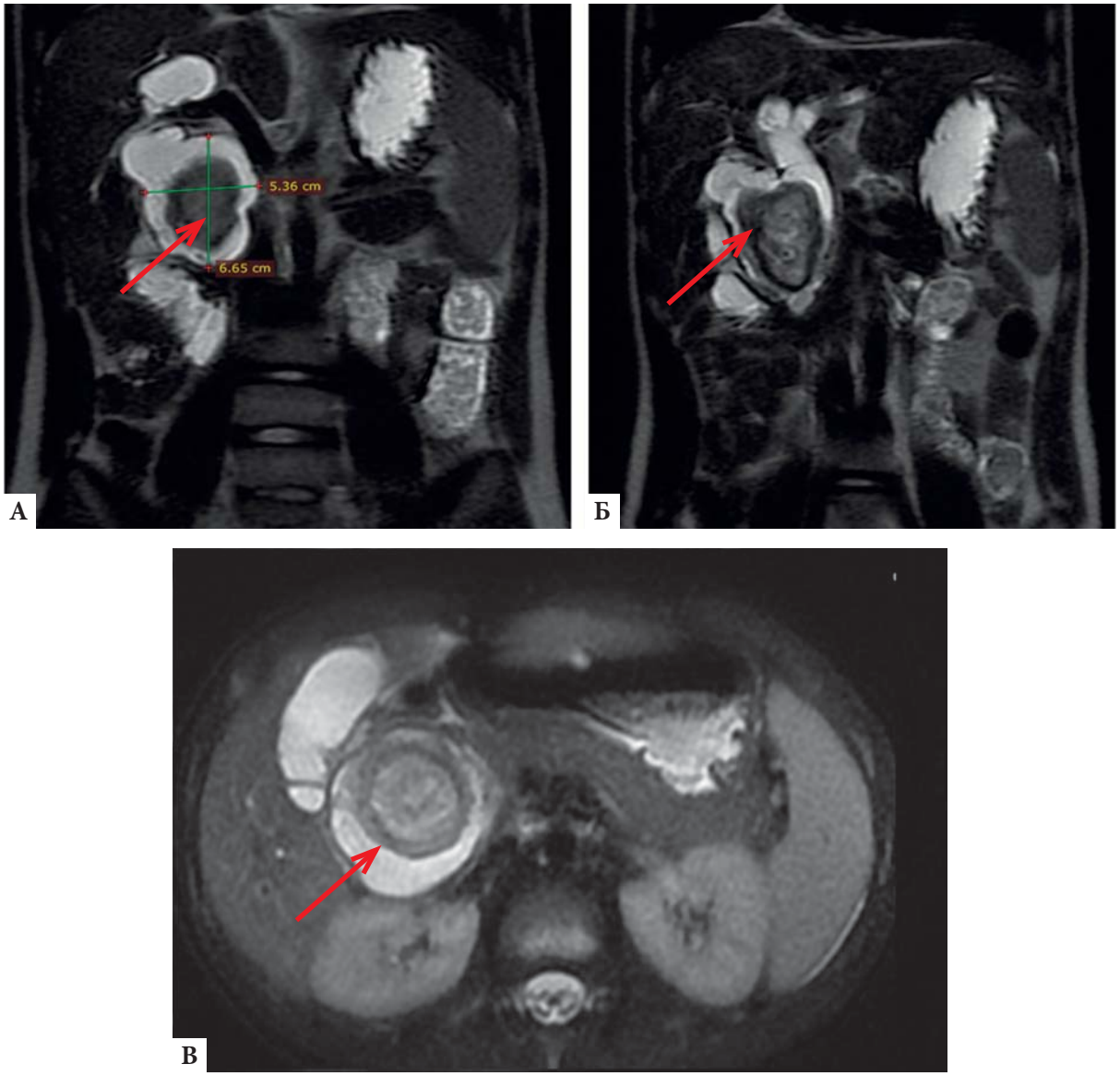


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости в аксиальной проекции: визуализируется киста холедоха больших размеров — примерно 5,5×6,5 см (А, стрелка) с расширением внутрипечёночных желчных ходов до 2,0 см (Б, стрелка), в просвете — желчный конкремент (В, стрелка).

ДИАГНОЗ

Результатами лабораторного и инструментального исследования подтверждён диагноз кисты холедоха с наличием внутрипросветного конкремента и расширением внутрипечёночных желчных протоков.

ЛЕЧЕНИЕ

После комплексного дообследования ребёнку выполнена операция в объёме лапаротомии, резекции кисты холедоха, гепатикоэнтероанастомоза конец-в-бок петли Ру

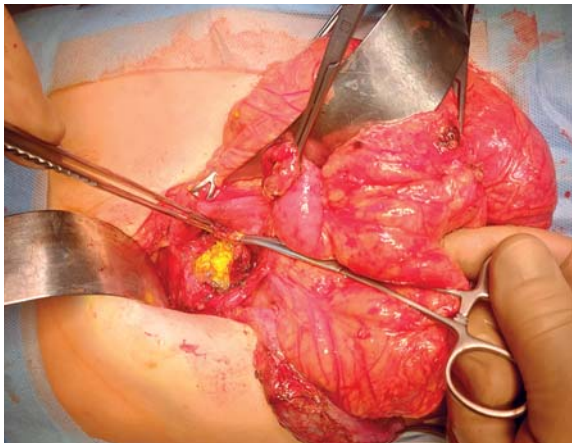


Рис. 2. Лапаротомия, резекция кисты холедоха, гепатикоэнтероанастомоз конец-в-бок петли Ру.

(рис. 2). Обнаружено, что ранее выполнен цистоэнтероанастомоз конец-в-бок кисты. Цистоэнтероанастомоз разделён, и кишка ушита наглухо. Просвет кисты заполнен большим камнем (5,0×3,0 см). Камень легко фрагментируется, извлечён из полости кисты. Мобилизован желчный пузырь, и пересечён общий печёночный проток (диаметр 1,5 см). На уровне головки поджелудочной железы диаметр холедоха 2 мм. Последний прошит, перевязан и пересечён. Единым блоком киста холедоха и желчный пузырь удалены. Затем выполнен гепатикоэнтероанастомоз конец-в-бок петли Ру. Шов непрерывный (PDS II 6/0), герметичный.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

После операции ребёнок в течение суток находился в отделении реанимации, затем переведён в хирургическое торакальное отделение. В первые послеоперационные сутки начата энтеральная нагрузка водой, затем безмолочным столом с нормальным усвоением. Ребёнок также получал инфузионную терапию с элементами парентерального питания; проводились антибактериальная, гастропротективная терапия и обезболивание. По дренажу из брюшной полости отходило сукровичное отделяемое с постепенным уменьшением объёма.

Дренаж из брюшной полости удалён, признаков послеоперационных осложнений не было. Ребёнок в удовлетворительном состоянии выписан домой.

ПРОГНОЗ

Благоприятный, достигнуто выздоровление ребёнка.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время при кисте холедоха у детей необходимо применять тактику радикального хирургического удаления кисты с формированием билиодигестивного анастомоза.

Современными требованиями к резекции кисты холедоха являются радикальное удаление кисты холедоха, отсутствие осложнений и полное выздоровление.

Радикальная операция должна включать иссечение кисты холедоха до уровня слияния правого и левого печёночного протока проксимально вплоть до уровня слияния холедоха и панкреатического протока дистально. В ряде случаев после радикального удаления кисты холедоха требуется реконструкция долевых протоков с применением микрохирургической техники и бинокулярным увеличением. В противном случае возможно пересечение по кисте с оставлением канцерогенной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неправильно выбранная тактика хирургического лечения по месту жительства у ребёнка с кистой холедоха (формирование цистоэнтероанастомоза по Ру) не устранила основное заболевание и привела к жизнеугрожающим осложнениям с развитием механической желтухи и острой кишечной непроходимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sato M, Ishida H, Konno K, et al. Choledochal cyst due to anomalous pancreatobiliary junction in the adult: Sonographic findings. *Abdom Imaging.* 2001;26(4):395–400. doi: 10.1007/s002610000184
2. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, et al. Choledochal cysts: Presentation, clinical differentiation, and management. *J Am Coll Surg.* 2014;219(6):1167–1180. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.023
3. Hove AT, de Meijer VE, Hulscher JB, de Kleine RH. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg.* 2018;105(5):482–490. doi: 10.1002/bjs.10798
4. Никулина И.С. *Ретроградная холангиопанкреатография в хирургии панкреатобилиарных аномалий у детей*: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва: Российская медицинская академия последипломного образования, 2005. 26 с.
5. Goldman M, Pranikoff T. Biliary disease in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;2(13):193–201. doi: 10.1007/s11894-010-0169-1
6. Kamisawa T, Okamoto A, Tsuruta K, et al. Carcinoma arising in congenital choledochal cysts. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(82-83):329–332.
7. Yoshikane H, Hashimoto S, Hidano H, et al. Multiple early bile duct carcinoma associated with congenital choledochal cyst. *J Gastroenterol.* 1998;33(3):454–457. doi: 10.1007/s005350050113

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕТРОКАВАЛЬНОГО МОЧЕТОЧНИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМ ДОСТУПОМ

С.Н. Зоркин, С.А. Карпачев, А.Т. Галузинская, О.И. Беспалюк, И.А. Кяримов

ОБОСНОВАНИЕ

Ретрокавальный мочеточник — редкий порок развития полой вены, при котором мочеточник располагается за нижней полой веной, циркулярно огибая её в проекции поясничного отдела позвоночника. Порок возникает в результате аномальной персистенции правой субкардинальной вены, и более правильным термином данной сосудистой аномалии является «преуретеральная нижняя полая вена» [1–3]. Ретрокавальный мочеточник впервые был описан на аутопсии F. Hochstetter в 1893 году [4]. Метаанализ 13 исследований, посвящённых ретрокавальным мочеточникам, показал, что распространённость этого состояния составляет 0,13% [5].

Даже при наличии ретрокавального расположения мочеточника симптоматика возникает очень редко [6], клиническое значение приобретает в случае его компрессии и нарушения пассажа мочи из правой почки. Оценить истинную частоту встречаемости обструкции мочеточника, обусловленную данным пороком, очень сложно: в литературе встречаются описания единичных клинических случаев [5, 7–13].

В представленном случае демонстрируются особенности клинического течения, диагностики и тактики хирургического лечения ретрокавального мочеточника.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Больной А., 13 лет.

Анамнез жизни. Семейный анамнез не отягощён. Раннее развитие без особенностей.

Анамнез болезни. В течение 6 месяцев беспокоили периодические тупые ноющие боли в правой поясничной области, провоцируемые физической нагрузкой. Ребёнок наблюдался детским урологом-андрологом по месту жительства. Клинико-лабораторных данных за инфекцию мочевых путей не отмечено. Уровень азотемии в пределах референсных значений. По данным ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей предположена гидронефротическая трансформация правой почки. Ребёнок в плановом порядке направлен в отделение урологии с группами репродуктологии и трансплантации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

При поступлении. Общее состояние средней тяжести. Положение активное. Нормотермия. Состояние питания соответствует возрасту. Кожный покров бледно-розовый, чистый от сыпи. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, патологических шумов нет. Живот обычной формы мягкий, безболезненный. Костная система: выраженных деформаций нет. Мочеполовая

система: симптом поколачивания Пастернацкого слабоположительный. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Яички в мошонке. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, дизурии нет. Темп диуреза адекватный.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая данные анамнеза и ультразвукового исследования по месту жительства, выставлен предварительный диагноз: «Гидронефроз справа».

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ребёнку выполнен стандартный комплекс лабораторных обследований: клинический анализ мочи, микробиологический посев мочи, клинический и биохимический анализы крови, учёт диуреза: микробно-воспалительного процесса не зафиксировано, азотовыделительная функция почек не страдала, объём суточного диуреза в пределах физиологической нормы.

Ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей. Левая почка размером 113×45 мм, паренхима дифференцирована; чашечно-лоханочная система не расширена, стенки не утолщены, при цветовом допплеровском картировании кровоток прослеживается до капсулы, мочеточник не расширен. Правая почка размером 120×49 мм, паренхима дифференцирована, кровоток при цветовом допплеровском картировании умеренно обеднён по магистральному типу, прослеживается до капсулы, паренхима дифференцирована, толщина до 12 мм, чашечно-лоханочная система справа деформирована, лоханка 22 мм, смешанного типа, чашечки — верхняя и нижняя группа по 20 мм, средние группы до 14 мм, просвет анэхогенный, мочеточник в верхней трети 13–15 мм, далее достоверно не дифференцируется.

С целью уточнения анатомии порока развития выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием (рис. 1): выявлены гидронефроз правой почки

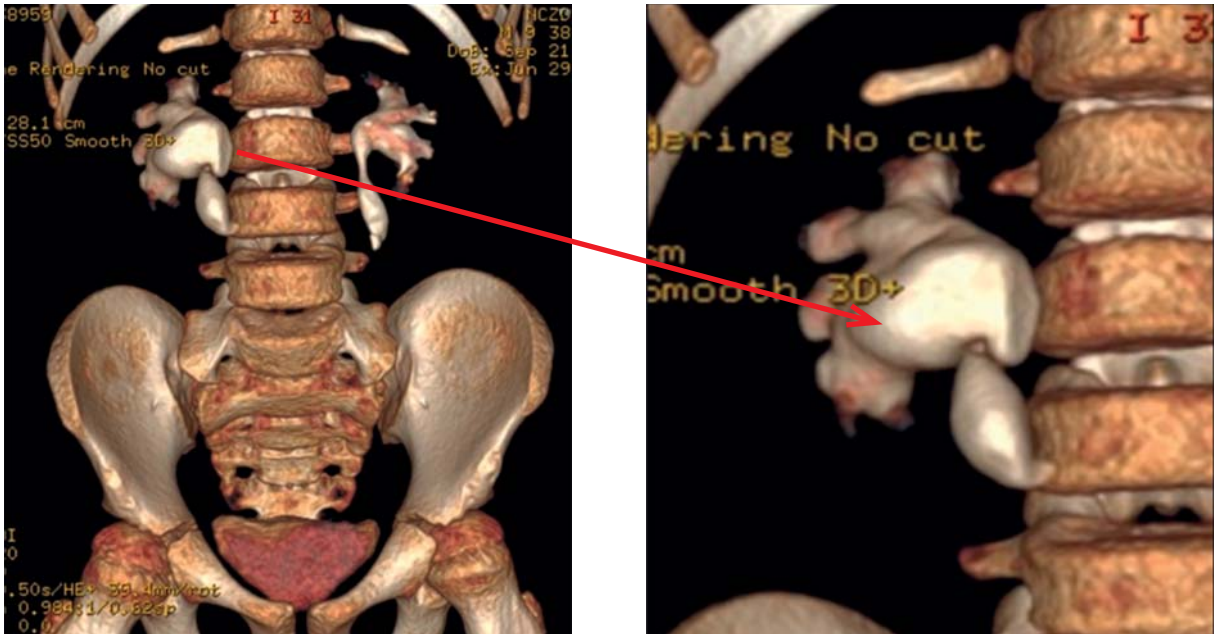


Рис. 1. Компьютерная томография с контрастированием.

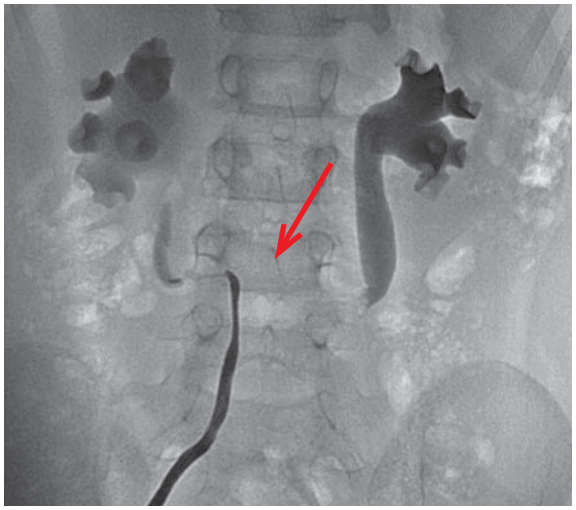


Рис. 2. Ретроградная пиелография с двух сторон (стрелка).

и дилатация проксимального отдела мочеточника до уровня поперечного отростка L4. Кроме того, имеется медиальное отклонение мочеточника на этом уровне, что косвенно указывает на наличие ретрокавального мочеточника.

Учитывая отсутствие контрастирования мочеточника в дистальном отделе, для окончательной верификации диагноза консилиумом принято решение о проведении ретроградной пиелографии (рис. 2). Исследование показало, что мочеточник формирует «петлю» в поперечном направлении в проекции нижней полой вены на уровне L4 и в дальнейшем возвращается в типичное положение.

ДИАГНОЗ

Проведённое комплексное обследование позволило установить окончательный диагноз: «Ретрокавальный мочеточник. Гидронефроз справа».

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая болевой синдром и наличие гидронефроза, принято решение о радикальной коррекции порока развития — выполнении уретероуретероанастомоза лапароскопическим доступом.

Протокол операции. Положение больного на валике на левом боку. Выполнена открытая лапароскопия, в брюшную полость установлен пятимиллиметровый троакар для оптики, и два пятимиллиметровых троакара для манипуляторов. После мобилизации восходящего отдела толстой кишки визуализированы расширенная лоханка и расширенный проксимальный отдел мочеточника (рис. 3), последний выделен до ретрокавальной части и пересечён (рис. 4), затем выполнена мобилизация дистального отдела мочеточника (рис. 5). За счёт тракции выделена ретрокавальная часть мочеточника. Мочеточник переведён в антевазальное положение; участок, располагавшийся ретрокавально, резецирован. Поскольку исходно мочеточник имел спиралевидный ход, оба сегмента могли быть сближены без излишнего напряжения. Оба конца мочеточника спатулированы. Наложен непрерывный уретероуретероанастомоз нитью Полиглактин 5-0 (рис. 6), дренирован JJ-образным стентом. Мочевой пузырь дренирован катетером Фолея № 12. Гемостаз, сухо. Кровопотеря 5 мл. Ребёнок из операционной переведён в профильное отделение в стабильном состоянии на самостоятельном дыхании.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Послеоперационное течение гладкое, ребёнок активизирован в первые сутки после операции. Уретральный катетер удалён через 3 дня после операции, мочеточниковый JJ-стент — через 4 недели. Болевой синдром после операции не рецидивировал. Инфекций

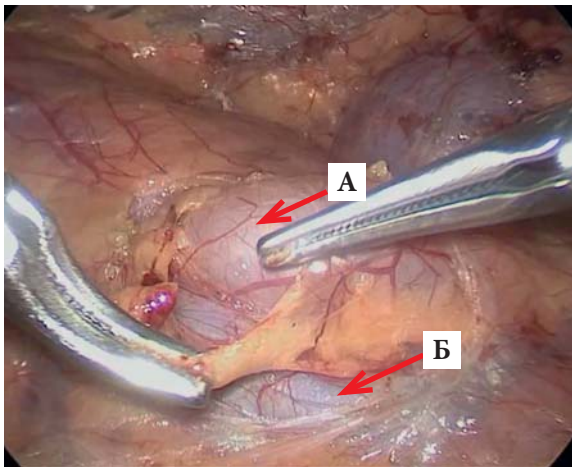


Рис. 3. Лоханка правой почки и проксимальный отдел мочеточника: А — проксимальный отдел мочеточника; Б — нижняя полая вена.

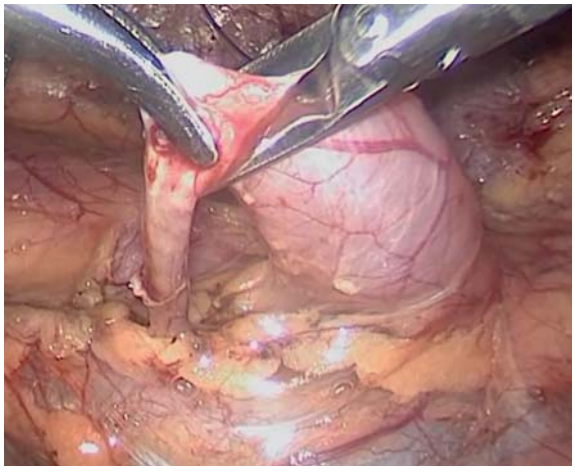


Рис. 4. Пересечение мочеточника.

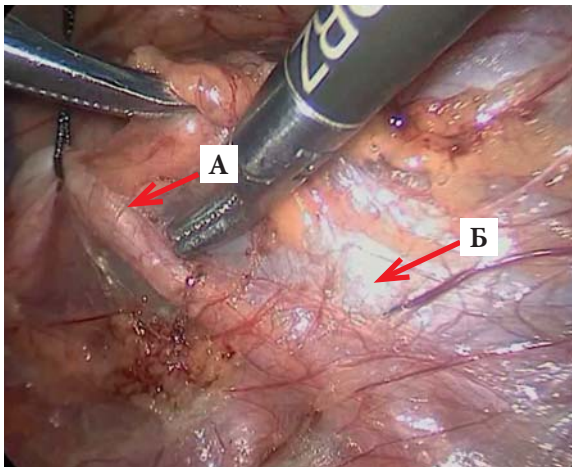


Рис. 5. Мобилизация дистального отдела мочеточника: А — дистальный отдел мочеточника; Б — нижняя полая вена.

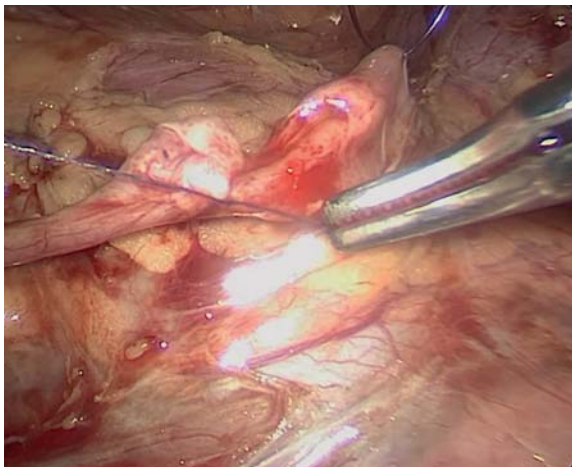


Рис. 6. Наложение уретероуретероанастомоза.

мочевыводящих путей не зафиксировано. Мальчик выписан на 7-е сутки после оперативного лечения.

Пациент находился под наблюдением детского уролога-андролога по месту жительства. Восстановление уродинамики подтверждено ультразвуковым исследованием почек и мочевыводящих путей через 1, 6 и 12 месяцев после операции, а также данными экскреторной урографии через полгода после оперативного лечения (рис. 7).

ПРОГНОЗ

Прогноз для пациента А. благоприятный, достигнут клинический результат лечения. Мальчик может посещать общеукрепляющие спортивные секции, бассейн, вести активный образ жизни без ограничений.

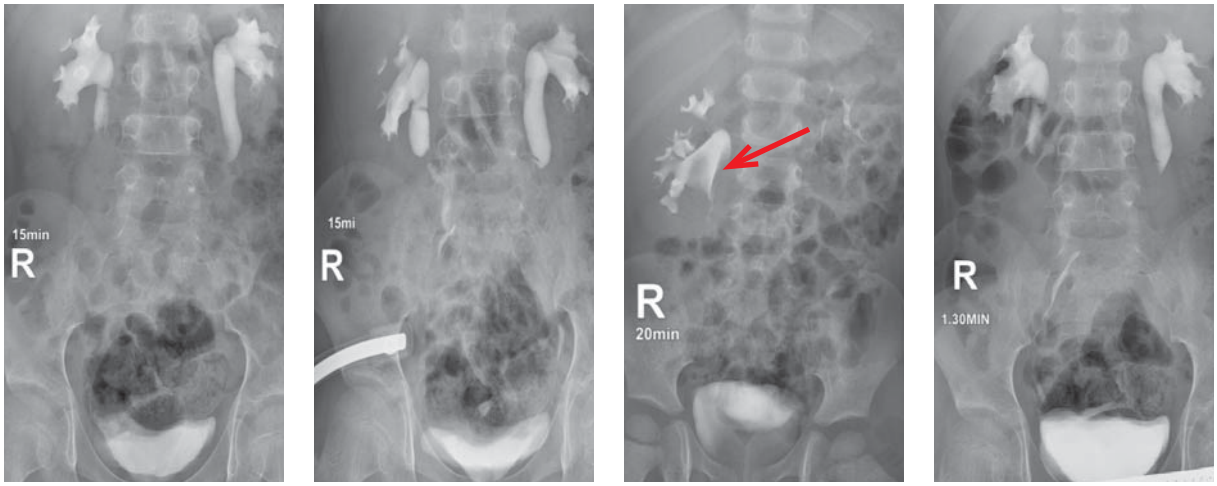


Рис. 7. Экскреторная урография через 6 месяцев после операции (восстановленная уродинамика).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на высокую встречаемость ретрокавального мочеточника по данным аутопсии, клинические проявления порока, обусловленные обструкцией мочевых путей, встречаются крайне редко. Пациентам с каликоэктазией и отсутствием жалоб показано наблюдение, к хирургическому лечению прибегают в случае возникновения осложнений (гидронефроз, инфекции мочевых путей, конкременты, болевой синдром).

В течение длительного периода времени золотым стандартом лечения ретрокавального мочеточника являлась открытая расчленяющая пиелопластика, впервые выполненная в 1947 году J. Anderson и соавт. [14], бесспорными недостатками которой являются большой размер послеоперационной раны, боль в области послеоперационной раны, а также длительный период восстановления. Впервые о лапароскопической операции сообщили S. Baba и соавт. в 1994 году [15]: операция заняла 9 часов, однако эта новаторская работа дала толчок к развитию нового подхода в коррекции данного порока [11, 12, 16, 17]. Совершенствование инструментов, оперативной техники хирургов, современного оборудования для гемостаза привело к значительному сокращению длительности оперативного вмешательства, не превышающего время открытой операции [7, 18, 19].

В настоящее время обсуждаются преимущества и недостатки различных малоинвазивных доступов — лапароскопического, ретроперитонеоскопического, роботизированного [10, 13, 20–22].

В 1969 году E.M. Bateson и D. Atkinson классифицировали ретрокавальный мочеточник на два типа в зависимости от его расположения относительно нижней полой вены [18, 20]. Наиболее распространён I тип, при котором расширенный ретрокавальный мочеточник контрастируется до уровня III поясничного позвонка, а затем изгибается и скрывается за нижней полой веной, образуя зеркальное отражение буквы «J» [3, 9, 23]. При II типе ретрокавального мочеточника пересечение с нижней полой веной располагается на уровне почечной лоханки. В большинстве случаев у пациентов с ретрокавальным мочеточником нижняя полая вена визуализируется латеральнее правой ножки дуги III поясничного позвонка [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рентгенологическая картина стриктуры верхней трети мочеточника справа должна вызвать настороженность врача по поводу наличия ретрокавального мочеточника.

Тактика лечения ретрокавального мочеточника должна определяться выраженностью клинических проявлений данной патологии.

При развитии осложнений ретрокавального мочеточника требуется радикальная коррекция порока. Вмешательство может быть выполнено в объёме пиелопластики или уретероуретероанастомоза. При выявлении полной облитерации мочеточника следует выполнять уретероуретероанастомоз. Лапароскопический доступ является методом выбора для лечения пациентов с данной патологией.

Настоящий клинический случай продемонстрировал высокую эффективность лапароскопического уретероуретероанастомоза в лечении пациента с ретрокавальным мочеточником I типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hostiuc S, Rusu MC, Negoi I, et al. Retrocaval ureter: A meta-analysis of prevalence. *Surg Radiol Anat.* 2019;41(11):1377–1382. doi: 10.1007/s00276-019-02269-w
2. Kajal P, Rattan K, Sangwan V, Bhutani N. Retrocaval ureter presenting at 6 years of age in a girl child: An extreme rarity. *Asian J Urol.* 2016;3(2):107–109. doi: 10.1016%2Fj.ajur.2015.10.001
3. Atawurah H, Maison PO, Owusu-Ansah M, Asante-Asamani A. Retrocaval ureter: Report of two cases. *Case Rep Urol.* 2019;2019:2815748. doi: 10.1155/2019/2815748
4. Hochstetter F. Beitrage zur entwicklungsgeschichte des venensystems der amnioten. III. *SaugerMorphol Jb.* 1893;20:543–548.
5. Ahmad M, Ahmed E, Mohammad AW, et al. Management of a rare symptomatic retrocaval ureter: A case report with review of literature. *J Surg Case Rep.* 2024;2024(6):rjae407. doi: 10.1093/jscr/rjae407
6. Agarwal S, Goel S, Sankhwar S, Garg G. Circumcaval ureter/retrocaval ureter. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225449. doi: 10.1136%2Fbcr-2018-225449
7. Pang C, Lim CS, Brookes J, et al. Emerging importance of molecular pathogenesis of vascular malformations in clinical practice and classifications. *Vasc Med.* 2020;25(4):364–377. doi: 10.1177/1358863x20918941
8. Cavaleri Y, Farullo G, Nappo SG, Caione P. Laparoscopic dismembered repair in two patients with retrocaval ureter. *Eur J Pediatr Surg Rep.* 2020;8(1):e32–e34. doi: 10.1055%2Fs-0040-1705156
9. Fidalgo N, Pinheiro H, Ferronha F, et al. Minimally invasive approach of a retrocaval ureter. *Case Rep Urol.* 2016;2016:3591832. doi: 10.1155%2F2016%2F3591832
10. Sun JS, Zhang G, Lin T. Retrocaval ureter in children: A report of eight cases. *West Indian Med J.* 2015;64(4):397–399. doi: 10.7727%2Fwimj.2014.120
11. Mao L, Xu K, Ding M, et al. Comparison of the efficacy and safety of retroperitoneal laparoscopic and open surgery for the correction of retrocaval ureter. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:697–701. doi: 10.2147/tcrm.s139113
12. Singh DD, Sanjeev P, Sharma RK. Spiral CT evaluation of circumcaval ureter (retrocaval ureter). *Ind J Radiol Imag.* 2001;11:83–84.
13. Ding GQ, Xu LW, Li XD, et al. Pure transperitoneal laparoscopic correction of retrocaval ureter. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(13):2382–2385. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.08.025
14. Anderson JC, Hynes W. Retrocaval ureter: A case diagnosed preoperatively and treated successfully by a plastic operation. *Br J Urology.* 1949;21:209–214.
15. Baba S, Oya M, Miyahara M, et al. Laparoscopic surgical correction of circumcaval ureter. *Urology.* 1994;44:122–126.
16. Quaia E. Radiological imaging of the kidney. Springer-Verlag; 2011. 914 p.

17. Liu E, Sun X, Guo H, et al. Retroperitoneoscopic ureteroplasty for retrocaval ureter: Report of nine cases and literature review. *Scand J Urol.* 2016;50(4):319–322. doi: 10.1080/21681805.2016.1177589
18. Bateson EM, Atkinson D. Circumcaval ureter: A new classification. *Clin Radiol.* 1969;20(2):173–177. doi: 10.1016/S0009-9260(69)80166-2
19. Al-Hajjaj M, Aljool AA. Retrocaval ureter with ureteral calculus: Case report. *Urol Case Rep.* 2020;33:101288. doi: 10.1016%2Fj.eucr.2020.101288
20. Chaudhary RK, Nepal P, Kumar S, et al. Imaging of inferior vena cava normal variants, anomalies and pathologies. Part 1: Congenital. *SA J Radiol.* 2023;27(1):2687. doi: 10.4102%2Fsajr.v27i1.2687
21. Li SJ, Lee J, Hall J, Sutherland TR. The inferior vena cava: Anatomical variants and acquired pathologies. *Insights Imaging.* 2021;12(1):123. doi: 10.1186%2Fs13244-021-01066-7
22. Szavay PO. Applications of laparoscopic transperitoneal surgery of the pediatric urinary tract. *Front Pediatr.* 2019;7:29. doi: 10.3389%2Ffped.2019.00029
23. Mideksa AG, Huluka TY, Dino MS, Ahmed MM. Experience in retrocaval ureter at saint paul's hospital millennium medical college: A case series. *Res Rep Urol.* 2023;15:431–436. doi: 10.2147%2FRRU.S419718
24. Panek W, Szmer J, Kuijper CF, Chrzan R. Learning curve or experience-related outcome: What really matters in paediatric laparoscopic pyeloplasty. *WideochirInne Tech Maloinwazyjne.* 2020;15(2):377–381. doi: 10.5114%2Fwiitm.2019.89391

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ СИНДРОМА БЕКВИТА–ВИДЕМАНА У НОВОРОЖДЁННОГО С БИЛИАРНОЙ КИСТОЙ ПЕЧЕНИ*

А.С. Гурская, Ф.С. Пилоян, Е.Ю. Дьяконова, Е.В. Екимовская, О.Н. Наковкин, Д.В. Хазыкова, А.В. Аникин, Е.Б. Фролова

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Беквита–Видемана — редкое (1 на 10 340 живорождённых) генетическое заболевание, характеризуемое избыточным ростом тканей и нарушением процессов клеточной пролиферации с развитием различных клинических проявлений [1, 2].

В статье описан редкий клинический случай успешного лечения новорождённого с синдромом Беквита–Видемана и билиарной кистой печени, образования которой представлены преимущественно гепатобластомой [3, 4]. В литературе описаны случаи гемангиомы печени, мезенхимальной гамартомы, кальцифицирующей гнездовой стромальной эпителиальной опухоли, гетеротопии ткани коры надпочечников в печень с развитием злокачественного процесса, однако случаев сочетания синдрома Беквита–Видемана с билиарной кистой печени не встречалось [5–7]. Продемонстрирован опыт наложения цистоеюноанастомоза с формированием петли по Ру с положительным клиническим результатом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Анамнез жизни. Ребёнок от третьей беременности, вторых оперативных родов на 37-й неделе гестации. Масса тела при рождении 3070 г (+1 SD согласно международной стандартной оценке физического развития новорождённых INTERGROWTH), длина тела 50 см (2 SD по шкале INTERGROWTH). Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Анамнез болезни. При плановом ультразвуковом скрининге (II) на сроке беременности 18,2 недели выявлен врождённый порок развития плода: в области пупочного кольца обнаружено грыжевое выпячивание (омфалоцеле) размером 10×7 мм, в составе которого определялись петли кишечника; многоводие. Ребёнок консультирован врачом-генетиком, выполнен плацентоцентез с последующим молекулярно-цитогенетическим исследованием ворсин хориона, определён женский кариотип плода (46, XX). Учитывая результаты кариотипа и отсутствие ультразвуковых маркеров хромосомной патологии (толщина воротникового пространства, копчико-теменной размер, кость носа — без ультразвуковой патологии), а также отрицательные результаты биохимических маркеров материнской сыворотки (свободная субъединица хорионического гонадотропина человека, ассоциированный с беременностью протеин А плазмы крови PAPP-A — в пределах референсных значений), хромосомная аномалия была исключена. На 27-й неделе

* Клинический пример впервые опубликован в международном научно-практическом журнале «Педиатрия. Восточная Европа» (2024, Т. 12, № 2) и печатается с разрешения редакции.

гестации у плода обнаружены анэхогенные объёмные образования в правых отделах брюшной полости и правой доле печени размером 24×18 мм, 8×3 мм и 8×8 мм соответственно, кровоток при цветовом допплеровском картировании не определялся. Ребёнок заочно консультирован детским хирургом хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (зав. отделением к.м.н. А.С. Гурская), рекомендовано пролонгирование беременности, наблюдение и родоразрешение в профильном роддоме с последующей госпитализацией ребёнка для проведения оперативного лечения в многопрофильном специализированном стационаре. На сроке 34–35 недель гестации беременная поступила в ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр» (Балашиха) для дальнейшего наблюдения и родоразрешения. После рождения у ребёнка был диагностирован врождённый порок развития передней брюшной стенки — омфалоцеле, расщелина твёрдого и мягкого нёба. Отмечен эпизод критического снижения уровня глюкозы до 0,3 ммоль/л, которое было купировано однократной инфузией раствора декстрозы. Состояние ребёнка оставалось стабильным, в проведении дыхательной поддержки не нуждался, гемодинамических нарушений не отмечено.



Рис. 1. Внешний вид ребёнка с омфалоцеле малых размеров.

В первые сутки жизни ребёнок переведён в хирургическое отделение новорождённых и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для дообследования и оперативного лечения.

При поступлении. При первичном осмотре определяется дефект передней брюшной стенки (омфалоцеле), через который пролабирует петля кишки, покрытая пуповинными оболочками (петля розового цвета, признаков расстройства микроциркуляции нет, пуповинные оболочки целые). Размер омфалоцеле 20×20×15 мм (рис. 1). В области лица имеется капиллярная мальформация, на мочках ушей — складки. При осмотре полости рта определяется неполная расщелина твёрдого нёба и полная расщелина мягкого нёба.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости подтверждено наличие подкапсульного кистозного образования IV сегмента размером 26×15×15 мм с тонкой аваскулярной стенкой и анэхогенным содержимым. Признаков висцеромегалии и других объёмных образований не выявлено. Для уточнения локализации образования и наличия сообщения с билиарной системой печени выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости, МР-холангиопанкреатография (рис. 2). Подкапсульно на границе IV и VIII сегментов печени определяется кистозное включение округлой формы размером 23×13×20 мм с ровными контурами, без перифокального отёка. Сообщение с желчными протоками достоверно не определяется, внутри- и внепечёночные желчные про-

токи не изменены. При дообследовании с помощью эхокардиографии выявлено наличие добавочной левой верхней полой вены; внутри- и внесердечная гемодинамика в норме.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Предварительно сформулирован следующий диагноз: «Омфалоцеле малых размеров. Киста печени».

Сопутствующие заболевания: «Добавочная левая верхняя полая вена. Врождённая неполная расщелина твёрдого нёба и полная расщелина мягкого нёба».

ЛЕЧЕНИЕ

В возрасте пяти суток жизни ребёнку выполнено оперативное вмешательство. В ходе операции удалены эмбриональные оболочки омфалоцеле; при ревизии органов брюшной полости определяются эмбриональные спайки между толстой кишкой и илеоцекальным углом и начальным отделом тонкой кишки. Выполнен адгезиолизис: выявлен незавершённый поворот кишечника, общая брыжейка расправлена. Отмечается выраженный лимфостаз с умеренной лимфореей. После погружения петель кишечника в брюшную полость толстая кишка и илеоцекальный угол с червеобразным отростком располагались слева, тонкая кишка — справа. По передней поверхности печени в области VIII сегмента визуализировано кистозное образование размером около 25×30 мм. Выполнена пункция образования, получена жидкость объёмом 2,5 мл насыщенного жёлтого цвета с осадком и взвесью. Интраоперационно аспират отправлен на биохимическое исследование (общий билирубин 147,7 мкмоль/л). Оболочки кисты иссечены, отправлены на гистологическое исследование. Учитывая интраоперационную картину, а также результаты биохимического исследования, образование расценено как билиарная киста печени. Принято решение о формировании петли по Ру с наложением цистоэнтероанастомоза непрерывным швом монофиламентной нитью длительного срока рассасывания 6/0 (рис. 3, 4). Схематичное изображение выпол-

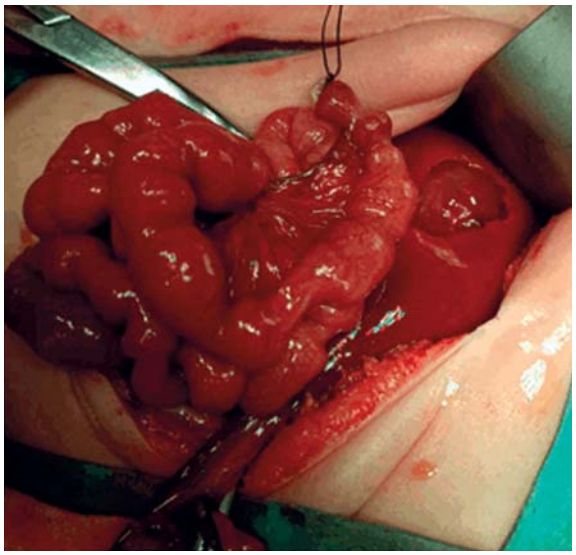


Рис. 3. Киста печени вскрыта, сформирована петля по Ру.

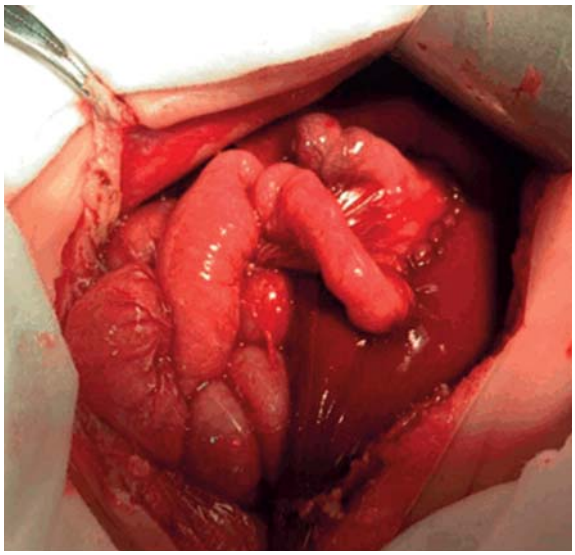


Рис. 4. Цистоеюноанастомоз с формированием петли по Ру.

ненной операции представлено на рис. 5. В области зоны анастомоза и в полости малого таза оставлены страховочные дренажи. Выполнена послойная пластика передней брюшной стенки местными тканями с формированием неопупка.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

В послеоперационном периоде ребёнок наблюдался в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых и детей грудного возраста с круглосуточным мониторингом витальных функций. Через 3 часа после операции по страховочному дренажу из области цистоэнтероанастомоза отмечено однократное отхождение хилёзного отделяемого в небольшом количестве (характер жидкости был подтверждён биохимически и цитологически). Добавлена терапия октреотидом (10 мкг/кг в час) в течение пяти суток, на фоне которой истечение хилёзной жидкости полностью прекратилось. На вторые послеоперационные сутки пассаж по кишечнику восстановлен, получен самостоятельный обильный окрашенный стул. На шестые послеоперационные сутки удалён страховочный дренаж из полости малого таза, ребёнок переведён из отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых в хирургическое отделение. Учитывая наличие регулярного самостоятельного окрашенного стула, а также отсутствие лимфореи, отмену терапии октреотидом и отсутствие застойного отделяемого по желудочному зонду, начато энтеральное кормление специализированной смесью на основе полного гидролизата молочного белка в трофическом объёме с постепенным расширением до физиологической нормы. Кормление проводилось через специализированную соску с докармливанием через желудочный зонд. По достижении физиологического объёма ребёнок переведён на грудное вскармливание.

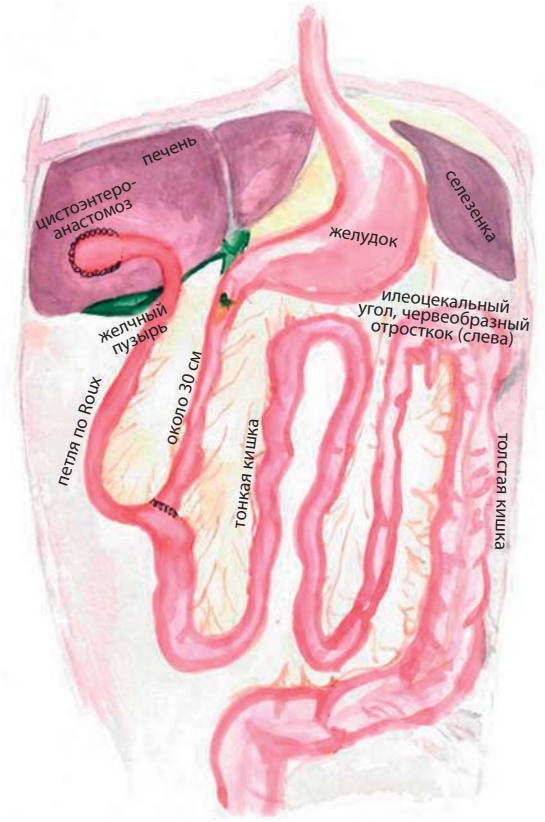


Рис. 5. Схематичное изображение выполненной операции.

На седьмые послеоперационные сутки на фоне перекрытия страховочного дренажа в области цистоэнтероанастомоза по данным УЗИ свободная жидкость в брюшной полости отсутствует, дренаж удалён.

За время наблюдения у ребёнка отмечены эпизоды тахикардии до 200 уд./мин. По результатам суточного мониторирования электрокардиограммы выявлены нарушения ритма и проводимости (наджелудочковая экстрасистолия, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия): назначена антиаритмическая терапия селективным β1-адреноблокатором (бисопролол в дозе 0,05 мг/кг в сутки) до достижения целевого уровня частоты сердечных сокращений 130 уд./мин.

Принимая во внимание эпизод гипогликемии после рождения, ребёнок консультирован эндокринологом, перед каждым кормлением проводился контроль уровня

глюкозы, минимальный уровень глюкозы перед кормлением составлял 3,3 ммоль/л, повторных эпизодов гипогликемии не отмечалось.

Оперативное лечение расщелины твёрдого и мягкого нёба челюстно-лицевым хирургом было рекомендовано провести в возрасте от 6 месяцев до 1 года после повторной консультации в плановом порядке.

Ребёнок консультирован также врачом-генетиком: по результатам молекулярно-генетического исследования выявлено аномальное метилирование критического района хромосомы 11p15, включающего *KvLQT (LIT1)*; подтверждён диагноз «Синдром Беквита–Видемана».

На 20-е послеоперационные сутки (в возрасте 25 дней) ребёнок в удовлетворительном состоянии выписан домой под амбулаторное наблюдение педиатра, хирурга, эндокринолога, кардиолога и невролога.

ДИАГНОЗ

Основной диагноз: «Омфалоцеле малых размеров. Незавершённый поворот кишечника. Билиарная киста печени. Операция от 10.10.2023: первичная пластика передней брюшной стенки, разделение эмбриональных спаек, операция при незавершённом повороте кишечника, формирование петли по Ру с наложением цистоэнтероанастомоза».

Сопутствующие заболевания: «Добавочная левая верхняя полая вена. Врождённая неполная расщелина твёрдого нёба и полная расщелина мягкого нёба. Нарушения ритма и проводимости: наджелудочковая экстрасистолия, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия. Синдром Беквита–Видемана».

ПРОГНОЗ

Избыточный рост тканей, нарушение процессов клеточной пролиферации и относительно высокий риск развития эмбриональных опухолей (около 8%) у данной категории пациентов обусловливают необходимость длительного диспансерного наблюдения, особенно у детей дошкольного возраста [8, 9]. У детей старшего возраста и взрослых прогноз, как правило, благоприятный [9].

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Беквита–Видемана составляет большой клинический спектр симптомов, и некоторые признаки, которые ранее рассматривались как классические проявления синдрома (макроглоссия, макросомия, дефект передней брюшной стенки), присутствуют не у всех пациентов [3, 10–12].

Эмбриональные опухоли встречаются примерно у 8% детей с синдромом Беквита–Видемана [8]. Образования печени представлены преимущественно гепатобластомой, которая является вторым наиболее распространённым типом опухоли (14%) при данной патологии (первое место занимает опухоль Вильмса — 52%). Риск гепатобластомы у пациентов с синдромом Беквита–Видемана более чем в 2000 раз выше, чем в общей популяции [3, 13].

УЗИ органов брюшной полости — обследование первой линии у детей с подозрением на поражение печени, однако чувствительность данного метода во многом зависит от опыта исполнителя и локализации образования. В нашем клиническом наблюдении по данным УЗ-скрининга на 18-й неделе гестации (II) выявлено анэхогенное объёмное образование печени с тонкой аваскулярной капсулой, которое увеличивалось в размере соответственно росту плода, также были обнаружены два объёмных образования в правых отделах брюшной полости с анэхогенным содержимым и отсутствием кровотока, которые регрессировали спонтанно к концу беременности. Учитывая характер образований (анэхогенное, однородное содержимое, отсутствие кровотока), малые размеры омфалоцеле, отсутствие хромосомной патологии по данным молекулярно-цитогенетического исследования ворсин плаценты, женский кариотип плода (46, XX), беременность было решено пролонгировать.

Несмотря на отсутствие достоверного сообщения кистозного образования с внутрипечёночными желчными протоками по данным МРТ, интраоперационно, в том числе по результатам биохимического исследования содержимого кисты, образование было расценено как билиарная киста печени. В литературе также описаны случаи гемангиомы печени, мезенхимальной гамартомы, кальцифицирующей гнездовой стромальной эпителиальной опухоли, гетеротопии ткани коры надпочечников в печень с развитием злокачественного процесса, однако случаев сочетания синдрома Беквита–Видемана с билиарной кистой печени не встречалось [5–7]. С целью профилактики истечения желчи в свободную брюшную полость и развития желчного перитонита принято решение о наложении цистоеюноанастомоза с формированием петли по Ру.

На вторые послеоперационные сутки восстановлен пассаж по желудочно-кишечному тракту. Однако, учитывая наличие хилёзного отделяемого по страховочному дренажу в раннем послеоперационном периоде, энтеральное кормление начато на шестые послеоперационные сутки по мере консервативного разрешения лимфореи с применением аналога соматостатина (октреотид). При достижении возрастного объёма энтерального кормления ребёнок был выписан домой с положительным клиническим результатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Беквита–Видемана характеризуется большим спектром клинических проявлений, что связано с его сложной генетической и молекулярной этиологией. В нашем наблюдении мы столкнулись с редким сочетанием данного синдрома и билиарной кисты печени у новорождённого. Адекватно выбранный объём хирургического лечения с одномоментной пластикой передней брюшной стенки, иссечением билиарной кисты и наложением цистоэнтероанастомоза по Ру позволил достичь успешного клинического результата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ibrahim A, Kirby G, Hardy C. Methylation analysis and diagnostics of Beckwith-Wiedemann syndrome in 1,000 subjects. *Clin Epigenetics*. 2014;6(1):11. doi: 10.1186/1868-7083-6-11
2. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2248–2260. doi: 10.1002/ajmg.a.37801

3. Brioude F, Kalish JM, Mussa A. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome--an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):229–249. doi: 10.1038/nrendo.2017.166
4. Trobaugh-Lotrario AD, Venkatramani R, Feusner JH. Hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome: does it warrant different treatment? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(5):369–373. doi: 10.1097/MPH.0000000000000129
5. Macchiaiolo M, Markowich AH, Diociaiuti A. Diffuse infantile hepatic hemangiomas in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome: A new association? *Am J Med Genet A.* 2020;182(8):1972–1976. doi: 10.1002/ajmg.a.61718
6. Cajaiba MM, Sarita-Reyes C, Zambrano E. Mesenchymal hamartoma of the liver associated with features of Beckwith-Wiedemann syndrome and high serum alpha-fetoprotein levels. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(3):233–238. doi: 10.2350/06-07-0128.1
7. Khoshnam N, Robinson H, Clay MR. Calcifying nested stromal-epithelial tumor (CNSET) of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Med Genet.* 2017;60(2):136–139. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.001
8. Elliott M, Maher ER. Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet.* 1994;31(7):560–564. doi: 10.1136/jmg.31.7.560
9. Prada CE, Zarate YA, Hopkin RJ. Genetic causes of macroglossia: Diagnostic approach. *Pediatrics.* 2012;129(2):e431–437. doi: 10.1542/peds.2011-1732
10. Kadouch DJ, Maas SM, Dubois L. Surgical treatment of macroglossia in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome: A 20-year experience and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(3):300–308. doi: 10.1016/j.ijom.2011.10.021
11. Mussa A, Molinatto C, Baldassarre G. Cancer risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: A systematic review and meta-analysis outlining a novel (Epi) genotype specific histotype targeted screening protocol. *J Pediatr.* 2016;176:142–149.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.038
12. Trobaugh-Lotrario AD, Venkatramani R, Feusner JH. Hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome: Does it warrant different treatment? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(5):369–373. doi: 10.1097/MPH.0000000000000129
13. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8–14. doi: 10.1038/ejhg.2009.106

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ РАН*

Е.Ю. Дьяконова, А.А. Гусев, А.С. Бекин, С.П. Яцык

ОБОСНОВАНИЕ

Использование вакуум-терапии (VAC© Therapy, NPWT) хорошо зарекомендовало себя при лечении ран [1–3].

В основе вакуум-терапии лежит воздействие на рану отрицательного давления через герметическую повязку [4]. В качестве материала повязки для наполнения раны используется стерильная губка или марля, наполнитель раны закрывается прозрачным адгезивным покрытием, не пропускающим воздух. Перед наложением герметической повязки рекомендуется провести тщательный гемостаз и санацию раны [5–7].

К положительным эффектам метода относятся уменьшение раневой полости, снижение выраженности раневой экссудации, уменьшение локального отёка раны, усиление местного кровообращения, снижение уровня микробной обсеменённости, поддержание влажной раневой среды. Эти эффекты способствуют увеличению интенсивности клеточной пролиферации, усилению ангиогенеза, что ускоряет заживление раны [6].

Выделяют несколько предполагаемых механизмов, объясняющих эффекты вакуум-терапии: макро- и микродеформация тканевого ложа, связанный с ними эффект гипоксии и активное удаление раневого отделяемого [3, 7–9].

Помимо улучшения заживления раны, вакуум-терапия способствует снижению затрат на лечение, так как вакуум-повязки накладываются на более длительный срок (в среднем от 3 до 7 суток), что снижает число перевязок, экономит перевязочные средства и препараты местного действия, а также ресурсы медицинского персонала [5, 6]. Благодаря длительному отсутствию перевязок, а значит, контакта раны с инструментом, воздухом лечебного учреждения и руками медицинского персонала, вакуум-терапия снижает риск контаминации раневой поверхности госпитальными штаммами микроорганизмов.

Вакуум-терапию рекомендуется использовать для лечения сложных ран: хронических трофических язв, в том числе при диабетических язвах стопы, длительно незаживающих ранах, пролежнях, острых и хронических ранах, ожогах, обморожениях; при открытых переломах и сочетанных повреждениях конечностей, укусах животных; для фиксации и спасения кожного лоскута, а также лечения ранений грудной клетки и ведения лапаротомных ран открытым способом [5, 6, 8–13].

К противопоказаниям вакуум-терапии кроме психических заболеваний относят также озлокачествление раны, наличие в ране кровотечения, открытых сосудов, нервов, сухожилий, анастомозов [5, 6, 8, 9]. С осторожностью вакуум-терапию стоит применять при инфицированных ранах, у пациентов, принимающих антикоагулянты или ингибиторы агрегации тромбоцитов, а также при лечении свищей или ран, частью которых являются внутренние органы [5, 6, 8, 9].

* Клинический пример опубликован в журнале «Детская хирургия». 2024. Т. 28, № 4. С. 377–383. DOI: https://doi.org/10.17816/ps705. Печатается с разрешения редакции.

К осложнениям вакуум-терапии относят выход из строя источника вакуума, развитие раневой инфекции, боль, кровотечение, раздражение кожи, аллергические реакции, врастание грануляций в губку [5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Пациент 2005 года рождения с диагностированным в 2017 году юношеским артритом с системным началом, активность II–I степени, рентгенологическая стадия III, функциональный класс 2, вторичный гемофагоцитарный синдром от января 2019 года.

Анамнез болезни. С 2017 года получал терапию иммунодепрессантами и глюкокортикоидами.

На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 750 мг/введение, терапии тоцилизумабом в дозе 162 мг подкожно в сочетании с тофацитинибом в дозе 10 мг/сут перорально 09.11.2022 развились отёк, гиперемия, гипертермия медиальной половины правой ягодичной области. Состояние было расценено как инфекционное осложнение (целлюлит), назначена антибактериальная терапия меропенемом и линезолидом, тоцилизумаб отменён. Назначена местная противовоспалительная терапия, ежедневная обработка ягодичной области справа.

С 12.11.2022 появилась распространённая пятнистая сыпь с геморрагическими элементами, по поводу которой возвращена внутривенная терапия глюкокортикоидами с положительным эффектом.

С 14.11.2022 появилось гнойное отделяемое с детритом из раны в области правой ягодичной области. В области правой ягодичной складки отмечался раневой дефект протяжённостью 5 см с некрозом подкожной жировой клетчатки до корня мошонки с распространением на область правой ягодицы. Поставлен диагноз «Некроз подкожной жировой клетчатки правой ягодицы с распространением к корню мошонки». По жизненным показаниям 15.11.2022 назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг в сутки перорально.

При поступлении. При осмотре общее состояние средней тяжести. Температура 36,3°С. Положение активное. Масса тела 73 кг. Длина тела (стоя) 177 см. Кожные покровы бледные, умеренно влажные, стрии по всему телу. Единичные элементы уртикарной сыпи на руках и стопах. Высыпания мигрирующие, более выраженные утром, зуда нет. Слизистые чистые, влажные. Зев не гиперемирован, миндалины рыхлые, наложений нет, не гиперемированы. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена по кушингоидному типу. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 17/мин, концентрация кислорода в артериальной крови 99%. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет, частота сердечных сокращений 82/мин, артериальное давление 120/73 мм рт.ст. Язык чистый.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнена магнитно-резонансная томография (16.11.2022): выявлена картина распространённого отёка подкожной жировой клетчатки промежности справа, параректальной и ягодичной области с наличием гнойного содержимого. Данных за объёмное образование органов малого таза, костно-деструктивные изменения позвоночника не получено (рис. 1).

По данным клинического анализа крови от 16.11.2022 выявлен лейкоцитоз (табл. 1).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

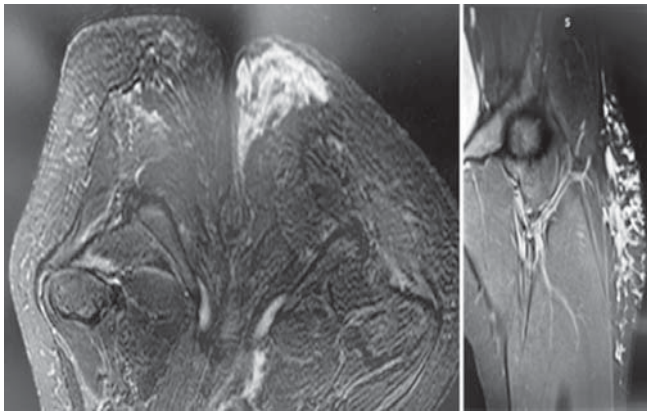


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография от 16.11.2022.

В дифференциально-диагностический поиск были включены объёмные поражения органов малого таза, костно-деструктивные изменения позвоночника, постинъекционный абсцесс и гнойные отсевы. Поражения органов малого таза и костно-деструктивные изменения позвоночника были исключены по данным магнитно-резонансной томографии, постинъекционный абсцесс — в связи с отсутствием внутримышечных инъекций в ягодичной области, гнойные отсевы — в связи с отсутствием первичного воспалительного очага.

Таблица 1. Результаты клинического анализа крови от 16.11.2022

Показатель	Значение	Референсное значение
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,5	4,5–5,3
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	32,41	4,5–11,5
Гемоглобин, г/л	128	120–160
Гематокрит, %	37,8	37–49
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	322	150–450
Нейтрофилы, %	88,7	43–65
Лимфоциты, %	6,9	30–45
Моноциты, %	4,1	3–9
Эозинофилы, %	0	1–5
Базофилы, %	0,3	0–0,5
Нейтрофилы, $\times 10^{9}$/л	28,74	1,1–9,9
Лимфоциты, $\times 10^{9}$/л	2,23	1,2–5,2
Моноциты, $\times 10^{9}$/л	1,33	0,38–1,26
Эозинофилы, $\times 10^{9}$/л	0,01	0,1–0,6
Базофилы, $\times 10^{9}$/л	0,1	0,04–0,2
Незрелые гранулоциты, %	3,4	<1
Незрелые гранулоциты, $\times 10^{9}$/л	1,11	<0,05
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2	2–20

ЛЕЧЕНИЕ

Пациент переведён в хирургическое отделение 16.11.2022, где под общей анестезией ему проведена хирургическая обработка раны. При ревизии раны выявлено поражение подкожно-жировой клетчатки от наружного края раны к корню мошонки с гнойным содержимым общим объёмом до 350 мл, что соответствовало данным магнитно-резонансной томогра-

фии. Проведено удаление некротизированных тканей. Рана промыта антисептическими растворами. Учитывая большой объём раневого дефекта, принято решении о проведении лечения с помощью аппарата отрицательного давления, для чего в рану на всём протяжении уложена полиуритановая губка (рис. 2). На рану наложен аппарат интермиттирующего отрицательного давления Suprasorb CNP P1. Послеоперационный период прошёл без осложнений. Продолжена терапия преднизолоном в сочетании с противомикробной терапией.

На 9-е послеоперационные сутки на фоне терапии отмечался стойкий положительный эффект в виде тенденции к вторичному заживлению раны (см. рис. 2). По дренажу отделялось небольшое количество экссудата.



Рис. 2. Состояние раны по датам осмотра.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Ревизия раны 02.12.2022: края чистые, рана освежена, наложены швы по Донатти нерассасывающейся нитью, установлен резиновый выпускник, наложен аппарат интермиттирующего отрицательного давления.

Учитывая снижение регенеративных возможностей организма на фоне ревматологического заболевания, 16.12.2022 выполнена повторная ревизия раны. Сняты швы, размеры раневого дефекта уменьшились и составляли около 5×7 см, грануляций в глубине раны не отмечалось, имелись подкожные полости со слепыми карманами, распространяющимися кзади от анального канала и до средней трети мошонки справа. Решено попытаться сблизить глубокие слои подкожной жировой клетчатки рифными швами с захватом зон полостей. Рана ушита: наложены рифные швы нитью Тисорб (полиглактин) 1,0 через все слои. На швы наложен аппарат интермиттирующего отрицательного давления.

На контрольном осмотре 23.02.2023 после снятия швов отмечается полное заживление раны. Пациент наблюдается у ревматолога по поводу основного заболевания, хирургические осложнения не возникали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вакуум-терапия эффективна в лечении сложных ран, в том числе у детей. В частности, мы продемонстрировали эффективность метода для лечения инфицированной раны у пациента, принимающего иммуносупрессивную терапию. С другой стороны, помимо

вакуум-терапии в лечении пациента был применён комплекс мер: коррекция иммуносупрессивной терапии, местная противовоспалительная терапия, хирургическая обработка раны, антибиотикотерапия. Таким образом, результат лечения в значительной степени зависел от комплекса мер и от совместной работы врачей нескольких специальностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакуум-терапия уменьшает отёк и бактериальную нагрузку на рану, улучшает перфузию и стимулирует развитие грануляционной ткани, что повышает возможности заживления. Вакуум-терапия эффективна для лечения сложных ран в детской хирургии и позволяет добиться положительных результатов, в то же время она является дополнением, а не заменой хирургическому лечению.

Конечный результат в значительной степени зависит от сопутствующей патологии и от всего комплекса мер, включая адекватную хирургическую обработку раны, тщательный мониторинг и соответствующую антибактериальную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б. Вакуум-терапия ран и раневой процесс. Москва: Медицина, 1999. 160 с. EDN: YFKTZV
2. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):553–562. doi: 10.1097/00000637-199706000-00001 EDN: YAMRTB
3. Argenta L.C., Morykwas M.J. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment. Clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):563–577. doi: 10.1097/00000637-199706000-00002 EDN: KRTAAX
4. Dumville JC, Owens GL, Crosbie EJ, et al. Negative pressure wound therapy for treating surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4(6):CD011278. doi: 10.1002/14651858.CD011278.pub2
5. Agarwal P, Kukrele R, Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(5):845–848. doi: 10.1016/j.jcot.2019.06.015
6. Оболенский В.Н., Семенистый А.Ю., Никитин В.Г., Сычев Д.В. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(17):1064–1072. EDN: PNBZOV
7. Hasan MY, Teo R, Nather A. Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: A review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. *Diabet Foot Ankle.* 2015;(6):27618. doi: 10.3402/dfa.v6.27618
8. Orgill DP, Bayer LR. Update on negative-pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(Suppl. 1):105S–115S. doi: 10.1097/PRS.0b013e318200a427
9. Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: Past, present and future. *Int Wound J.* 2013;10(Suppl. 1):15–19. doi: 10.1111/iwj.12170
10. Муллин Р.И., Богов А.А., Фартдинов М.Ф., Ханнанова И.Г. Применение вакуум-терапии при лечении больных с тяжелыми сочетанными повреждениями конечностей. *Практическая медицина.* 2016;1(4):134–135. EDN: WKBGHD
11. Богданов С.Б., Марченко Д.Н., Иващук В.Ю. Совершенствование способов хирургического лечения в комбустиологии с применением вакуумной терапии. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2022;(2):57–62. doi: 10.17116/plast.hirurgia202202157 EDN: KFKWHM
12. Черкасов М.Ф., Галашокян К.М., Лукаш А.И., и др. Лечение ран различной этиологии с применением вакуум-терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;(6):136. EDN: BJCSJD doi: 10.17513/spno.29337
13. Nather A, Chionh SB, Han AY, et al. Effectiveness of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the healing of chronic diabetic foot ulcers. *Ann Acad Med Singapore.* 2010;39(5):353. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.v39n5p353

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЁНКА С ОСЛОЖНЁННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ КРОНА

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

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Крона — хроническое воспалительное заболевание кишечника мультифакториальной этиологии, возникающее под действием иммунных, бактериальных и экологических агентов на фоне генетической предрасположенности. Во всём мире отмечается увеличение числа новых случаев болезни Крона, из них до 25% диагностируются в детском или подростковом возрасте [1].

Несмотря на терапевтические достижения в области консервативного лечения, общая частота хирургических вмешательств у детей с болезнью Крона остаётся высокой. Заболевание в детском возрасте имеет более тяжёлое, агрессивное, прогрессирующее течение ввиду обширности поражения, и трудно поддаётся медикаментозной терапии [2]. У 1/3 пациентов детского возраста могут развиваться осложнения заболевания, требующие хирургического лечения в течение 5 лет от момента верификации диагноза, причём наиболее распространённым оперативным вмешательством является резекция кишечника, преимущественно илеоцекальной области [3].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Девочка М., 14 лет, проживающая в Челябинской области, наблюдается в гастроэнтерологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее — Центр) с 2022 года с диагнозом «Болезнь Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки, хроническое непрерывное течение, низкой степени активности».

Анамнез болезни. В возрасте 10 лет родители обратили внимание на появившуюся у ребёнка быструю утомляемость, снижение физической активности, снижение массы тела на 12 кг в течение года, периодическую примесь слизи и прожилок крови в стуле. В возрасте 11 лет ребёнок стал жаловаться на учащение стула, появились ночные дефекации. По месту жительства проведено обследование: в клиническом анализе крови диагностирована анемия средней степени тяжести (Hb 88 г/л), в биохимическом анализе крови — повышение С-реактивного белка до 56 мг/л. Методом ректороманоскопии выявлены множественные язвы и эрозии в прямой и начальных отделах сигмовидной кишки. Назначена противовоспалительная терапия месалазином и гормональная терапия преднизолоном.

В 2022 году с подозрением на воспалительное заболевание кишечника ребёнок направлен в гастроэнтерологическое отделение нашего Центра. При поступлении проведено дополнительное обследование: в биохимическом анализе крови выявлена гипоальбумине-

мия 25 г/л; в анализе кала — повышение фекального кальпротектина >1000 мкг/г. По данным илеоколоноскопии диагностировано эрозивно-язвенное поражение прямой, сигмовидной, слепой кишок и терминального отдела подвздошной кишки.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных обследований верифицирован диагноз «Болезнь Крона тонкой и толстой кишки (L3), воспалительная форма (B1), высокой степени активности (PCDAI 55 баллов), гормонорезистентный вариант». Морфологическое исследование биоптатов, взятых при эндоскопическом исследовании, подтвердило диагноз болезни Крона. Ребёнку отменена гормональная терапия и назначена генно-инженерная биологическая терапия инфликсимабом с режимом введения после индукционного курса 1 раз в 4 недели. На фоне терапии препаратом анти-ФНО была достигнута стойкая клиническая ремиссия.

При поступлении. Через 1 год 6 месяцев ребёнок в плановом порядке госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение Центра для контрольного обследования. Массо-ростовые показатели в пределах нормы. При пальпации правых отделов живота, в проекции илеоцекального угла отмечалось смещаемое уплотнение. При оценке педиатрического индекса активности болезни Крона (Pediatric Crohn Disease Activity Index, PCDAI) установлена умеренная клиническая активность — 15 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

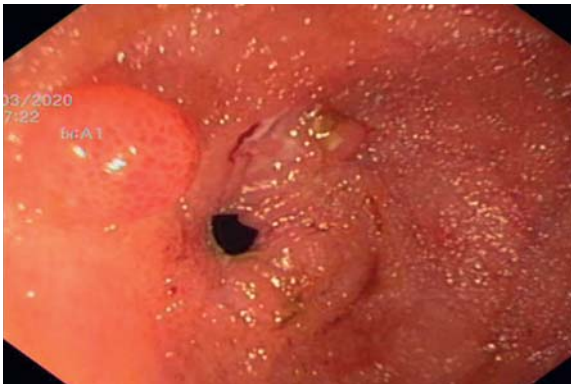


Рис. 1. Стриктура баугиниевой заслонки.

В клиническом анализе крови диагностированы анемия лёгкой степени тяжести (Hb 105 г/л), клинически незначимая гипоальбуминемия (32 г/л) и повышение фекального кальпротектина до 145 мкг/г.

При илеоколоноскопии в куполе слепой кишки визуализированы единичные афты и стриктура в области баугиниевой заслонки (рис. 1). С целью оценки протяжённости стриктуры проведено рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта с сульфатом бария, на котором отмечена деформация с неравномерным диаметром (от 10,4 до 21,5 мм) и протяжённостью до 12 см, замедлением пассажа в области терминального отдела подвздошной кишки (рис. 2).

С целью исключения дополнительных стриктур в тонкой кишке проведена магнитно-резонансная энтерография, по результатам которой диагностировано утолщение стенок участка подвздошной кишки в области илеоцекального угла протяжённостью 10 см с сужением просвета до 1 см (рис. 3). Других патологических изменений в стенках тонкой и толстой кишок не выявлено.

ДИАГНОЗ

Врачебный консилиум с участием врачей детских хирургов и гастроэнтерологов постановил, что ребёнку с диагнозом «Болезнь Крона с поражением терминального отде-



Рис. 2. Рентгенограмма стриктуры подвздошной кишки.



Рис. 3. Магнитно-резонансная энтерография стриктуры подвздошной кишки.

ла подвздошной кишки и толстой кишки (L3), стенозирующая форма (B2 — стриктура терминального отдела подвздошной кишки и баугиниевой заслонки), хроническое непрерывное течение, низкой степени активности: PCDAI 10 баллов)», учитывая формирование стриктуры в илеоцекальной области, угрожающей развитием острой кишечной непроходимости на фоне проводимой генно-инженерной биологической терапии, показано хирургическое лечение в объёме лапароскопически-ассистированной резекции илеоцекального угла.

ЛЕЧЕНИЕ

С учётом минимальной эндоскопической, клинической и лабораторной активности заболевания запланировано одноэтапное хирургическое лечение с одномоментной резекций поражённого сегмента и формированием механического тонко-толстокишечного анастомоза.

Ребёнку проведена диагностическая лапароскопия, в ходе которой визуализирован поражённый участок подвздошной кишки и илеоцекального угла протяжённостью 10 см, представленный изменёнными стенками кишки с петехиальными кровоизлияниями и инъецированными сосудами хрящеподобной плотности, наростом гипертрофированной жировой ткани (рис. 4). При ревизии петель тонкой кишки до связки Трейтца и осмотре сегментов толстой кишки другой патологии не выявлено. Выполнена лапароскопически-ассистированная резекция терминального отдела подвздошной кишки с илеоцекальным углом. После гистологического подтверждения о радикально выполненной резекции в пределах здоровых тканей сформирован механический илеоасцендоанастомоз по типу «бок в бок» (рис. 5).

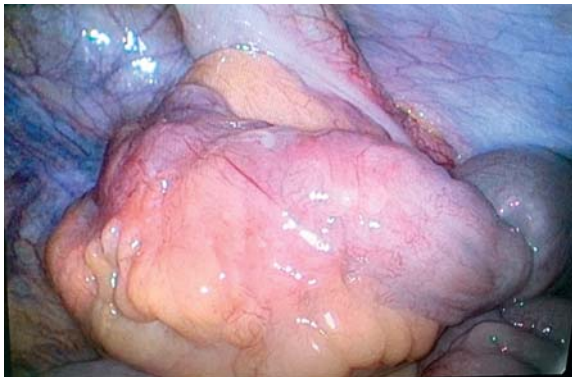


Рис. 4. Лапароскопия: поражённый сегмент подвздошной кишки.

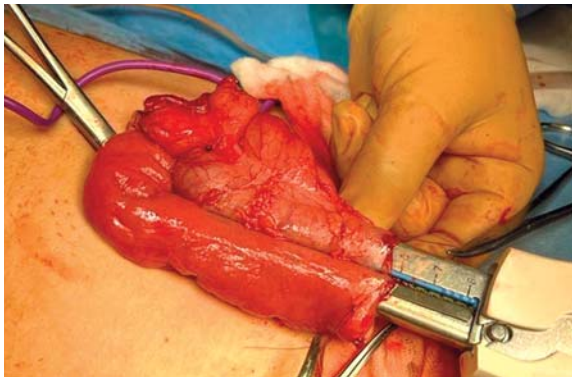


Рис. 5. Формирование механического тонко-толстокишечного анастомоза.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Первые послеоперационные сутки ребёнок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. На следующий день после оперативного вмешательства девочка переведена в отделение общей и плановой хирургии. Эпидуральная анальгезия завершена в первые послеоперационные сутки. На 2-е послеоперационные сутки проведено контрольное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по данным которого свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза не выявлено. После этого проведено удаление дренажа. Проведён 7-дневный курс антибактериальной терапии комбинацией цефтриаксона и метронидазола. Ребёнок консультирован врачом-гастроэнтерологом, проведена смена препарата анти-ФНО с инфликсимаба на адалимумаб. Послеоперационных осложнений в раннем и отдалённом послеоперационном периоде не отмечалось.

При контрольном обследовании, которое было проведено через 6 месяцев в гастроэнтерологическом отделении, в клинических и биохимических анализах крови патологических изменений не выявлено. На контрольной илеоколоноскопии зона анастомоза свободно проходима, эндоскопических признаков активности болезни Крона не выявлено.

ПРОГНОЗ

Болезнь Крона — хроническое заболевание, терапия которого направлена на поддержание ремиссии. Строгое выполнение рекомендаций по медикаментозной терапии, соблюдению диеты и образа жизни, а также ежегодный лабораторный и эндоскопический контроль помогают снизить риски обострений заболевания. Атаки болезни Крона могут приводить к формированию стриктур в различных отделах желудочно-кишечного тракта, что будет требовать повторных операций [3].

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует возможности своевременной диагностики осложнённого течения болезни Крона с формированием изолированной

стриктуры в илеоцекальной области как наиболее частой локализации этого заболевания. Отсутствие лабораторной, клинической и эндоскопической активности позволило провести одноэтапное хирургическое лечение, однако необходимо помнить, что болезнь Крона может поражать различные отделы желудочно-кишечного тракта с образованием стриктур как в тонкой, так и толстой кишке, возможны также сочетанные варианты. Зачастую хирургическое лечение проводится с выведением кишечных стом после резекции стриктур с целью отключения поражённых отделов кишечника [4]. Течение заболевания может и не поддаваться медикаментозной терапии, сохраняя высокую активность, но без образования стенозов. В подобных ситуациях также возможно оперативное вмешательство по стомированию пациента с целью исключения поддержания воспаления в кишечных стенках путём исключения попадания кишечного содержимого [5]. По нашему мнению, определение показаний к хирургическому лечению и объёму оперативного вмешательства должно носить персонифицированный характер и быть индивидуальным в каждом отдельном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример наглядно отражает эффективность мультидисциплинарного подхода к обследованию и определению своевременных показаний к хирургическому лечению ребёнка с болезнью Крона. Выбранная тактика одноэтапного хирургического лечения с ограниченной стриктурой илеоцекальной области и интраоперационной биопсии краёв резецированного сегмента кишки позволила выполнить одномоментную радикальную резекцию стриктуры кишечной трубки и избежать послеоперационных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1147–1159.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.282
2. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, et al. Inflammatory bowel disease in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(19):331–338. doi: 10.3238/arztebl.2017.0331
3. Yerushalmy-Feler A, Assa A. Pharmacological prevention and management of postoperative relapse in pediatric Crohn's disease. *Paediatr Drugs.* 2019;21(6):451–460. doi: 10.1007/s40272-019-00361-7
4. Dolinger MT, Dubinsky MC. The pediatric inflammatory Crohn's magnetic resonance enterography index: A step forward for transmural pediatric Crohn's disease monitoring and healing. *Gastroenterology.* 2022;163(5):1166–1167. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.047
5. Dharmaraj R, Nugent M, Simpson P, et al. Outcomes after fecal diversion for colonic and perianal Crohn disease in children. *J Pediatr Surg.* 2018;53(3):472–476. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.011

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ЛЕЧЕНИЯ ДВУХ ПАЦИЕНТОВ С СЕГМЕНТАРНОЙ МЛАДЕНЧЕСКОЙ ГЕМАНГИОМОЙ В ОБЛАСТИ ПРОМЕЖНОСТИ

А.С. Гурская, О.Н. Наковкин, М.А. Сулавко, Р.Р. Баязитов, Ф.С. Пилоян, Е.В. Екимовская, А.С. Чернявская, И.В. Карнута

ОБОСНОВАНИЕ

Младенческая (инфантильная) гемангиома — доброкачественное сосудистое новообразование, в основе которого лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток с нарушенной архитектоникой кровеносных сосудов [1]. Младенческие гемангиомы представляют собой одну из наиболее распространённых разновидностей доброкачественных опухолей детского возраста. Частота встречаемости имеет широкий диапазон — от 1:100 до 1:1200. У недоношенных детей с массой тела до 1000 г частота встречаемости возрастает до 20–30% [2, 3]. Наиболее частой локализацией являются области головы и шеи (до 60–80%) [4–7]. Обычно гемангиомы обнаруживают сразу же после рождения и значительно реже — в течение первых 2–3 месяцев жизни. Если у ребёнка уже есть одна гемангиома, то в течение первых 6 месяцев жизни в 75% случаев возможно появление дополнительных гемангиом на других участках тела. У 25–30% детей с гемангиомами лица сосудистые поражения отмечаются и в других областях тела. Младенческие гемангиомы у девочек встречаются в 2–3 раза чаще, чем у мальчиков [2, 3].

Младенческие гемангиомы входят в Международную классификацию сосудистых аномалий, разработанную Международным сообществом по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) [8]. Клинически по распространённости выделяют следующие формы: единичные (фокальные), сегментарные (занимают одну или несколько анатомических областей; часто встречаются синдромальные варианты младенческих гемангиом) и мультифокальные (редкие формы со множественными очагами и поражением внутренних органов). В зависимости от глубины поражения различают кожный, подкожный, смешанный и атипичный типы [1, 3].

Рост младенческих гемангиом сопровождается строгой стадийностью развития [9–11]:

- стадия первых проявлений: с рождения и в течение первых недель жизни (пятно синюшного, розоватого или белесого цвета);
- стадия быстрого роста (пролиферации): первые 2 месяца жизни; характеризуется ростом размера гемангиомы; ярко-красного цвета; становится горячей, бугристой и плотной на ощупь; могут появляться язвы, кровоточивость;
- стадия медленного роста (пролиферации): от 6 месяцев до 1,5 лет, поверхность гемангиомы становится матовой, интенсивность цвета снижается, появляется синюшный оттенок;
- стадия стабилизации: остановка роста, пальпаторно опухоль мягкая;
- стадия инволюции (регрессии) длится до 5–10 лет, сопровождается постепенным уменьшением размера, неравномерностью окраски; на ощупь гемангиома дряблая;
- стадия остаточных (резидуальных) явлений: формируется фиброзная рубцовая ткань на месте гемангиомы; участки гипо-и гиперпигментации (до 50–70% случаев).

Все без исключения младенческие гемангиомы, независимо от размера и локализации, требуют динамического наблюдения, поскольку на стадии пролиферации рост может быть очень быстрым [9, 10]. Согласно предложенной формуле «интервал наблюдения в неделях = возраст ребёнка в месяцах», ребёнок в возрасте 1 месяца должен быть осмотрен врачом 4 раза (каждую неделю), ребёнок 2 месяцев — 2 раза (через каждые две недели) [9].

Единичные младенческие гемангиомы без осложнённого течения и вне сложных анатомических локализаций в подавляющем большинстве случаев лечения не требуют и регрессируют самопроизвольно. Промежностное расположение гемангиом относится к сложным анатомическим локализациям, встречается в 10% случаев и часто сопровождается осложнениями с изъязвлениями опухоли, кровотечением, а также может сочетаться с другими пороками развития или входить в состав генетического синдрома.

При возникновении местных осложнений в виде изъязвлений и кровоточивости, а также при быстром росте на эстетически важных зонах, в областях с риском нарушения функций органов показано медикаментозное (бета-адреноблокаторы, глюкокортикоиды, противоопухолевые препараты) и хирургическое (при осложнённом течении и для коррекции остаточных явлений методами лазерной хирургии) лечение.

Согласно принятым клиническим рекомендациям, в лечении младенческих гемангиом первой линией медикаментозной терапии является пропранолол, также применяют комбинации с преднизолоном и цитостатиками (винбластин, винкристин, циклофосфамид) [1]. Необходима длительная терапия, поскольку пропранолол имеет определённую этапность воздействия: сужение сосудов → ингибирование ангиогенеза → индукция апоптоза. Чувствительность к пропранололу определяют с помощью биопсии сосудистого образования с выполнением иммуногистохимического исследования на наличие маркера Glut-1 (Glucose transporter 1).

Особого внимания требуют гемангиомы сложной анатомической локализации и, в частности, в области промежности, крестцово-копчиковой области, ягодиц. Такие образования могут входить в состав генетических синдромов: LUMBAR (L — гемангиома каудального отдела; U — урогенитальные аномалии; M — миелодисплазия; B — костные деформации; A — аноректальные пороки развития, артериальные пороки развития; R — пороки развития почек), PELVIS (P — гемангиома промежности; E — пороки развития наружных половых органов; L — липомиеломенингоцеле; V — пузырно-почечные аномалии; I — атрезия ануса; S — кожные образования), SACRAL (S — спинальный дизрафизм; A — аногенитальные аномалии; C — кожные аномалии; R — почечные и урологические аномалии; A — гемангиома люмбосакральной области). При осложнённом течении перинеальных младенческих гемангиом с изъязвлениями и кровотечениями практически невозможно избежать контакта раневой поверхности гемангиомы с калом и мочой у детей грудного возраста, что значимо ухудшает прогноз и диктует обязательное медикаментозное лечение, а в ряде случаев активную хирургическую тактику вплоть до выведения кишечной стомы [12].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

О пациенте. В мае 2024 года из отделения патологии новорождённых и детей грудного возраста ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница» в хирургическое отделение новорождённых и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава



Рис. 1. Внешний вид гемангиомы при поступлении.

России (далее — Центр) была переведена доношенная девочка в возрасте 2 месяцев жизни с жалобами на наличие обширных ран в ягодичной области и промежности, сосудистой мальформации в области промежности и правой нижней конечности. Ребёнок от четвёртой беременности, протекавшей на фоне гестационной артериальной гипертензии и протеинурии в третьем триместре, третьих срочных родов путём кесарева сечения. Масса тела при рождении 2850 г, длина тела 49 см. Сразу после рождения выявлена младенческая гемангиома в области промежности, ягодиц и правой стопы. Лечения не проводилось. В возрасте около 1 месяца жизни у ребёнка наблюдались прогрессирующие изъязвления и кровоточивость в области образования (рис. 1).

При поступлении в области промежности и ягодиц с переходом на нижние конечности до верхней трети бедра визуализирована обширная раневая поверхность с отсутствующей подкожно-жировой клетчаткой (некроз). Большие и малые половые губы, перианальная зона с выраженной гиперемией и отёком. Раневая поверхность с обширными инфицированными изъязвлениями; ткани контактно кровоточат; ребёнок беспокойный, выраженный болевой синдром. Гемангиома в области правой стопы и голеностопного сустава без признаков изъязвлений. Кожный покров бледный, мраморность; недостаточно развитая подкожно-жировая клетчатка; ребёнок отказывается от еды.

Предварительный диагноз. Основной: «Обширная гемангиома промежности, нижних конечностей. Пиодермия промежности и ягодичной области. LUMBAR синдром (?)». Сопутствующий: «Белково-энергетическая недостаточность. Малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно. Перинатальное поражение центральной нервной системы».

Результаты лабораторного и инструментального исследования. Ребёнок поступил в тяжёлом состоянии: тяжесть состояния обусловлена обширной площадью инфицированных изъязвлений в области ягодиц и промежности, выраженным болевым синдромом, явлениями эксикоза и интоксикации, белково-энергетической недостаточностью. Для дальнейшего лечения ребёнок переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых и детей грудного возраста. Выполнено комплексное лабораторно-инструментальное обследование: при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза данных за наличие объёмных образований нет; нейросонография, УЗИ почек — без патологии; эхокардиограмма (ЭхоКГ) — открытое овальное окно; сопутствующих врождённых патологий не выявлено.

С целью изоляции раневой поверхности от воздействия мочи установлен уретральный катетер. Учитывая обширную площадь некроза тканей в области гемангиомы, присоединение вторичной инфекции на фоне постоянного контакта с каловыми массами и мочой, а также выраженный болевой синдром у ребёнка, принято решение о выведении кишечной стомы (рис. 2). После стабилизации состояния и предоперационной подготовки ребёнку выведена раздельная двуствольная колостома на уровне сигмовидной кишки, также интраоперационно выполнена биопсия образования: в зоне неповреждённой поверхности геман-



Рис. 2. Внешний вид гемангиомы на момент начала терапии пропранололом.

гиомы на ягодице взят участок кожи; дефект ушит узловыми швами. Послеоперационный период протекал гладко, на 4-е послеоперационные сутки ребёнок переведён в хирургическое отделение.

Диагноз. Учитывая распространённость и локализацию сосудистой мальформации, у ребёнка был заподозрен LUMBAR-синдром. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и малого таза, пояснично-крестцового отдела позвоночника с внутривенным контрастированием визуализирована картина сосудистой мальформации параректальных мягких тканей, лимфаденопатия. Данных за объёмные образования, аномалии развития позвоночника и спинного мозга не выявлено. По результатам иммуногистохимического исследования биопсийного материала установлено, что гемангиома является Glut-1(+), что подтвердило наличие чувствительности к медикаментозной терапии бета-адреноблокатором (пропранолол).

Лечение. Перед началом лечения ребёнок был консультирован кардиологом, выполнены электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ: противопоказаний к терапии не выявлено.

Стартовая дозировка пропранолола составила 0,5 мг/кг в сутки перорально в три приёма с постепенным увеличением дозы до терапевтической — 2 мг/кг в сутки, которая была достигнута к третьим суткам лечения. Расширение дозировки проводилось под ежедневным контролем показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления, которые оставались в пределах возрастных референсов за время наблюдения.

При поступлении ребёнку была назначена эмпирическая антибактериальная терапия широкого спектра действия с её последующей коррекцией после получения результатов микробиологических посевов на флору и антибиотикочувствительность, также проводились противогрибковая и симптоматическая терапия, ежедневная двухкратная обработка раневой поверхности антисептическими растворами, которые чередовались с обработкой заживляющими мазями с сульфатиазолом серебра, повидон-йодом, гидрогелевым покрытием, обеспечивающим подавление роста бактериальных плёнок.

Динамика и результаты последующего наблюдения. На фоне лечения в области раневой поверхности отмечена выраженная положительная динамика — рост грануляционной ткани



Рис. 3. Внешний вид гемангиомы через 1 месяц терапии пропранололом.

и увеличение площади эпителизации, отсутствие участков некротизированных тканей. Для дальнейшего выхаживания ребёнок переведён в отделение патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией. Кратность приёма пропранолола скорректирована до 2 раз/сут в той же дозе под контролем показателей артериального давления и ЧСС.

После полного заживления области промежности уретральный катетер был удалён. Оставшиеся участки раневой поверхности гемангиомы покрыты грануляционной тканью, в стадии эпителизации, участков изъязвления нет, не кровоточат, болевой синдром отсутствует, инфекционный процесс купирован (рис. 3). Стул отходит по колостоме, без патологических потерь, фиксирован калоприёмник. Мать обучена уходу за стомой.

Через месяц от начала лечения ребёнок выписан домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Основной: Обширная гемангиома промежности, нижних конечностей. Пиодермия промежности и ягодичной области. Носитель колостомы, операция 24.05.2024 — наложение колостомы, биопсия сосудистого образования. Сопутствующий: Белково-энергетическая недостаточность. Малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно. Перинатальное поражение центральной нервной системы».

Через 4 месяца после полной эпителизации раневой поверхности в области гемангиомы ребёнок повторно госпитализирован в Центр с целью планового закрытия кишечной стомы: область промежности и ягодиц с рубцовыми изменениями, остаточные участки гемангиомы в стадии регрессии (рис. 4). Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии, терапия пропранололом продолжена амбулаторно.

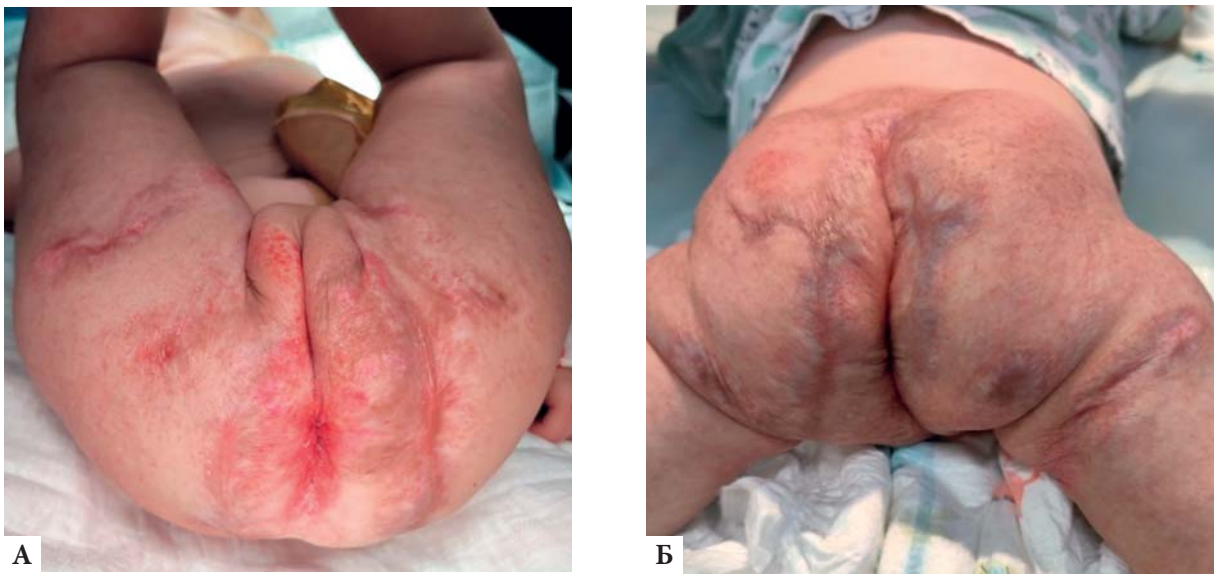


Рис. 4. Внешний вид гемангиомы через 4 месяца лечения пропранололом.

По данным катамнеза, спустя 6 месяцев наблюдается уменьшение площади гемангиомы, в том числе в области правой стопы и голеностопного сустава (рис. 5).

Прогноз. Несмотря на исходно тяжёлое состояние ребёнка, благодаря комплексному лечению, включая выведение колостомы, удалось быстро купировать осложнения гемангиомы сложной анатомической локализации. Хорошая переносимость ребёнком бета-адреноблокатора и чувствительность к нему гемангиомы Glut-1(+) обусловили эффективность проводимой терапии, однако из-за позднего обращения в клинику с уже развившимися тяжёлыми осложнениями (обширный некроз тканей) у ребёнка сформировались рубцовые изменения после заживления раневой поверхности. По мере созревания рубцов возможно их прогрессирование, что может потребовать дополнительного хирургического лечения (лазерная хирургия).



Рис. 5. Внешний вид через 6 месяцев терапии пропранололом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

О пациенте. В августе 2024 года из отделения патологии новорождённых и недоношенных детей ОБУЗ «Курская областная клиническая больница» в хирургическое отделение новорождённых и детей грудного возраста нашего Центра переведён доношенный мальчик в возрасте 16 дней жизни с жалобами на наличие сосудистой мальформации в области правой ягодицы, перианальной области и правой нижней конечности. В области ануса — прогрессирующие изъязвления и контактная кровоточивость. Ребёнок от третьей беременности, первых срочных родов на 39-й неделе гестации. Масса тела при рождении 3250 г, длина тела 35 см. Младенческая гемангиома обнаружена с рождения (рис. 6), в течение первых 2 недель жизни мать ребёнка отметила увеличение размеров образования, появление изъязвлений.

При поступлении визуализирована обширная гемангиома размером 6×5 см, расположенная в межъягодичной складке с распространением на область правой ягодицы и переходом на промежность. Образование, незначительно возвышающееся над уровнем кожи, тёплое на ощупь, представлено сетью расширенных капилляров, на правой ягодице в центре — 4 участка изъязвления, каждый размером до 1 см; также в области ануса имеются множественные участки кровоточивости в перианальных складках. В области правой голени, преимущественно по задней поверхности, гемангиома размером 5,5×2,5 см, без очагов изъязвления (рис. 7).

Предварительный диагноз. Основной: «Младенческая гемангиома правой ягодичной области с признаками изъязвления, правой голени». Сопутствующий: «Ишемия мозга. Малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно».

Результаты лабораторного и инструментального исследования. Общее состояние ребёнка средней степени тяжести; ребёнок периодически беспокоится, умеренный болевой синдром. Ребёнку выполнено комплексное лабораторно-инструментальное обследование:



Рис. 6. Внешний вид гемангиомы после рождения.



Рис. 7. Внешний вид гемангиомы при поступлении.

по результатам УЗИ органов брюшной полости в области печени новообразований не определяется, при УЗИ мягких тканей в крестцово-копчиковой области также без патологии; крупных питающих сосудов, идущих к гемангиомам, не визуализировано.

С целью исключить попадание мочи на рану катетеризирован мочевой пузырь. Для минимизации контакта области раны с каловыми массами ребёнку проводили очистительные клизмы 2 раза/сут.

С целью уточнения типа гемангиомы выполнена биопсия (взят участок неповреждённой поверхности гемангиомы на правой ягодице): по результатам иммуногистохимического исследования — Glut-1(+), что соответствует морфологической картине и иммунофенотипу ювенильной капиллярной гемангиомы.

Лечение. Проводилась ежедневная местная обработка антисептическими растворами, обработка заживляющими мазями с сульфатиазолом серебра, повидон-йодом; обработка бацитрацином + неомицином, гидрогелевым покрытием, обеспечивающим подавление роста бактериальных плёнок на раневой поверхности.

Перед началом терапии пропранолом ребёнок консультирован кардиологом, выполнено ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ: противопоказаний для проведения терапии не выявлено. Согласно рекомендациям кардиолога, стартовая доза составила 1 мг/кг сутки в три приёма строго после еды под контролем ЧСС и артериального давления. На следующий день у ребёнка отмечено ухудшение состояния: вялость, отказ от еды, метаболический ацидоз по кислотно-щелочному состоянию, снижение артериального давления до 67/30–67/38 мм рт.ст., ЧСС 120 уд./мин. Дозировка пропранолола была снижена до 0,5 мг/кг в сутки. На 5-е сутки приёма пропранолола, учитывая стабильные показатели ЧСС и артериального давления, дозировка препарата была повторно увеличена до 1 мг/кг в сутки. Выполнен контроль ЭКГ и ЭхоКГ — без отрицательной динамики.

Учитывая возможное сочетание перинеальной локализации гемангиомы (сегментарная форма) с синдромальной патологией, выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием: данных за распространение в малый таз, пресакральную область нет. Костные структуры без патологии.

Динамика и результаты последующего наблюдения. Коррекция дозировки препарата до терапевтической (2 мг/кг в сутки) была продолжена в отделении патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией. В течение 2 недель попытки достичь терапевтической дозы сопровождались эпизодами гипотонии и брадикардии, снижением аппетита, в связи с чем было принято решение о комбинированной медикаментозной терапии пропранололом (1,5 мг/кг в сутки в три приёма) с добавлением преднизолона перорально в дозировке 1 мг/кг в сутки однократно в течение трёх дней и далее по 2 мг/кг в сутки. Данная терапия проводилась под контролем ЧСС, артериального давления, уровня глюкозы крови — осложнений не отмечалась. Ребёнок выписан домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Основной: Сегментарная инфантильная гемангиома ягодичной области справа с признаками изъязвления, правой голени. Операция 30.08.2024: биопсия сосудистого образования. Сопутствующий: Ишемия мозга. Малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно».

На амбулаторном этапе ребёнку было рекомендовано продолжить комбинированную терапию (пропранолол в терапевтической дозе 2 мг/кг в сутки + преднизолон) 2 месяца с постепенным снижением дозы и отменой гормональной терапии под контролем кардиолога и детского хирурга по месту жительства, также с гастропротективной целью на фоне приёма преднизолона ребёнку был дополнительно назначен препарат алюминия фосфата.

По данным катамнеза, через месяц после выписки из стационара отмечена положительная динамика в виде побледнения гемангиомы, сокращения размеров; изъязвления и кровоточивость отсутствуют (рис. 8), однако через 4 месяца появились признаки повторного роста образования в виде новых участков разрастания капилляров по всей поверхности гемангиомы (рис. 9). Таким образом, несмотря на первично хороший ответ на стандартную дозу пропранолола, получен рецидив стадии пролиферации гемангиомы. При резистентности младенческой гемангиомы к терапии терапевтическая доза может быть увеличена

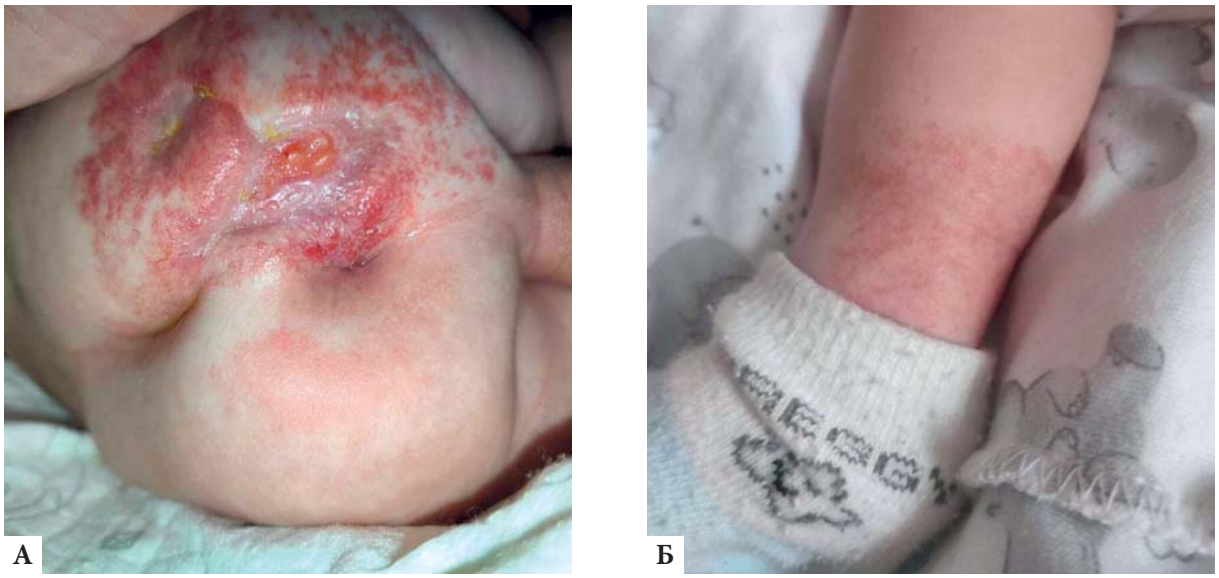


Рис. 8. Внешний вид гемангиомы через 1 месяц терапии пропранололом.



Рис. 9. Внешний вид гемангиомы через 4 месяца терапии пропранололом.

до 3 мг/кг в сутки [9], поэтому в динамике дозировка бета-адреноблокатора была увеличена до 2,5 мг/кг в сутки в три пероральных приёма под контролем ЭКГ, ЭхоКГ и наблюдением в динамике у педиатра, кардиолога, детского хирурга по месту жительства. На фоне коррекции дозы прогрессия младенческой гемангиомы остановлена, продолжено наблюдение ребёнка в катамнезе.

Прогноз. Несмотря на сложности при подборе дозировки пропранолола, была достигнута целевая эффективная доза в комбинации с преднизолоном. Учитывая положительную динамику на фоне лечения, можно говорить о хорошем прогнозе и исходе заболевания. Наступивший через 4 месяца рецидив роста гемангиомы был купирован увеличением дозы пропранолола до 2,5 мг/кг в сутки, что не выходит за допустимый терапевтический коридор.

ОБСУЖДЕНИЕ

В подавляющем большинстве случаев диагностика младенческой гемангиомы не вызывает трудностей. Образования обнаруживают с рождения врачи-неонатологи в роддоме или сами родители в период первого месяца жизни. Как правило, младенческие гемангиомы являются спорадическими, однако у ряда пациентов они входят в состав генетических синдромов. Так, например, синдромы PHACE (P — пороки развития задней черепной ямки; H — гемангиома лица, шеи или волосистой части головы; A — аномалии развития мозговых и шейных артерий; C — пороки развития сердца; E — аномалии развития глаз) и LUMBAR включают сегментарные гемангиомы в сочетании с множественными врождёнными аномалиями верхней и нижней половины туловища. Генетические механизмы, лежащие в их основе, в настоящее время неизвестны. Дальнейшие работы в области секвенирования генома могут помочь установить причины возникновения синдромальных форм младенческих гемангиом [13, 14].

С момента применения неселективных бета-адреноблокаторов для лечения сосудистых образований прошло уже более 15 лет — именно тогда были зафиксированы первые данные о регрессировании гемангиом у кардиологических пациентов на фоне специфического лечения [15]. В дальнейшем пропранолол показал себя высокоэффективным средством для лечения младенческих гемангиом. Результаты многочисленных клинических исследований убедительно демонстрировали положительную динамику в виде уменьшении объёма и остановки роста образований [15, 16]. Пропранолол назначают перорально в дозе 2–3 мг/кг в сутки на три приёма [1, 16]. Продолжительность лечения, по разным данным, составляет от 6 до 16 месяцев, при этом у большинства пациентов наблюдается значительное улучшение в течение первых нескольких месяцев лечения [15–17]. Побочные эффекты, возникающие примерно у 15% пациентов, при своевременном выявлении обратимы и поддаются коррекции [1, 17].

Пероральный приём преднизолона применяют также в терапии младенческой гемангиомы. Стандартный протокол лечения подразумевает терапевтическую дозировку 3 мг/кг в сутки в течение 1 месяца с последующим снижением дозы, что приводит к регрессу или стабилизации младенческой гемангиомы в большинстве случаев [18]. Эффективность преднизолона сопоставима с пропранололом, однако препарат обладает более серьёзными побочными эффектами, включая задержку роста и медикаментозный синдром Кушинга [19]. Несмотря на это, преднизолон остаётся вариантом лечения как в монотерапии, так и в комбинации с пропранололом при осложнённых обширных гемангиомах, в том числе резистентных к бета-адреноблокаторам.

Поскольку младенческие гемангиомы являются доброкачественными опухолями и хорошо отвечают на консервативную терапию, хирургического лечения в объёме удаления образования обычно не проводят [20], однако при осложнённом течении хирургическое вмешательство может оказаться необходимым, если есть функциональные нарушения поражённого органа, а также изъязвления, кровоточивость, выраженные косметические дефекты или необходимость изолировать раневую поверхность от воздействия кала и мочи. Чаще всего операция необходима при локализации младенческой гемангиомы в области головы и шеи, промежности, ягодицах; тактику хирургического лечения определяют индивидуально, в зависимости от характера поражения [1, 9, 21]. Многим пациентам уже после регресса гемангиомы для устранения остаточных фиброзных изменений кожи после инволюции образования требуется хирургическое лечение с применением лазерных методик [1, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемангиомы сложной анатомической локализации, а также с осложненным течением (изъязвления, кровоточивость, присоединение вторичной инфекции) не всегда поддаются медикаментозному лечению и в ряде случаев требуют хирургического вмешательства.

При назначении терапии пропранололом следует придерживаться терапевтической дозы 2–3 мг/кг в сутки перорально, при отсутствии эффекта рекомендована комбинация с преднизолоном (2–3 мг/кг в сутки перорально). В описанных нами клинических примерах представлены пациенты с младенческой гемангиомой ягодичной области и промежности с осложнённым течением в виде изъязвлений и кровоточивости. В первом клиническом наблюдении ребёнку потребовалось выведение колостомы, во втором случае назначение пропранолола было дополнено преднизолоном в связи с рецидивом роста гемангиомы после улучшения.

В целом прогноз при своевременном и грамотном лечении младенческой гемангиомы хороший, однако во всех случаях необходимо динамическое наблюдение для своевременного распознавания быстрой пролиферации опухоли и назначения медикаментозной терапии до возникновения тяжёлых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гемангиома инфантильная.* Клинические рекомендации. Национальное общество детских гематологов, онкологов, и др., 2023. 71 с.
2. Захарова И.Н., Котлукова Н.П., Рогинский В.В., и др. Что нужно знать педиатру о младенческих гемангиомах. *Медицинский совет.* 2016;(16):32–37. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-32-37 EDN: WTONNN

3. Хачатрян Л.А., Щербаков А.П., Чиквина И.И., Николаева Д.М. Новые подходы к решению старой проблемы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(1):122–135. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135
4. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: Challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg.* 2009;20(Suppl 1):678–684. Erratum in: *J Craniofac Surg.* 2009;20(5):1629–1630. doi: 10.1097/SCS.0b013e318193d6c1
5. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(6):663–669. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x
6. Hoornweg MJ. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: A case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinatal Epidemiol.* 2012;26(2):156–162. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01214.x
7. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(2):168–173. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00626.x
8. International Society for the Study of Vascular Anomalies [Internet]. Available from: https://www.issva.org
9. Поляев Ю.А., Мыльников А.А., Абушкин И.А., и др. Российская ассоциация детских хирургов. Диагностика и лечение младенческих гемангиом. Проект согласительного документа. *Детская хирургия.* 2020;24(3):142–156. EDN: NJRSBS
10. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: What parents' photographs tell us. *Pediatrics.* 2012;130(2):e314–320. doi: 10.1542/peds.2011-3683
11. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al.; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics.* 2008;122(2):360–367. doi: 10.1542/peds.2007-2767
12. Shah A, Tollefson M, Ahn ES, et al. Successful treatment of ulcerated hemangioma with diversion colostomy in a neonate with LUMBAR syndrome. *J Surg Case Rep.* 2024;2024(3):rjae114. doi: 10.1093/jscr/rjae114
13. Bayer ML, Frommelt PC, Blei F, et al. Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the International PHACE Syndrome Registry. *Am J Cardiol.* 2013;112(12):1948–1952. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.025
14. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, et al. PHACE syndrome: Clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):405–411. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187693
15. Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr.* 2011;170:493–501. doi: 10.1007/s00431-010-1324-2
16. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2011;128(2):e259–266. doi: 10.1542/peds.2010-0029
17. Solman L, Murabit A, Gnarra M, et al. Propranolol for infantile haemangiomas: Single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Childhood.* 2014;99:1132–1136. doi: 10.1136/archdischild-2014-306514
18. Greene AK, Couto RA. Oral prednisolone for infantile hemangioma: Efficacy and safety using a standardized treatment protocol. *Plastic Reconstruct Surg.* 2011;128(3):743–752. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182221398
19. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: A randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):323–330. doi: 10.1001/jamaoto.2013.6723
20. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al.; Subcommittee on the management of infantile hemangiomas. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475
21. Daramola OO, Chun RH, Nash JJ, et al. Surgical treatment of infantile hemangioma in a multidisciplinary vascular anomalies' clinic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(10):1271–1274. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.07.007

ГИГАНТСКИЙ ГАМАРТОМНЫЙ ПОЛИП ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У РЕБЁНКА С СИНДРОМОМ ПЕЙТЦА–ЕГЕРСА*

М.М. Лохматов, Е.И. Хватова, Г.А. Королев, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, Т.Н. Будкина, Е.Ю. Дьяконова, А.С. Бекин

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Пейтца–Егерса является редким врождённым генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. Его распространённость точно не установлена. Частота рождения детей с этим заболеванием ориентировочно составляет от 1:25 000 до 1:280 000 случаев в год [2]. Не выявлено половых, расовых и этнических различий у детей с этим синдромом [3].

В основе развития заболевания лежит мутация в гене *STK11* в локусе 19p13.3 [4]. При этом нарушается функция кодируемого белка-супрессора опухолевого роста, что повышает риск злокачественных новообразований [3, 5]. Существуют различные мнения по поводу злокачественного потенциала гамартомных полипов [6, 7]. Y.M. Whang и соавт. [7] полагают, что полипы не подвержены малигнизации, однако не исключают цепочку перехода гамартома–аденома–карцинома [7, 8]. По другим данным, у больных синдромом Пейтца–Егерса риск развития злокачественных новообразований составляет 85% [9]. Для подтверждения диагноза рекомендовано проведение генетического анализа. При этом многие обнаруженные мутации в гене *STK11* являются точечными выпадениями участков гена (missense-mutations), редко встречаются делеции (более крупные морфологические изменения локусов гена) [10, 11]. Описаны случаи, когда изменения в гене *STK11* не выявляются, что указывает на возможность существования иных, пока ещё не идентифицированных генетических мутаций, определяющих развитие клинической картины синдрома Пейтца–Егерса [10].

Особенностью проявлений синдрома Пейтца–Егерса является сочетание полипоза с характерной пигментацией по типу лентиго. Пигментные пятна располагаются на красной кайме губ, слизистой оболочке рта, реже на ладонях, стопах и в перианальной области [12]. Важным клиническим проявлением синдрома Пейтца–Егерса является формирование гамартомных полипов на протяжении всей жизни больных по всему желудочно-кишечному тракту [13].

Морфологически полипы представляют собой гиперпластические разрастания без признаков клеточной атипии. Характерной чертой образований является наличие в их строме пучков с древовидно-ветвящимися гладкомышечными волокнами, исходящих из собственной пластинки слизистой оболочки [12, 14]. Наличие образований характеризуется абдоминальным болевым синдромом. При этом под действием деформации и изъязвления поверхности полипа у больных часто отмечаются желудочно-кишечные кровотечения. Кровотечения носят скрытый характер и приводят к железодефицитной анемии, постоянной слабости, астении, задержке роста и развития ребёнка [3, 5].

Поскольку симптомы неспецифичны, зачастую манифестацией заболевания у детей являются такие осложнения, как тонко-тонкокишечная инвагинация, непроходимость

* Клинический пример опубликован в журнале «Российский педиатрический журнал». 2024;27(6). doi: https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-6

желудочно-кишечного тракта и перфорация кишечной стенки [15]. Установлено, что более 70% больных в возрасте до 18 лет прооперированы в экстренном порядке и до 40% из них подвергались повторным лапаротомиям [16]. Необходимо отметить, что удаление полипов хирургическим путём эффективно, но способствует формированию спаечного процесса в брюшной полости, укорочению длины кишечника и служит причиной развития синдрома короткой кишки [17]. В зависимости от размера полипы могут вызывать кишечную инвагинацию и обтурацию просвета кишки с развитием кишечной непроходимости. Самым частым осложнением считается инвагинация кишечника: риск её возникновения у детей в возрасте до 10 лет составляется 15%, а в возрасте до 20 лет — 50% [18]. У больных синдромом Пейтца–Егерса в 50% случаев полипы локализуются в тонкой кишке, в желудке и толстой кишке встречаются в 30% и 15% случаев соответственно. Необходимо отметить, что оставшиеся 5% полипов можно обнаружить вне желудочно-кишечного тракта, а именно в мочевом пузыре и желчном пузыре, носовой полости, бронхах [6].

Тонкая кишка — протяжённый полый орган, длина которого может достигать 6 м, в связи с чем визуализировать область интереса в её глубоких отделах представляется сложной задачей [19]. При подозрении на синдром наследственного полипоза одним из методов обследования является трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Часто у больных визуализируется рецидивирующий инвагинат. В просвете тонкой кишки обнаруживают гиперэхогенное образование, фиксированное к стенке или исходящее из стенки (слизистого или подслизистого слоёв), с образованием вокруг данной петли кольцевидной или мишеневидной структуры с формированием тонко-тонкокишечного инвагината. Однако УЗИ органов брюшной полости не является основным методом диагностики, так как не даёт возможности визуализировать мелкие структуры полипов, особенно в тонкой кишке, что крайне важно при диагностике синдрома Пейтца–Егерса [20]. Золотым стандартом верификации диагноза являются эндоскопические методы обследования: эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, видеокапсульная эндоскопия и баллонная энтероскопия [21, 22]. Развитие высоких технологий и внедрение в практику видеокапсульной эндоскопии позволяют осмотреть всю тонкую и толстую кишку без выполнения хирургической интервенции и лучевого воздействия [23]. Однако из-за низкой манёвренности капсулы нет возможности осуществить детальный осмотр слизистой оболочки кишечника без инсуффляции воздухом [24]. Высокоинформативным и малоинвазивным способом визуализации внутрипросветных дефектов является баллонная энтероскопия. Её преимуществом перед другими методами инструментальной диагностики является возможность не только внутрипросветной визуализации полипов в глубоких отделах тонкой кишки, но и возможность производить одномоментную полипэктомию [25].

Таким образом, своевременная диагностика и этапное лечение больных синдромом Пейтца–Егерса посредством эндоскопического обследования позволяют снизить частоту полостных операций и улучшить качество жизни детей и взрослых.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Больной С. госпитализирован в отделение общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в декабре 2023 года с жалобами на примесь крови в стуле.

Анамнез болезни. С 2 лет родители ребёнка стали отмечать появление пигментных пятен на слизистой оболочке губ. В возрасте 6 лет (лето 2023 года) родители заметили прожилки крови в стуле. За медицинской помощью не обращались. В сентябре 2023 года родители поняли, что состояние ребёнка ухудшилось, когда в стуле появились сгустки крови. Это послужило причиной обращения в частный медицинский центр к врачу-колопроктологу. После консультации врачом было рекомендовано выполнение колоноскопии, по результатам которой выявлено эпителиальное образование ободочной кишки 0-1s (по Парижской эндоскопической классификации), тип II по классификации поверхности полипа NICE. В течение 2 месяцев ребёнок наблюдался у хирурга по месту жительства. В ноябре 2023 года ему выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастным усилением: выявлены признаки опухолевидного образования нисходящего отдела ободочной кишки и незначительная брыжеечная лимфаденопатия по Node-RADS II степени.

После телемедицинской консультации ребёнок впервые госпитализирован в отделение общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на примесь крови в стуле.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При поступлении все показатели находились в пределе референсных значений. По данным УЗИ органов брюшной полости, слева, предположительно в проекции ободочной кишки, выявлено образование неправильной формы размером 68×35×34 мм с неровными контурами, при этом определялись зоны повышенной и пониженной эхогенности. Учитывая полученные данные, было принято решение о проведении колоноскопии с последующим определением тактики ведения больного. При колоноскопии выявлен гигантский конгломерат полиповидных образований в просвете нисходящей ободочной кишки на узком основании размером 10×4×5 см (рис. 1), практически полностью перекрывающий просвет толстой кишки (0-1p по Парижской классификации), в других отделах толстой кишки гамартомные полипы не выявлены. При эзофагогастродуоденоскопии выявлены единичные полипы на широком основании в своде желудка диаметром 2–3 мм (0-1s по Парижской классификации).

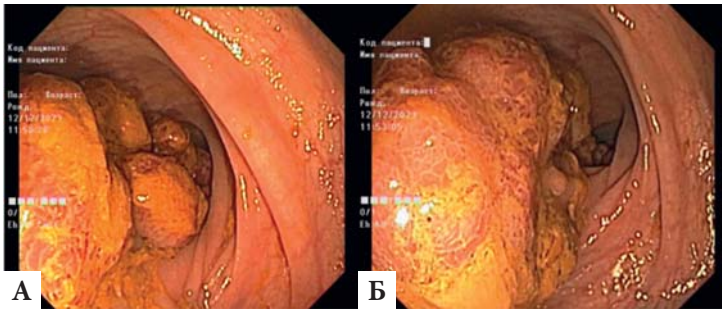


Рис. 1. Эндоскопическая картина гигантского единичного полипа в просвете нисходящей ободочной кишки.

ЛЕЧЕНИЕ

Выполнена последовательная фрагментарная электроэксцизия полипа. Учитывая объём удалённого образования, после восстановления проходимости просвета толстой кишки было принято решение оставить фрагмент полипа в области основания, чтобы минимизировать риск перфорации толстой кишки (рис. 2).



Рис. 2. Эндоскопическая картина после фрагментарного удаления основной массы полипа.

Просвет кишки был восстановлен. Ранний послеоперационный период протекал гладко. По данным морфологического анализа биопсийного материала определены древовидно-ветвящиеся пучки гладкомышечных волокон.

ДИАГНОЗ

Учитывая наличие пигментации у ребёнка в области носогубного треугольника, жалобы на примесь крови в стуле, выявленное и удалённое образование толстой кишки, а также данные гистологического анализа биопсии, принято решение о выполнении генетического обследования. По данным полного секвенирования экзома и после консультации генетика больному установлен диагноз: «Синдром Пейтца–Егерса».

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

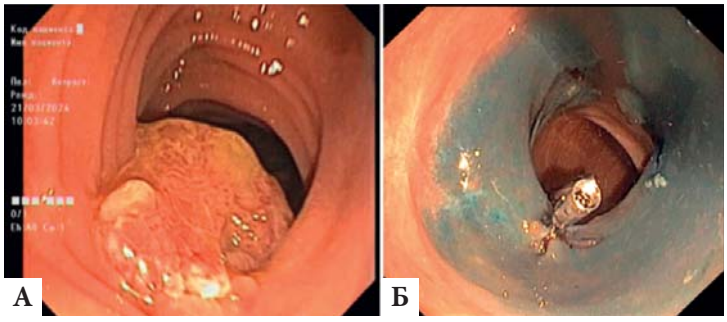


Рис. 3. Эндоскопическая картина полипа после выполнения первого (А) и второго (Б) этапа удаления.

В межгоспитальном периоде состояние ребёнка было удовлетворительное, повторных эпизодов желудочно-кишечного кровотечения не отмечалось. Через 3 месяца при контрольном обследовании на месте удалённого полипа определялось дольчатое полиповидное образование диаметром до 2 см, покрытое гиперемированной слизистой оболочкой с очагами эрозирования (рис. 3, А). Вторым этапом эндоскопического лечения было радикальное удаление оставшегося фрагмента полипа. На ложе была наложена эндоскопическая клипса (см. рис. 3, Б). Послеоперационный период протекал гладко, эпизодов желудочно-кишечного кровотечения также не отмечалось. Ребёнок выписан из стационара на пятые послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии.

ПРОГНОЗ

Больному с диагнозом синдрома Пейтца–Егерса предстоит длительный период наблюдения с регулярным выполнением эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии в сочетании с видеокапсульной эндоскопией и баллонной энтероскопией. Эти эндоскопические обследования необходимы для динамического наблюдения за состоянием пациента с целью своевременного удаления новообразований и профилактики развития осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Пейтца–Егерса — редкий наследственный синдром с разнообразным течением заболевания, при котором наблюдается высокая вариативность локализации процесса. Наше клиническое наблюдение показывает, что при полипозе желудочно-кишечного тракта может формироваться единичный гигантский полип.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu XJ, Gu GL, Wei XM, et al. Expression of key members of classical WNT signal pathway in Peutz-Jeghers syndrome. *World Chinese J Digestology*. 2013;21(8):655–660. doi: 10.11569/wcjd.v21.i8.655
2. Киракосян Е.В., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю. Высокотехнологическая диагностика и энтероскопическое лечение детей с синдромом Пейтца-Егерса. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(1):17–22. doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-17-22
3. Wang R, Qi X, Liu X, Guo X. Peutz-Jeghers syndrome: Four cases in one family. *Intractable rare diseases research*. 2016;5(1):42–3. doi: 10.5582/irdr.2015.01036
4. Altamish M, Dahiya R, Singh AK, et al. Role of the serine/threonine kinase 11 (STK11) or liver kinase B1 (LKB1) gene in Peutz-Jeghers syndrome. *Crit Rev Eukaryotic Gene Expression*. 2020;30(3):245–252. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020033451
5. Таганов А.В., Тамразова О.Б., Молочков А.В., и др. Синдром Пейтца-Егерса в детской дерматологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(2):123–129. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-123-129
6. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., и др. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2015;4(2):384–395. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465
7. Whang YM, Park SI, Trenary IA, et al. LKB1 deficiency enhances sensitivity to energetic stress induced by erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer (NSCLC) cells. *Oncogene* 2015;35(7):856–866. doi: 10.1038/onc.2015.140
8. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ, et al. Peutz-Jeghers syndrome. University of Washington, Seattle; 1993. [updated 2021 Sep 2]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/
9. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clinical cancer research*. 2006;12(10):3209–3215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
10. Boardman LA, Couch FJ, Burgart LJ, et al. Genetic heterogeneity in Peutz-Jeghers syndrome. *Human mutation*. 2000;16(1):23–30. doi: 10.1002/1098-1004(200007)16:1<23::AID-HUMU5>3.0.CO;2-M
11. Mehenni H, Resta N, Guanti G, et al. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(8):1924–33. doi: 10.1007/s10620-006-9435-3
12. Sandru F, Petca A, Dumitrascu MC, et al. Peutz-Jeghers syndrome: Skin manifestations and endocrine anomalies (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2021;22(6):1387. doi: 10.3892/etm.2021.10823
13. Лохматов М.М., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Дьяконова Е.Ю. Синдром Пейтца-Егерса: диагностические и лечебные возможности современной внутрипросветной эндоскопии на примере собственного клинического наблюдения. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):395–398. doi: 10.15690/pf.v13i4.1614
14. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):85–96. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
15. Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The Management of Peutz-Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med*. 2021;10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473
16. Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: Implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):219–220. doi: 10.1097/00005176-200408000-00027
17. Zhang LJ, Su Z, Li XL, et al. Peutz-Jeghers syndrome with early onset of pre-adolescent gynecomastia: A predigree case report and clinical and molecular genetic analysis. *Am J Transl Res*. 2017;9(5):2639–2644.

18. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, et al. Clinical guidelines for diagnosis and management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adults. *Digestion.* 2023;104(5):335–347. doi: 10.1159/000529799
19. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: A factor essential for gut adaptation. *Gut.* 1991;32(11):1321–1323. doi: 10.1136/gut.32.11.1321
20. Осадчук М.А., Козлова И.В. Болезни тонкой и толстой кишки. Саратов: Саратовский медицинский институт; 1998. С. 183–192. EDN: TDHLKJ
21. Воробей А.В., Орловский Ю.Н., Лагодич Н.А., Ивашко М.Г. Опыт применения двухбаллонной энтероскопии при патологии тонкой кишки и панкреатобилиарной зоны. *Новости хирургии.* 2010;18(4):31–40.
22. Shakil S, Aldaher Z, DiValentin L. Peutz-Jeghers syndrome presenting with anemia: A case report. *Cureus.* 2022;14(7):e26481. doi: 10.7759/cureus.26481
23. Parsi MA, Burke CA. Utility of capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endoscop Clin North Am*. 2004;14(1):159–167. doi: 10.1016/j.giec.2003.10.012
24. Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H, et al. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endoscop*. 2010;72(6):1209–1216. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.018
25. Yamamoto H, Sugano K. A new method of enteroscopy: The double balloon method. *Canad J Gastroenterol.* 2003;17(4):273–274. doi: 10.1155/2003/309532

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ HIP-SPINE СИНДРОМА У РЕБЁНКА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ IVB ТИПА: 10-ЛЕТНЕЕ КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ*

О.Б. Челпаченко, А.П. Плотников, А.С. Бутенко, И.П. Пимбурский, К.В. Жердев, П.А. Зубков

ОБОСНОВАНИЕ

Самыми частыми причинами сагиттального дисбаланса туловища являются деформации позвоночника и контрактуры тазобедренных суставов в сочетании с недостаточной величиной поясничного лордоза [1–4]. Коксо-вертебральный синдром (Hip-spine syndrome, HSS) — сочетанная патология тазобедренных суставов и поясничного отдела позвоночника. У больных может развиться то, что лучше всего называется вторичным HSS, при котором повреждения тазобедренных суставов и позвоночника взаимосвязаны. Патологический процесс в тазобедренном суставе может привести к сгибательной контрактуре, что обычно сопровождается наклоном таза кпереди и поясничным гиперлордозом, что в свою очередь приводит к подвывиху задних фасеток и провоцирует болевой синдром. В таких случаях симптомы, вызванные нарушениями в позвоночнике, являются вторичными по отношению к патологии бедра. И наоборот, деформация поясничного отдела позвоночника приводит к формированию наклона таза, в результате чего головка бедренной кости децентрируется по отношению к вертлужной впадине, что приводит к быстрому прогрессированию дегенеративно-дистрофического процесса в тазобедренных суставах [5].

Оперативное лечение больных HSS представляет значительные трудности, обусловленные необходимостью принятия решения о первичной хирургической коррекции патологии тазобедренных суставов или деформации позвоночника.

HSS у детей чаще всего связан с системными наследственными заболеваниями скелета. Одним из таких заболеваний является мукополисахаридоз IV типа, который часто ошибочно принимают за спондилоэпифизарную дисплазию. Обе эти формы патологии сопровождаются поражением позвоночника и тазобедренных суставов и имеют идентичную рентгеновскую картину.

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных болезней накопления, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов. Они определяются мутациями генов, контролирующих процесс лизосомного гидролиза макромолекул. МПС IV типа — наследственная болезнь накопления, обусловленная дефицитом лизосомных гидролаз, таких как галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (МПС IVA) или β-галактозидазы (МПС IVB); обусловлена отложением в соединительной ткани кератансульфата и характеризуется значительной деформацией скелета и отставанием в росте [6, 7]. В свою очередь врождённая спондилоэпифизарная дисплазия — одно из заболеваний скелета, вызываемое мутациями в гене *COL2A1*. Мутации этого гена нарушают сборку молекул коллагена II типа, что препятствует правильному развитию костей и вызывает симптомы этой болезни [7, 8]. Оперативное лече-

* Клинический пример опубликован в журнале «Российский педиатрический журнал». 2024;27(6). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-6

ние больных HSS является достаточно сложной задачей, своевременное решение которой относительно тактики хирургической коррекции определяет прогноз двигательных возможностей таких больных.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Больная С., 9 лет, больна с рождения, первично поступила в психоневрологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом «Спондилоэпифизарная дисплазия. Трисомия XXX (по данным молекулярно-генетического обследования по месту жительства). Наследственная полинейропатия, дизартрия, задержка речевого развития, логоневроз. Тораколюмбалгии».

При поступлении. При осмотре больная передвигалась самостоятельно нейропатической походкой без дополнительных средств опоры. Боли в грудопоясничном переходе отмечались при наклонах туловища. При пальпации паравертебральных точек и по линии остистых отростков в проекции грудопоясничного перехода отмечался выраженный болевой синдром (рис. 1).

Консультирована ортопедом.

ДИАГНОЗ

По данным клинической и рентгеновской картины поставлен диагноз: «Локальная кифотическая деформация на уровне грудопоясничного перехода Th12-L1 позвонков (34° по Коббу) на фоне гипоплазии тела L1 позвонка, стеноз позвоночного канала (до 35%, обусловленный смещением Th12 позвонка кпереди по отношению к L1), левосторонний грудопоясничный сколиоз (28° по Коббу), болевой синдром».

Мобильность деформации по данным функциональных проб и тесту Риссера свидетельствовала о высоком потенциале её прогрессирования.

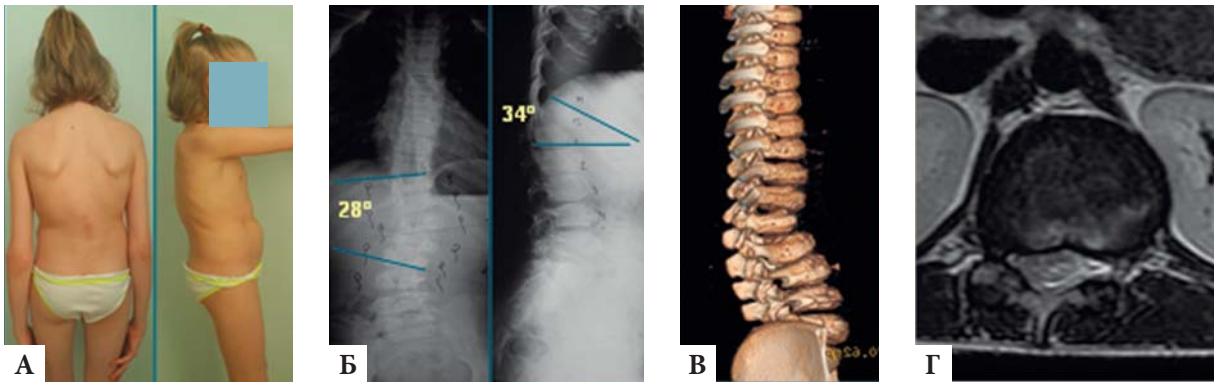


Рис. 1. Внешний вид пациента (А). Рентгенограммы (Б), 3D-компьютерная томография (В), магнитно-резонансная томограмма до лечения от 2014 года (Г). Угол сколиотической дуги по Коббу — 28°, вершиной дуги является Th12 позвонок, отмечаются торсия и ротация вершинного позвонка. По данным боковых спондилограмм определяется сегментарная кифотическая деформация на уровне сегмента Th12-L1 величиной 34° с признаками смещения Th12 позвонка кпереди.

ЛЕЧЕНИЕ

Выполнено оперативное вмешательство: транспедикулярная фиксация Th10-L4, G2-остеотомия на уровне Th12-L1 позвонков с коррекцией локальной кифотической деформации под контролем нейрофизиологического нейромониторинга [9]. Болевой синдром купирован, достигнута полная коррекция деформации (до 0°) грудопоясничного перехода (рис. 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная в удовлетворительном состоянии выписана домой под наблюдение ортопеда. При осмотре через год после операции передвигалась самостоятельно без дополнительных средств опоры.

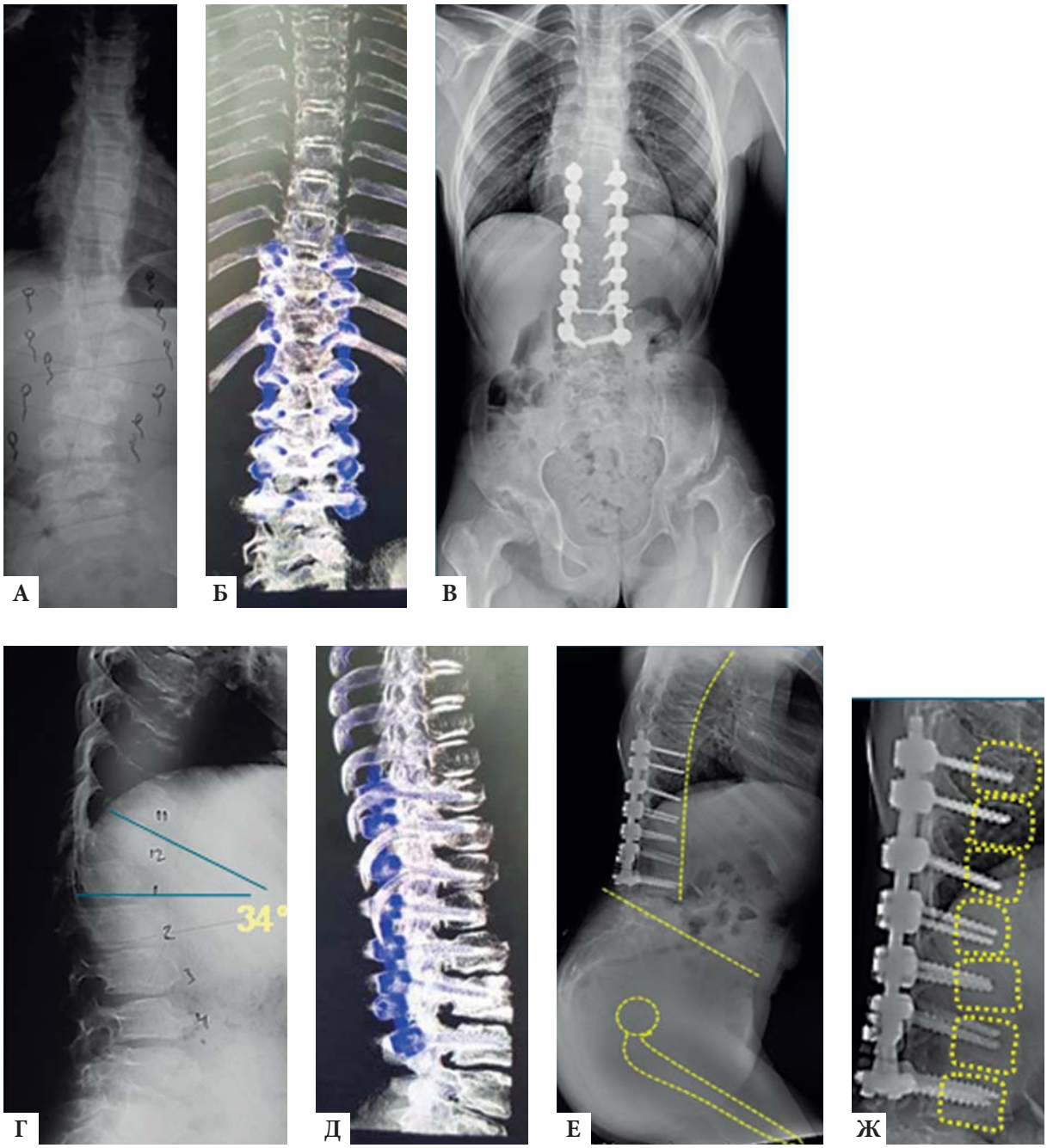


Рис. 2. Рентгенограммы пациента в динамике: до (А, Г), через 1 год (Б, Д), 3 года (В, Е, Ж) после первичного оперативного вмешательства.

С июня 2016 года у больной появились жалобы на нарушение походки (стала хромать на правую ногу, нарушения походки носили преходящий характер), нарастание болевого синдрома в правой нижней конечности, формирование сгибательной установки в правом тазобедренном и коленном суставах. Девочка перестала ходить самостоятельно, стала использовать в качестве дополнительной опоры ходунки. Проводилась внутрисуставная блокада тазобедренных суставов Наропином и Дипроспаном с временным положительным эффектом. По месту жительства получала курсы восстановительного лечения с незначительным эффектом.

Через 2 года были выполнены контрольные рентгенограммы позвоночника и тазобедренных суставов. Установлена полная коррекция локальной кифотической деформации грудопоясничного перехода, однако выявлена резорбция костной ткани вокруг дистальных винтов. Девочка за год выросла на 4 см, при этом отмечена выраженная отрицательная динамика со стороны тазобедренных суставов в виде разрушения головок бедренных костей, в связи с чем 17.11.2016 выполнен частичный перемонтаж металлоконструкции с пролонгацией транспедикулярной фиксации до L5 позвонка. Далее отмечено стремительное прогрессирование сгибательно-приводящих контрактур тазобедренных суставов на фоне разрушения головок бедренных костей и формирования патологического вывиха бёдер (рис. 3) [5].

Прогрессирование контрактур тазобедренных суставов, появление компенсаторных сгибательных установок в коленных суставах, стойкий болевой синдром в тазобедренных суставах способствовали формированию позитивного сагиттального дисбаланса туловища (наклон кпереди) (рис. 4). Рентгеновская оценка состояния сагиттального баланса туловища показала смещение сагиттальной вертикальной оси (sagittal vertical axis, SVA) на 15 см кпереди (рис. 5).



Рис. 3. Отрицательная рентгеновская динамика поражения тазобедренных суставов по годам: отмечается прогрессирующее разрушение головок бедренных костей с формированием патологического вывиха бёдер.



Рис. 4. Формирование сагиттального дисбаланса туловища в динамике.

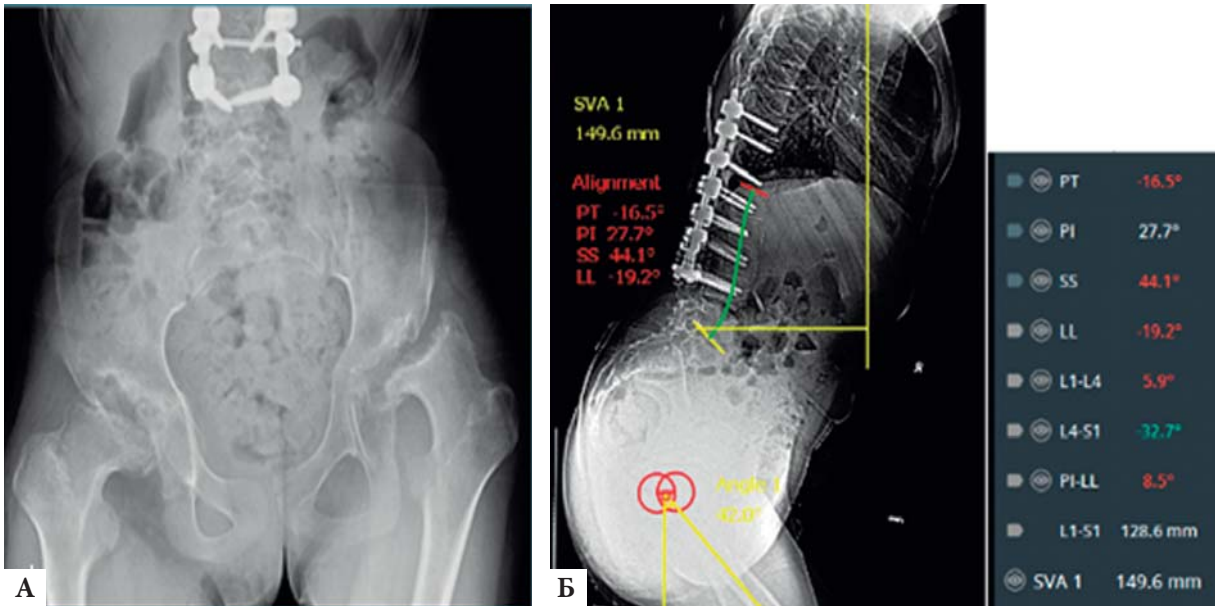


Рис. 5. Рентгеновская оценка поражения тазобедренных суставов (А) и сагиттального дисбаланса туловища (Б) при госпитализации в 2018 году.

Таким образом, в 2018 году у больной сформировались стойкий сагиттальный дисбаланс туловища, выраженный болевой синдром в тазобедренных суставах. Больная стала передвигаться с дополнительной опорой на ходунки в пределах помещения, остальное время передвигалась на сидячем кресле-каталке.

Учитывая клинико-рентгеновскую картину, наличие прогрессирующего сагиттального дисбаланса туловища за счёт сгибательной контрактуры тазобедренных суставов, некурабельность контрактур тазобедренных суставов из-за открытых Y-образных хрящей, необходимость непрерывной реабилитации и сохранения способности вертикального самостоятельного передвижения (опасность утраты этой способности обусловлена прогрессирующей слабостью мышц при условии выраженного сагиттального дисбаланса), перспективность в отношении выполнения эндопротезирования тазобедренных суставов в будущем (сохранность полного разгибания в коленных суставах, сохранность мышц нижних конечностей), а также нецелесообразность выполнения реконструктивных вмешательств на уровне тазобедренного сустава (например разгибательных остеотомий на уровне бёдер) из-за риска создания неблагоприятных условий для будущего эндопротезирования тазобедренных суставов (по данным консультации эндопротезистов) [10–12], высокую комплаентность пациентки и её родителей, нами принято решение о необходимости выполнения разгибательной корригирующей вертебротомии на уровне поясничного отдела позвоночника для восстановления сагиттального баланса туловища и восстановления способности к самостоятельному передвижению, согласно предоперационному планированию. При этом достаточно значимым является способ коррекции сагиттального дисбаланса позвоночника, включающий клиновидную остеотомию L4 позвонка (G4 по шкале Шваба), коррекцию деформации и фиксацию позвонков с помощью транспедикулярной системы. Объём клиновидной резекции позвонка рассчитывался так, чтобы достичь равновесного состояния суммы всех изгибов позвоночника, при котором в положении стоя линия, проведённая через центр тела С7 позвонка и центр

диска L5-S1, была параллельна линии отвеса, что необходимо для коррекции сагиттального дисбаланса туловища.

Операция была начата с выполнения G2-остетомий на всём протяжении планируемой металлофиксации. Основной объём клиновидной резекции тела L4 позвонка выполнялся закрыто, до выполнения ламинэктомии и обнажения задней стенки резецируемого тела позвонка, путём ультразвуковой деструкции губчатой кости билатерально через транспедикулярные доступы под контролем электронного оптического преобразователя. Объём резекции тела был расширен за счёт резекции верхней замыкательной пластинки резецируемого тела позвонка и тотальной дискэктомии. Далее выполнены ламинэктомия, резекция корней дуг позвонков, а также обнажение и остеотомия задней и боковых стенок тела резецируемого позвонка с применением ультразвукового костного скальпеля. Затем выполнена парциальная резекция дуг выше- и нижерасположенных позвонков для профилактики гофрирования дурального мешка при смыкании зоны остеотомии позвоночника за счёт контракции на транспедикулярные фиксирующие винты. При постепенном разгибании поясничного отдела позвоночника на операционном столе края сформированного дефекта сомкнулись, была достигнута коррекция деформации за счёт укорочения задней опорной колонны позвоночника при сохранённой высоте передней колонны [13–16]. Смыкание остеотомического дефекта выполнялось под контролем транскраниально вызванных моторных потенциалов для обеспечения неврологической безопасности на этапе коррекции деформации позвоночника. Непрерывно по ходу разгибания поясничного отдела позвоночника визуально контролировали состояние дурального мешка и корешков спинного мозга в зоне остеотомического дефекта для предотвращения их компрессии, после чего в установленные ранее транспедикулярные винты в тела позвонков выше и ниже уровня остеотомии уложили предварительно отмоделированные стержни, произвели окончательную фиксацию поясничного отдела позвоночника с включением в зону спондилодеза крыльев подвздошных костей.

Учитывая высокую степень мобилизации позвоночника в ходе выполняемой вертебротомии, необходимо применять мультистержневую компоновку металлоконструкции. Снижение рисков хирургической коррекции сагиттального дисбаланса туловища у детей достигается за счёт применения ультразвукового костного скальпеля Misonix и интраоперационного нейрофизиологического мониторинга [9], что сопровождается снижением интраоперационной кровопотери и риска неврологических осложнений [17].

Данные лучевых методов исследования (компьютерная томография и рентгенография), а также внешний вид больной до и после хирургической коррекции дисбаланса туловища представлены на рис. 6.

Несмотря на первичность патологии тазобедренных суставов при HSS у больной, для коррекции сагиттального дисбаланса туловища нами выполнена разгибательная остеотомия поясничного отдела позвоночника. В данном случае причиной отказа от тотального эндопротезирования тазобедренных суставов было наличие открытых зон роста [10–12]. Дорсальная коррекция и фиксация пояснично-крестцового отдела позвоночника с декомпрессией позвоночного канала с задней клиновидной резекцией L4 позвонка (педикулярная субтракционная остеотомия 4-го типа по шкале Шваба) позволили компенсировать сагиттальный дисбаланс до момента закрытия зон роста, тем самым удалось сохранить способность больной к вертикальному передвижению. Изменения рентгеновских ангулометрических параметров на постуральных рентгенограммах до и после педикулярной субтракционной остеотомии представлены на рис. 7.

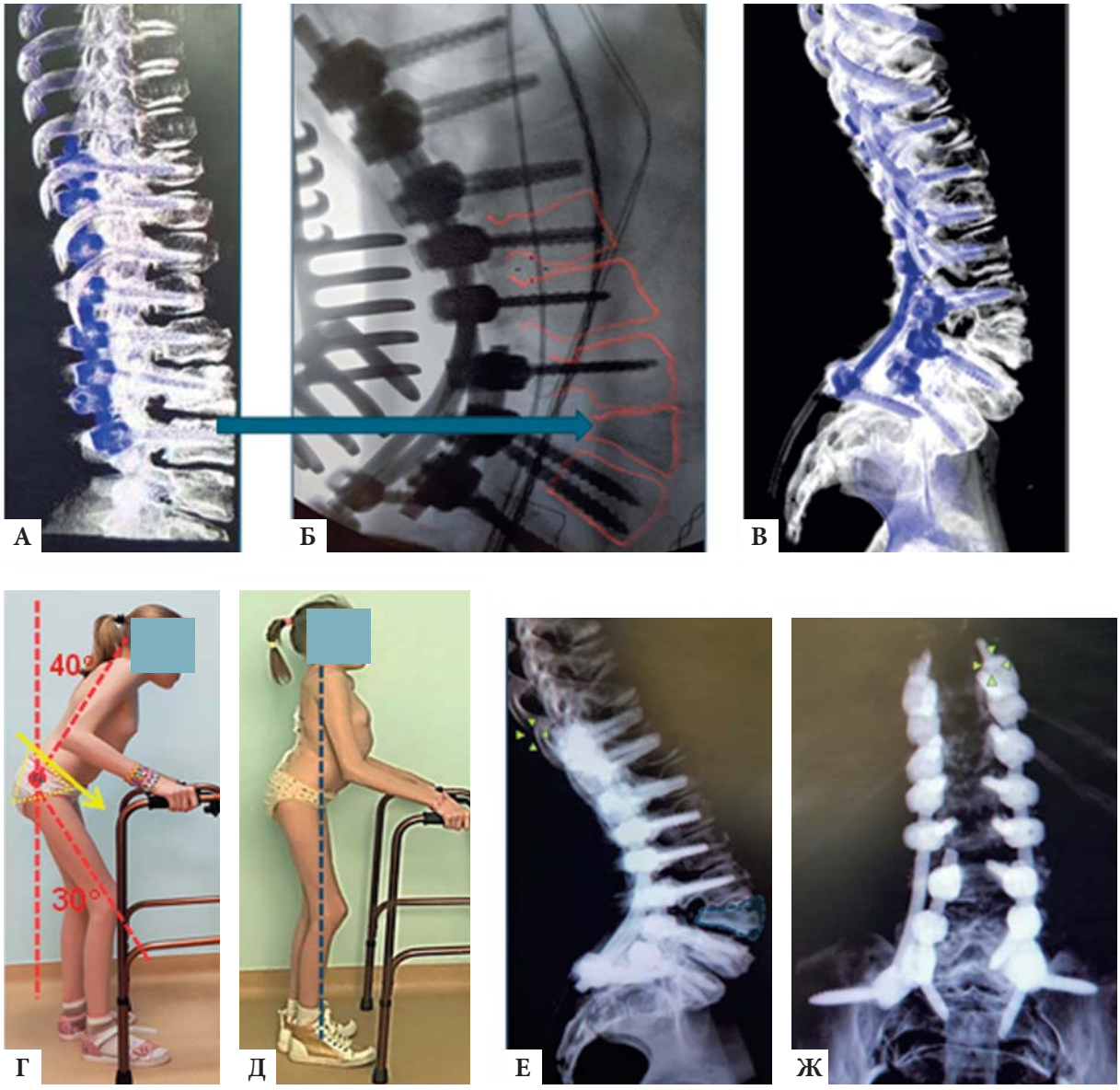


Рис. 6. Динамика данных лучевых методов исследования (А, Б, В, Е, Ж) и внешний вид пациента до (Г) и после (Д) хирургической коррекции баланса туловища.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Через 2 года после закрытия зон роста вертлужных впадин, в августе 2020 года, больной проведено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. В межгоспитальный период ребёнок получал курсы ЛФК, массаж, направленный на укрепление мышц нижних конечностей. На фоне активно проводимых курсов реабилитации произошёл перепротезный перелом бедренной кости, который не был диагностирован. При проведении контрольной компьютерной томографии (КТ) тазобедренных суставов отмечено наличие перипротезного перелома правой бедренной кости (лечение консервативное); по данным КТ в динамике отмечено формирование костной мозоли в зоне перипротезного перелома, признаков нестабильности эндопротеза не отмечено. Больная ходила с полной нагрузкой на оперированную конечность.

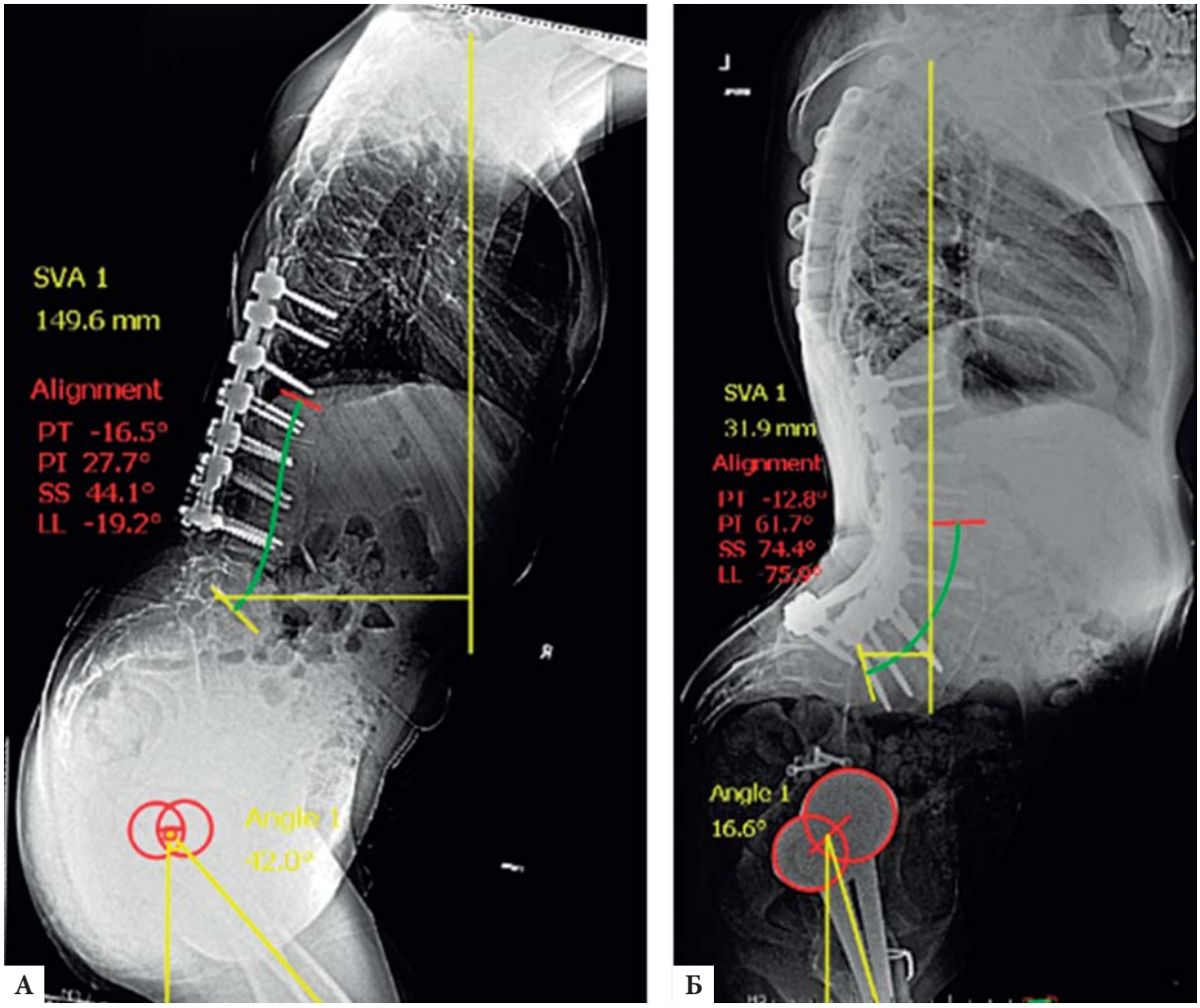


Рис. 7. Изменения рентгеновских ангулометрических параметров на постуральных рентгенограммах до (А) и после (Б) педикулярной субтракционной остеотомии.

В мае 2021 года выполнены тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава, укорачивающая остеотомия левой бедренной кости на ножке эндопротеза и ацетабулопластика слева. Течение раннего послеоперационного периода гладкое. Рентгеновская динамика и внешний вид пациента через 6 месяцев после тотального эндопротезирования тазобедренных суставов представлены на рис. 8, 9.

При очередной госпитализации родители девочки привезли данные полногеномного анализа, что позволило уточнить диагноз: «МПС IVB типа», однако это не повлияло на тактику ортопедического лечения больной, учитывая фенотипическую схожесть её заболевания с врождённой спондилоэпифизарной дисплазией.

ПРОГНОЗ

Болевой синдром был купирован, достигнутая в 2018 году коррекция сагиттального дисбаланса туловища сохраняется. В настоящее время больная передвигается самостоятельно без использования вспомогательных приспособлений.

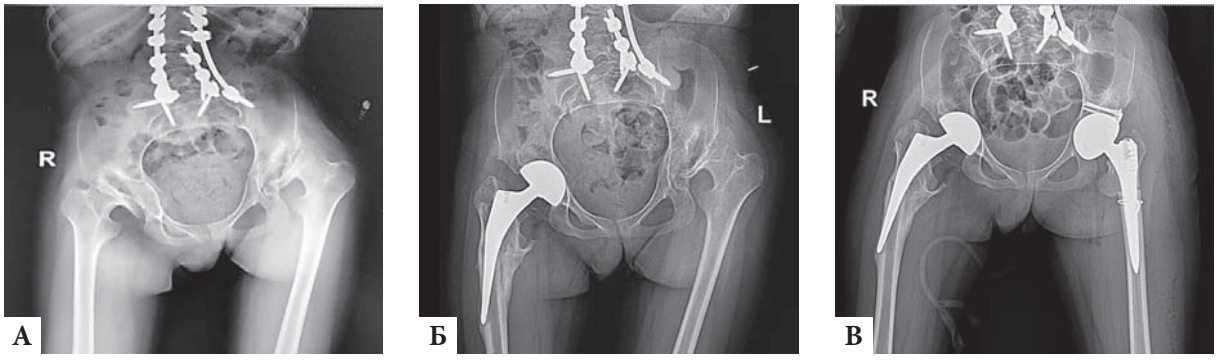


Рис. 8. Изменения по рентгенограммам в период с 2020 по 2021 год: поочерёдное эндопротезирование тазобедренных суставов.

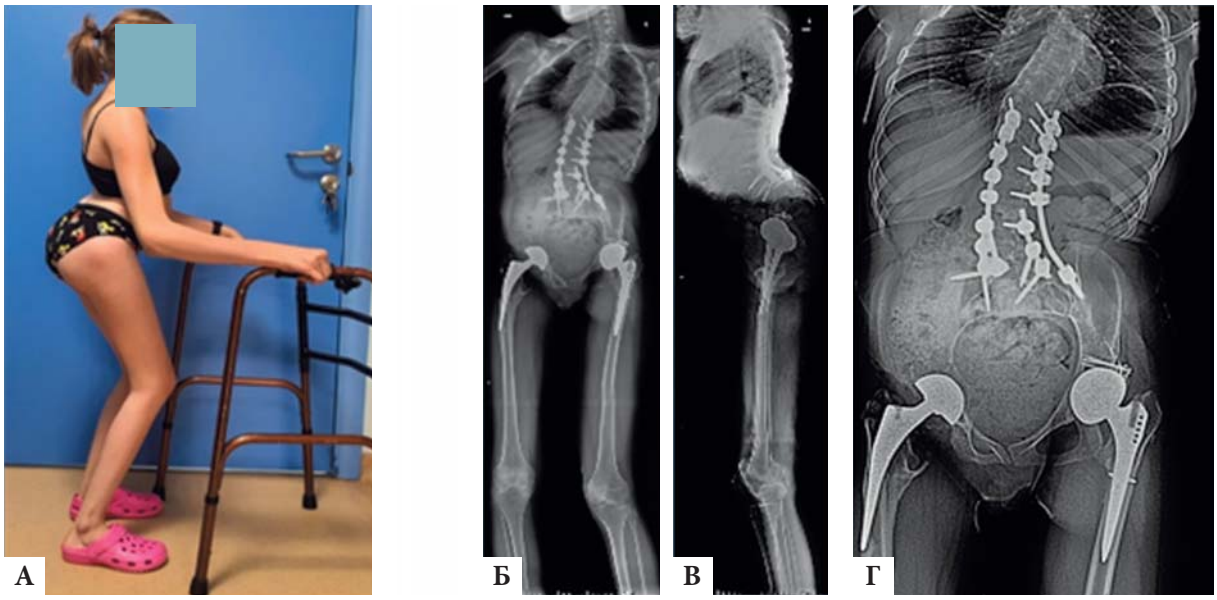


Рис. 9. Вид больной (А) и постуральные рентгенограммы через 6 месяцев после эндопротезирования тазобедренных суставов с обеих сторон (Б–Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Быстрое прогрессирование метаболической патологии костей требует своевременного принятия решения о необходимости ортопедической хирургии. Основная цель ортопедической хирургии у пациентов с системными наследственными заболеваниями скелета — сохранение способности к ходьбе и поддержание стабильности вертикальной позы. Первостепенность коррекции патологии тазобедренного сустава, нуждающейся в оперативном лечении, с точки зрения биомеханики, представляется наиболее обоснованной, так как положение таза определяет форму сагиттального контура позвоночника. Однако ограничения возможностей реконструктивной хирургии тазобедренных суставов в условиях продолженного роста скелета ребёнка иногда диктует необходимость принятия решения о применении нестандартного подхода к тактике лечения, что требует особой осторожности с этической и юридической точек зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при сочетанной патологии тазобедренных суставов и позвоночника и невозможности выполнения эндопротезирования тазобедренных суставов для коррекции сагиттального дисбаланса туловища возможен нестандартный подход в виде корригирующей остеотомии поясничного отдела позвоночника для улучшения прогноза и качества жизни пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roaf R. The basic anatomy of scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1966;48(4):786–792.
2. De Jonge T, Dubousset JF, Illés T. Sagittal plane correction in idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(7):754–760. doi: 10.1097/00007632-200204010-00013
3. Чернядьева М.А., Васюра А.С. Хирургическое лечение прогрессирующего идиопатического сколиоза у подростков 10–14 лет: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2019;16(3):33–40. doi: 10.14531/ss2019.3.33-40 EDN: LDJHPA
4. Solla F, Ilharreborde B, Clément JL, et al. Patient-specific surgical correction of adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review. *Children (Basel)*. 2024;11(1):106. doi: 10.3390/children11010106
5. Offierski CM, MacNab I. Hip-spine syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983;8(3):316–321. doi: 10.1097/00007632-198304000-00014
6. Borgo A, Cossio A, Gallone D, et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):123. doi: 10.1186/s13052-018-0557-y
7. Padash S, Obaid H, Henderson RD, et al. A pictorial review of the radiographic skeletal findings in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis type IV). *Pediatr Radiol*. 2023;53(5):971–983. doi: 10.1007/s00247-022-05585-3
8. Сергеенко О.М., Евсюков А.В., Филатов Е.Ю., и др. Вывих шейно-грудного отдела позвоночника вследствие врождённых и связанных с дисплазией костей пороков развития. *Spine Deform*. 2023;11(5):1223–1238. doi: 10.1007/s43390-023-00690-1
9. Feng B, Qiu G, Shen J, et al. Impact of multimodal intraoperative monitoring during surgery for spine deformity and potential risk factors for neurological monitoring changes. *J Spinal Disord Tech*. 2012;25(4):108–114. doi: 10.1097/BSD.0b013e31824d2a2f
10. Bessette BJ, Fassier F, Tanzer M, Brooks CE. Total hip arthroplasty in patients younger than 21 years: A minimum, 10-year follow-up. *Can J Surg*. 2003;46(4):257–262.
11. Finkbone PR, Severson EP, Cabanela ME, Trousdale RT. Ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty in patients younger than 20 years. *J Arthroplasty*. 2012;27(2):213–219. doi: 10.1016/j.arth.2011.05.022
12. Kamath AF, Sheth NP, Hosalkar HH, et al. Modern total hip arthroplasty in patients younger than 21 years. *J Arthroplasty*. 2012;27(3):402–408. doi: 10.1016/j.arth.2011.04.042
13. Yamada K, Sudo H, Abe Y, et al. Influence of lateral translation of lowest instrumented vertebra on L4 tilt and coronal balance for thoracolumbar and lumbar curves in adolescent idiopathic scoliosis. *J Clin Med*. 2023;12(4):1389. doi: 10.3390/jcm12041389
14. Gupta MC, Gupta S, Kelly MP, Bridwell KH. Pedicle subtraction osteotomy. *JBJS Essent Surg Tech*. 2020;10(1):e0028.1-11. doi: 10.2106/JBJS.ST.19.00028
15. Wang MY. Miniopen pedicle subtraction osteotomy: Surgical technique and initial results. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(2):347–351. doi: 10.1016/j.nec.2013.12.012
16. Hyun SJ, Kim YJ, Rhim SC. Spinal pedicle subtraction osteotomy for fixed sagittal imbalance patients. *World J Clin Cases*. 2013;1(8):242–248. doi: 10.12998/wjcc.v1.i8.242
17. Hamilton DK, Smith JS, Sansur CA, et al. Rates of new neurological deficit associated with spine surgery based on 108,419 procedures: A report of the scoliosis research society morbidity and mortality committee. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(15):1218–1228. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ec5fd9

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УДВОЕНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕВОЧКИ 11 ЛЕТ*

О.В. Щербакова, Л.Р. Хабибуллина, М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, Г.А. Королёв, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко

ОБОСНОВАНИЕ

Удвоение желудочно-кишечного тракта — группа редких заболеваний пищеварительного тракта, в которую входят любые дупликатуры от ротоглотки до ануса. Впервые термин «удвоение желудочно-кишечного тракта» был описан в литературе W. Ladd в 1940 году [1]. Удвоение пищеварительного тракта встречается у 1:4500–10 000 живорождённых детей. Не установлена связь с полом, расовой принадлежностью и генетической предрасположенностью детей [2, 3]. Пока не ясны причины формирования удвоения желудочно-кишечного тракта. Вероятно, образование дупликатур пищеварительного тракта связано с нарушением эмбриологического развития кишки, на которое могут оказывать воздействие изменения формирования интраабдоминального кровотока и локальная гипоксия тканей, синдром расщеплённого нотохорда (временный, эмбриональный «скелет» плода), остатки эмбриональных дивертикулов или аномалии реканализации просвета [1].

Для удвоения желудочно-кишечного тракта характерны связь с кишечной трубкой (наличие общей стенки, представленной серозной и мышечной мембраной), наличие слизистой оболочки и гладкой мускулатуры в стенке дупликатуры [4]. Тип эпителиальной выстилки удвоения не обязательно соответствует той части пищеварительного канала, к которой она прикреплена. В 50,8% кистозных дупликаций во всех локализациях обнаруживается слизистая оболочка желудка. Описаны случаи, когда при морфологическом исследовании удвоения были выявлены реснитчатый эпителий дыхательных путей или эктопированная ткань поджелудочной железы [5].

Дупликатуры классифицируют на основе макроскопической картины: округлые, сферические — кистозные (I тип); протяжённые, трубчатые — тубулярные (II тип) [6]. В большинстве случаев удвоение желудочно-кишечного тракта выявляется в средней кишке (отделы, которые кровоснабжаются верхней брыжеечной артерией — от первой петли двенадцатиперстной кишки до левого изгиба ободочной кишки, где ветви верхней брыжеечной артерии анастомозируют с ветвями нижней ободочной артерии, формируя дугу Риолана), преимущественно в подвздошной кишке. Реже встречаются удвоения пищевода, желудка и толстой кишки [4]. Как правило, удвоение располагается в области брыжеечного края тонкой кишки. Кровоснабжение дупликатуры чаще всего общее с нормальным отделом пищеварительного тракта [6]. Более 80% случаев удвоений (в том числе тонкой кишки) выявляются у детей в возрасте до 2 лет [1, 6].

На выраженность клинической картины удвоения напрямую влияют локализация порока и размеры удвоенной части. В некоторых случаях симптомы отсутствуют. Самыми распространёнными клиническими проявлениями удвоений тонкой кишки являются боль в животе (зачастую острая), гематохезия, вздутие живота, рвота. Могут наблюдаться симптомы кишечной непроходимости, инвагинация [6]. При значительных размерах дуплика-

* Клинический пример опубликован в журнале «Российский педиатрический журнал». 2024;27(1). doi: 10.46563/1560-9561-2024-27-1-71-76

туры и накоплении кишечного отделяемого в просвете, возможна пальпация образования через брюшную стенку. Большие удвоения могут быть причиной обструкции полой вены, желчевыводящих путей или мочеточников с последующим формированием гидронефротической трансформации почек. У взрослых повышается риск развития злокачественных образований вследствие малигнизации удвоенного участка [1, 7].

Диагностика удвоений тонкой кишки сложна, поскольку симптоматика неспецифична, и глубокие отделы тонкой кишки недоступны для осмотра при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и колоноскопии. Информативными методами диагностики удвоения тонкой кишки считаются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [3]. Применяют также ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию и рентгеноконтрастное исследование с барием.

Окончательный диагноз основывается на визуализации при лапароскопии и гистологическом исследовании резецированного удвоенного участка кишки.

Дупликации тонкой кишки можно выявить с помощью пренатального УЗИ [4]. В единичных случаях удвоение тонкой кишки было заподозрено после капсульной энтероскопии или баллонно-ассистированной энтероскопии [6]. Описан один больной (мальчик в возрасте 9 лет) с удвоением тонкой кишки в серии случаев подострой кишечной непроходимости, которому диагноз был заподозрен после проведения видеокапсульной энтероскопии (ВКЭ) [8].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Девочка, 11 лет, поступила на обследование в отделение гастроэнтерологии ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (РДКБ Минздравсоцразвития) с жалобами на периодические схваткообразные боли в животе с эпизодами примеси тёмной крови в стуле.

Анамнез жизни. Известно, что на 2-е сутки жизни ребёнку проведена операция — удаление объёмного образования заднего средостения; при морфологическом исследовании: дупликационная киста с участками эрозий и изъязвлений. Наблюдается ортопедом с врождённым кифосколиозом грудного отдела позвоночника на фоне порока развития позвонков.

Анамнез болезни. С июня 2023 года без видимых провоцирующих факторов стали беспокоить интенсивные боли в левой половине живота и пояснице, изначально купировались пероральными спазмолитиками. Отмечался однократный эпизод рвоты с субфебрилитетом. Проведено обследование по месту жительства: выявлена анемия (гемоглобин 83 г/л), повышение содержания С-реактивного белка (до 12 мг/л) и фекального кальпротектина (до 550 мкг/г). При УЗИ органов брюшной полости выявлены эхопризнаки деформации желчного пузыря, реактивного состояния поджелудочной железы, мезаденит. При ЭГДС определён рефлюкс-эзофагит, при колоноскопии — умеренно выраженный левосторонний колит. При гистологическом исследовании биопсии установлена очаговая лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки тонкой и толстой кишок, хронический неактивный слабовыраженный колит. Поставлен диагноз язвенного колита. Назначена противовоспалительная терапия препаратами 5-АСК (5-аминосалициловая кислота). Значимого клинического ответа на получено. При дальнейшем обследовании пациентке исключены воспалительные заболевания кишечника.

Девочка переведена в хирургическое отделение РДКБ Минздравсоцразвития для исключения врождённых аномалий тонкой кишки. По данным КТ органов брюшной полости, подвздошная кишка не контрастирована, стенка не утолщена, без особенностей накопления контрастного вещества, просвет равномерный. Тощая кишка не контрастирована, рельеф сохранён, одна из петель расширена до 23 мм (рис. 1). Двенадцатиперстная кишка с утолщённой слоистой стенкой до 4 мм в верхнем отделе. По брыжейке тонкой кишки определяются множественные увеличенные лимфоузлы.



Рис. 1. Компьютерная томограмма: красной линией отмечена расширенная петля тощей кишки.

При диагностической лапароскопии при ревизии тонкой кишки на расстоянии 60 см от илеоцекального перехода выявлен участок тонкой кишки с несколько гиперемированной серозной оболочкой диаметром до 2,5 см без выраженных структурных деформаций. Дополнительной патологии органов брюшной полости и малого таза не выявлено.

Для уточнения диагноза девочка направлена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения видеокапсульной энтероскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

21.11.2023 в отделении эндоскопических исследований выполнена видеокапсульная энтероскопия с помощью капсулы PillCamSB3. При анализе данных ВКЭ патологии пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и доступных осмотру отделов толстой кишки не выявлено. По времени движения капсулы с 41 минуты 06 секунд в проксимальном отделе подвздошной кишки появляются сгустки гематина в большом количестве, следы свежей крови; отмечается гиперемия слизистой оболочки с контактной кровоточивостью, атрофия ворсинчатого слоя с поперечной исчерченностью складок; визуализируется субэпителиальное образование округлой формы размером примерно 2 см и розового цвета слизистой оболочки на его видимых отделах (рис. 2, В и Г).

На противоположной от образования стенке отмечается вытянутое изъязвление размером около 5 мм. Капсула находилась в поражённом участке до 1 часа 57 минут 47 секунд: отмечается сужение в этой области, проходимое капсулой с замедлением. Дистальнее поражённого участка слизистая оболочка розовая, ворсинчатый слой прослеживается; в дистальном отделе — умеренная лимфофолликулярная гиперплазия. Заключение ВКЭ: «Признаки состоявшегося кишечного кровотечения с риском его возобновления. Источником кровотечения является участок на 41 мин 06 сек – 1 ч 57 мин 47 сек (по времени движения капсулы), предположительно, проксимальный отдел подвздошной кишки, в котором отмечается субэпителиальное образование на фоне локально гиперемированной слизистой оболочки с атрофией ворсинчатого слоя, поперечной исчерченностью складок, небольшим изъязвлением. Сужение просвета в указанном участке, проходимое для капсулы с затруднением; также возможно субэпителиальное образование с мелкой эрозией с 16 мин 43 сек по времени движения капсулы (предположительно, дистальные отделы тощей кишки); см. рис. 2 (А, Б). По данным ВКЭ заподозрено тубулярное удвоение тонкой кишки.

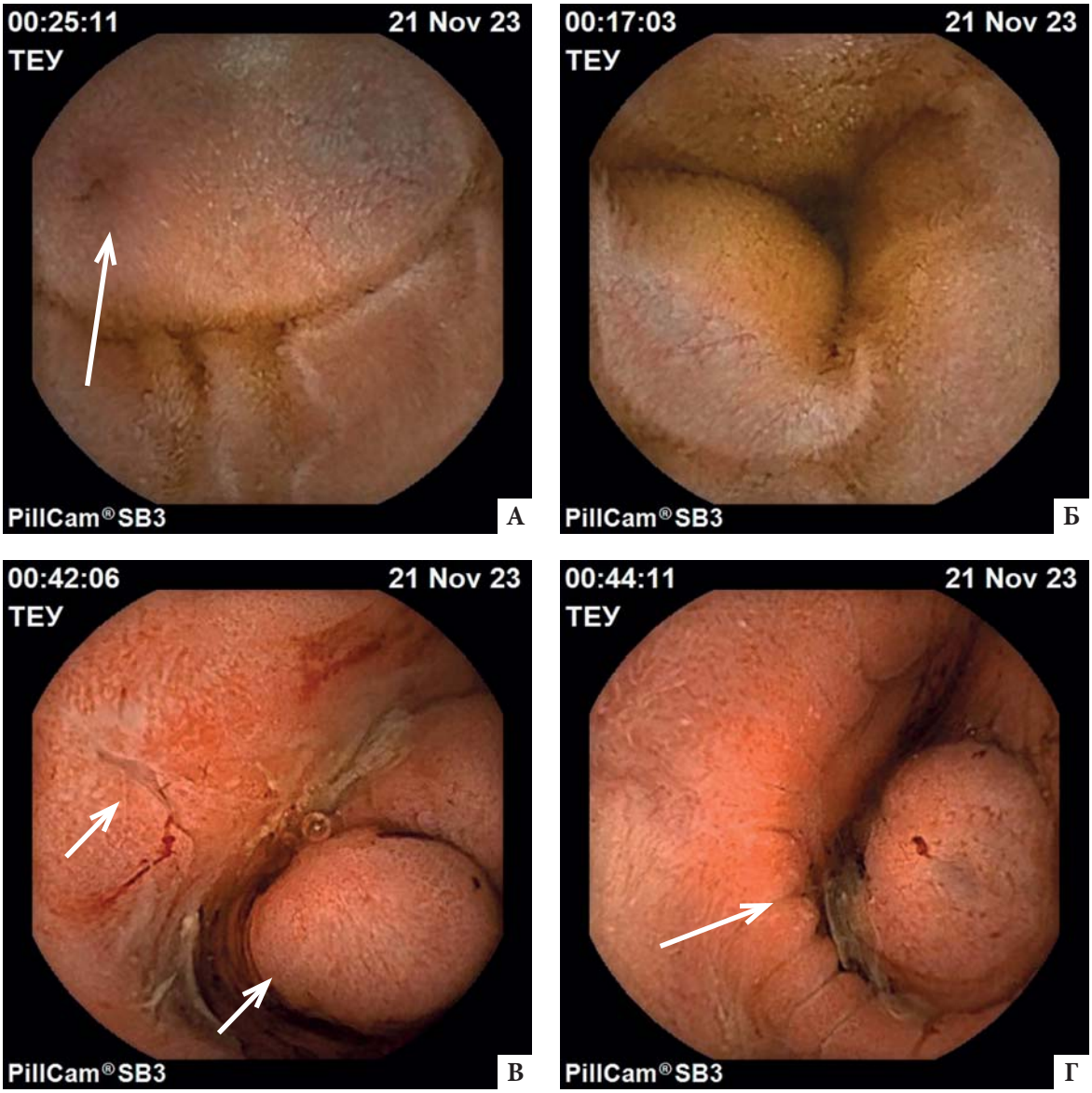


Рис. 2. Видеокапсульная энтероскопия: субэпителиальное образование в тощей кишке с эрозией на поверхности (А; эрозия указана стрелкой); «мостовидные складки», идущие к субэпителиальному образованию (Б); субэпителиальное образование на фоне гиперемированной слизистой оболочки с атрофией ворсинчатого слоя, поперечной исчерченностью складок, маленьким изъязвлением; сужение просвета в указанном участке (В, Г; изъязвление, субэпителиальное образование и поперечная исчерченность складок указаны стрелками).

ЛЕЧЕНИЕ

Проведено оперативное вмешательство: лапароскопически-ассистированная резекция удвоенного участка тонкой кишки, формирование тонкокишечного анастомоза. Из протокола операции: «Проведена детальная ревизия тонкой кишки, на расстоянии 120 см от илеоцекального угла выявлен изменённый участок тонкой кишки: на протяжении около 40 см имеется увеличение диаметра кишки до 35–40 мм, изменённая брыжейка с просвечивающей серозной оболочкой кишки (рис. 3, А), создаётся впечатление об удвоении кишки.

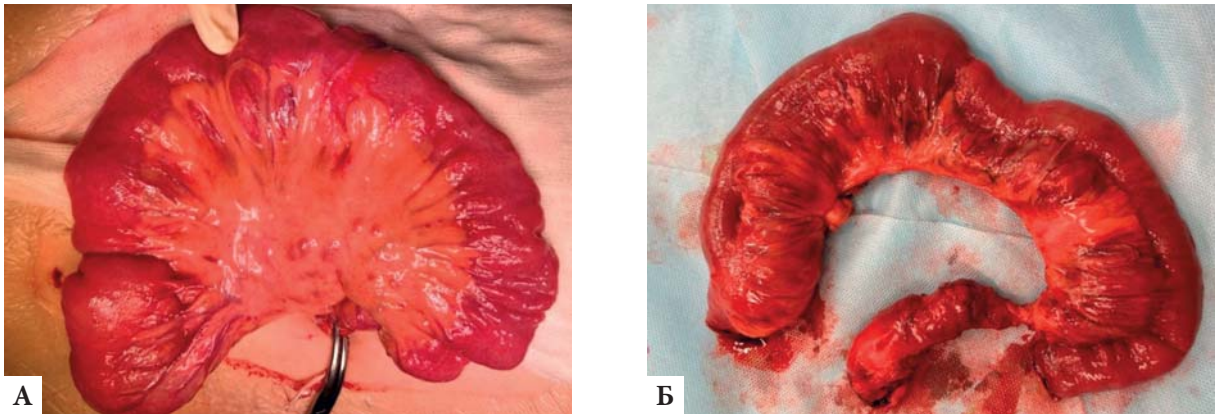


Рис. 3. Интраоперационное фото мобилизованной тонкой кишки (А); резецированная тонкая кишка с тубулярным и Т-образным удвоением (Б).

Карбоксиперинотеум устранён. Выполнена минилапаротомия в околопупочной области длиной 5 см. В рану выведен изменённый участок тонкой кишки, при дальнейшей мануальной ревизии выявлено тубулярное удвоение на протяжении 40–45 см, в области проксимального края — дополнительное удвоение в виде Т-образного ответвления от нормальной тонкой кишки (см. рис. 3, Б); тубулярная структура идёт к корню брыжейки и заканчивается слепо практически в области связки Трейца. С помощью аппарата Лигашу и биполярной коагуляции выполнена мобилизация слепого тубулярного удвоения (без повреждения основной брыжейки тонкой кишки). Резецирован участок тонкой кишки с удвоением — около 40–45 см (гистология); сформирован прямой энтеро-энтероанастомоз “конец в конец” двурядным швом. Дефект в брыжейке ушит узловыми швами».

Макроскопическое описание. Отрезок тонкой кишки длиной 40 см: в проксимальном крае диаметром 1,8 см, в средней части — 1,5 см, в дистальном — до 2,5 см. В области проксимального края из брыжейки исходит трубчатый фрагмент ткани тёмно-серого цвета, частично покрытый серозной оболочкой, длиной 7,5 см и диаметром до 2,5 см. Серозная оболочка кишки гладкая, серо-коричневая. Слизистая оболочка складчатая, серо-розовая с мешковидными выпячиваниями с брыжеечной стороны. В области дистального края одно из выпячиваний представлено входом в удвоение кишки, расположенное в брыжейке. На всём протяжении удвоенной кишки определяется складчатая слизистая серого цвета с прозрачным желтоватым содержимым. Местами просвет резко сужен. Во фрагменте, исходящем из брыжейки, в области проксимального края — красно-бурое содержимое. На разрезе отмечается общая стенка между кишкой и удвоением, местами стенка полностью разделяется.

Микроскопическое описание. В материале определяются участки тонкой кишки и удвоения тонкой кишки, местами имеющие общую стенку с мышечным слоем, местами полностью разделённые. Слизистая оболочка тонкой кишки обычного гистологического строения, с многочисленными пальцевидными ворсинами. Подслизистая основа отёчная, с полнокровными сосудами. Слизистая оболочка удвоения представлена слизистой желудочного типа, с глубокими ветвящимися желудочными ямками, покрытыми высоким фовеолярным эпителием. В собственной пластинке слизистой оболочки определяются преимущественно железы фундального типа, в меньшей степени — пилорического типа. Отмечаются участки кистозного расширения желёз, очаги кишечной метаплазии. Мышечный слой удвоения неравномерной толщины, прерывистый. В мышечном слое тонкой кишки и удвоения определяются нервные ганглии, содержащие зрелые ганглиозные клетки. Кровеносные сосуды расширены, полнокровны; отмечаются очаговые кровоизлияния.

ДИАГНОЗ

Согласно описанию гистологического материала выставлен диагноз тубулярного удвоения тонкой кишки.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Водная нагрузка начата с первых послеоперационных суток, энтеральное кормление — со вторых суток с постепенным расширением объёма. Самостоятельный стул получен на вторые сутки после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлен редкий клинический случай — тубулярное удвоение тощей кишки у девочки 11 лет. Основными симптомами были схваткообразные боли в животе и рецидивирующее кишечное кровотечение (примесь тёмной крови в стуле была нерегулярной, однако железодефицитная анемия присутствовала постоянно). Проведённые исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС и колоноскопия) не выявили патологического участка, являющегося причиной кишечного кровотечения. По данным КТ органов брюшной полости обнаружен расширенный участок тощей кишки, однако точную локализацию и характер патологии диагностировать не удалось. Следующим этапом диагностического поиска стало проведение ВКЭ [9]. Желудочно-кишечное кровотечение с неустановленным источником является самой частой причиной проведения ВКЭ у взрослых и второй по частоте (после болезни Крона) — у детей. Нужно помнить, что перед проведением ВКЭ следует исключить стенозы и стриктуры кишечника, чтобы избежать задержки видеокапсулы. В случае подозрения на наличие стенозов или стриктур рекомендовано применение уточняющих методик — магнитно-резонансной энтерографии с контрастом и/или использование тестовой растворимой капсулы [10]. Риск задержки капсулы при удвоении тонкой кишки высок, поскольку в патологическом участке могут быть сдавление просвета, изъязвления и рубцы. В нашем случае КТ органов брюшной полости с контрастированием сужений кишки не выявила.

У детей ВКЭ имеет особые преимущества, поскольку метод неинвазивный и незатруднителен для ребёнка. При ВКЭ у девочки был выявлен патологический участок тонкой кишки, являющийся источником кровотечения. Он выглядел как субэпителиальное образование на фоне воспаления слизистой оболочки, с изъязвлением и признаками атрофии ворсинчатого слоя; отмечались признаки состоявшегося кишечного кровотечения и сужение просвета в патологическом участке.

Выявление субэпителиальных образований при ВКЭ зачастую является сложной задачей. Описаны признаки, позволяющие отличить образование от перистальтики кишки: деформация просвета, изменение складок («мостовидные» складки — круговые складки, которые прерываются и появляются с другой стороны от образования; см. рис. 2, Б), изменение поверхности слизистой оболочки над образованием (например, её истончение, менее отчётливые ворсинки, эрозирование; см. рис. 2, А), изменение сосудистого рисунка слизистой оболочки над образованием [11]. К тому же при ВКЭ была определена точная локализация патологического очага. У нашей пациентки отмечалось сочетание этого порока с пороками развития грудных позвонков и дупликационной кистой заднего средостения.

Описаны множественные случаи сочетания удвоений кишки с другими аномалиями (мочевыделительной системы, половых органов, позвоночника), что может свидетельствовать о высокой частоте сопутствующих аномалий [4].

Девочке было проведено минимально инвазивное хирургическое вмешательство: лапароскопически-ассистированная резекция удвоенного участка тонкой кишки и формирование анастомоза. При гистологическом исследовании подтверждён диагноз тубулярного удвоения тонкой кишки. Слизистая оболочка удвоения была представлена слизистой желудочного типа. Имелось сообщение нормальной кишки с удвоением, расположенным в брыжейке. После хирургического лечения симптомы, беспокоившие девочку ранее, купировались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультидисциплинарный подход и применение высокотехнологичных методов диагностики обеспечили своевременное определение порока развития кишки и проведение хирургического лечения в короткие сроки. Этот клинический случай позволяет улучшить осведомлённость педиатров, детских гастроэнтерологов, хирургов и эндоскопистов об удвоении тонкой кишки у детей, что необходимо для оптимизации диагностики этих форм патологии и оперативного их лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jeziorczak PM, Warner BW. Enteric duplication. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(2):127–131. doi: 10.1055/s-0037-1609028
2. Merrot T, Anastasescu R, Pankevych T, et al. Duodenal duplications. Clinical characteristics, embryological hypotheses, histological findings, treatment. *Eur J Pediatr Surg*. 2006;16(1):18–23. doi: 10.1055/s-2006-923798
3. Laskowska K, Gałązka P, Daniluk-Matraś I, et al. Use of diagnostic imaging in the evaluation of gastrointestinal tract duplications. *Pol J Radiol*. 2014;79:243–250. doi: 10.12659/PJR.890443
4. Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Paediatric Surgery*. 6th ed. Mosby Elsevier, Philadelphia; 2006. P. 1389–1399.
5. Hu B, Xie Q, Ye Y, Gao Z. Rare adult multiple gastric duplications of different shapes with an intestinal duplication cyst. *Asian J Surg*. 2023;2023:S1015-9584(23)01858-4. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.11.079
6. Niwa Y, Tominaga K, Kawata Y. Intestinal duplication diagnosed preoperatively with double-balloon enteroscopy: An extremely rare case report and literature review. *Clin J Gastroenterol*. 2022;15(1):381–387. doi: 10.1007/s12328-022-01596-7
7. Ma H, Xiao W, Li J, Li Y. Clinical and pathological analysis of malignancies arising from alimentary tract duplications. *Surg Oncol*. 2012;21(04):324–330.
8. Yang XY, Chen CX, Zhang BL, et al. Diagnostic effect of capsule endoscopy in 31 cases of subacute small bowel obstruction. *World J Gastroenterol*. 2009;15(19):2401–2405. doi: 10.3748/wjg.15.2401
9. Argüelles-Arias F, Donat E, Fernández-Urien I, et al. Guideline for wireless capsule endoscopy in children and adolescents. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(12):714–731. doi: 10.17235/reed.2015.3921/2015
10. Будкина Т.Н., Лохматов М.М., Тупыленко А.В., и др. Клинические рекомендации по эндоскопической диагностике и мониторингу болезни Крона у детей (проект). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;1(1):87–97. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-87-97 EDN: KLGDTX
11. Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Раузина С.Е., и др. Дифференциальный диагноз опухолевых заболеваний тощей и подвздошной кишки на основе данных видеокапсульной эндоскопии с использованием математического анализа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):59–66. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-59-66 EDN: VMIOFO

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЭРУ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, И.А. Криулин

ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА; синоним: юношеский артрит с системным началом) — самый редкий вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [1]. Согласно классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), системный ЮИА характеризуется поражением одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) «подтверждённой» перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение как минимум 2 недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия, серозит [2]. Одним из осложнений системного варианта ЮИА является вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) [3].

Вторичный ГФС — жизнеугрожающее осложнение ревматических болезней и аутовоспалительных заболеваний, которое является следствием гипервоспалительного ответа с патологической активностью макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов; характеризуется лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, коагулопатией и стремительным развитием полиорганной недостаточности [3]. По данным мировой литературы, частота развития вГФС с развёрнутой клинической картиной и выраженными изменениями лабораторных показателей у пациентов с сЮИА составляет 10–25% [4], ещё у 40% пациентов протекает латентно [5]. В отсутствии лечения летальность у пациентов с ревматическими болезнями и аутовоспалительными заболеваниями, осложнившимися вГФС, составляет 100%, на фоне терапии — 3–20% [6–11].

Несмотря на наличие диагностических критериев, диагноз вГФС не всегда устанавливается на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), на фоне которых клинические и лабораторные маркеры вГФС не так ярко выражены, как в случаях «биологически наивного» вГФС, развивающегося у пациентов, не получающих ГИБП [4, 12–14].

Представленный клинический случай демонстрирует особенности течения вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациента с сЮИА на фоне генно-инженерной биологической терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Мальчик Р. родился от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3400 г, длина тела 52 см. Ранний неонатальный период без особенностей. Вакцинирован в соответствии с национальным календарём. Со слов родителей, инфекционными заболеваниями не болел. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез болезни. Впервые проявления заболевания возникли в октябре 2020 года в возрасте 8 месяцев: в дебюте фебрильная лихорадка до 39°С в течение 3 недель при отсутствии катаральных и диспепсических явлений; нестойкая мигрирующая пятнисто-папулёзная сыпь на коже верхних и нижних конечностей; хромота в утренние часы. Ребёнок осмотрен участковым педиатром, хирургом — исключена хирургическая патология и назначена симптоматическая терапия, без эффекта. С подозрением на инфекционную причину вышеуказанных симптомов ребёнок госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении у мальчика отмечались периодические подъёмы температуры до фебрильных значений, пятнисто-папулёзная сыпь на высоте лихорадки; суставной синдром без островоспалительных изменений (отсутствовали отёк, боль и ограничения движений во всех группах суставов); утренняя скованность около 60 минут. При лабораторном исследовании выявлены лейкоцитоз (лейкоциты 28,5 тыс./мкл при норме 4,5–11,5), нейтрофилёз (нейтрофилы 71,3% при норме 43–65%), анемия (гемоглобин крови 96 г/л при норме 120–160), тромбоцитоз (тромбоциты крови 735 тыс./мкл при норме 150–580), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 55 мм/ч (норма 2–20), повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови до 131,09 мг/л (норма до 5); другие показатели соответствовали референсным значениям.

Ребёнку исключены вирусно-бактериальные инфекции, проведена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальными препаратами. На фоне терапии фебрильная лихорадка и мигрирующая сыпь сохранялись.

Учитывая сохраняющие симптомы при исключении инфекционного фактора, был заподозрен дебют ревматического заболевания, назначена иммуноподавляющая терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 подкожно 1 раз в неделю. Несмотря на проводимую терапию сохранялась активность заболевания, ребёнок переведён в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с подозрением на юношеский артрит с системным началом.

При поступлении. Состояние ребёнка тяжёлое за счёт лихорадки до 39°С, наличия суставного синдрома в виде отёка коленных суставов с функциональной недостаточностью. При осмотре выявлялись распространённая пятнисто-папулёзная сыпь, локализовавшаяся практически по всей поверхности тела, гепато- и спленомегалия (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид ребёнка при поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании данных анамнеза заболевания, состояния пациента при поступлении в ревматологическое отделение, результатов предшествующих обследований у ребёнка заподозрено течение юношеского артрита с системным началом. В соответствии с клиническими рекомендациями всем пациентам с подозрением на юношеский артрит с системным началом в условиях стационара должны быть исключены инфекционные, онкологические, лимфопролиферативные заболевания, которые могут являться причиной появления схожих симптомов и нередко скрываются под «маской» ревматического заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При лабораторном исследовании выявлены анемия; тромбоцитоз до 659 тыс./мкл (норма 150–580); ускорение СОЭ до 63 мм/ч (норма 2–20); повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 59 Ед/л (норма 0–42) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 367,52 Ед/л (норма 91–295), концентрации триглицеридов до 1,68 ммоль/л (норма 0,34–1,6), СРБ до 126,27 мг/л (норма 0–5), ферритина до 1148 нг/мл (норма 14–152) в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1. Динамика лабораторных маркеров вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациента Р. на фоне различной терапии

Показатель	Норма	До старта терапии	После терапии			На фоне снижения внутривенных ГКС	На фоне терапии канакинумабом	
			ГКС и МТ	тоцилизумабом	ГКС, ЦиА, ВВИГ		1-е сут	5-е сут
Гемоглобин, г/л	120–160	108	115	111	113	110	115	122
Эритроциты, млн/мкл	4,5–5,3	3,69	4,1	3,1	3,3	3,02	3,1	3,4
Лейкоциты, тыс./мкл	4,5–11,5	4,18	7,66	5,62	2,23	3,87	5,67	6,12
Тромбоциты, тыс./мкл	150–580	659	402	168	175	156	200	248
СОЭ, мм/ч	2–20	63	15	5	2	2	2	2
Ферритин, нг/мл	14–152	1148	795,7	929	655	1138	515	362
СРБ, мг/л	0–5	126,27	8,94	2,03	0,54	73	23	4,53
Триглицериды, ммоль/л	0,34–1,6	1,68	0,86	1,52	0,86	1,63	1,45	1,24
АСТ, Ед/л	0–42	59	23	40	15	62	43	12
АЛТ, Ед/л	0–40	16	19	36	42	50	35	15
ГГТ, Ед/л	5–35	35,2	27,6	22,3	36,4	54,3	23,14	25,61
ЛДГ, Ед/л	91–295	367,52	310,7	616	216	526	264	185
Натрий, ммоль/л	134–145	138,52	136,11	136,42	135,46	134,26	136,72	136,11

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; МТ — метотрексат; ЦиА — циклоспорин А; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин (иммуноглобулин человека нормальный); СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Мальчику проведены инструментальные исследования согласно клиническим рекомендациям. По результатам компьютерной томографии органов грудной полости очаговых и инфильтративных изменений в лёгких не выявлено. По результатам магнитно-резонансной томографии всего тела с контрастным усилением выявлен синовит крупных суставов верхних и нижних конечностей (плечевые, локтевые, лучезапястные, коленные и голеностопные суставы), увеличение аксиллярных, паховых и мезентериальных лимфатических узлов до 8, 9 и 5 мм соответственно (рис. 2, 3). Данных за объёмное и очаговое поражение головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено.

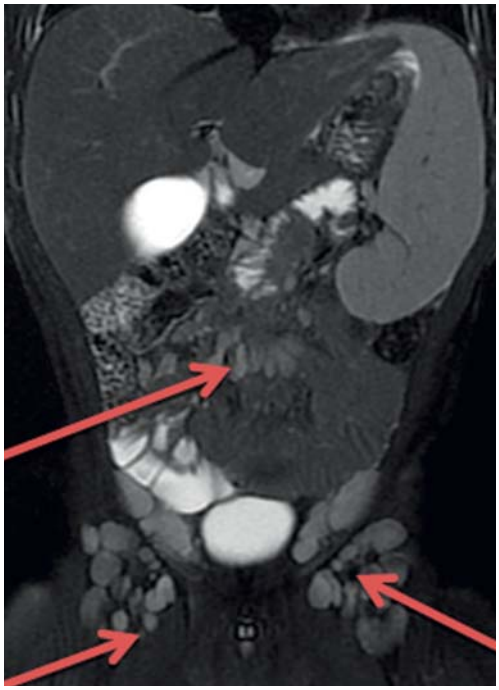


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: увеличение размеров печени и селезёнки; лимфаденопатия паховых и мезентериальных лимфатических узлов (стрелками указаны увеличенные лимфатические узлы).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

С целью исключения гемобластозов проведена пункция костного мозга: по данным миелограммы патологических клеток не обнаружено. Очаговые пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным в стандартном разведении) — отрицательные.

Мальчик осмотрен офтальмологом — исключён увеит, ассоциированный с ЮИА.

ДИАГНОЗ

На основании проведённого обследования ребёнку подтверждён диагноз «Системный ювенильный идиопатический артрит» по классификации ILAR (М08.2 Юношеский артрит с системным началом, код по МКБ-10).

Учитывая наличие лихорадки в сочетании с повышением концентрации ферритина в сыворотке крови >684 нг/мл, триглицеридов >1,56 ммоль/л, активности АСТ >48 Ед/л, у ребёнка диагностирован вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение сЮИА.

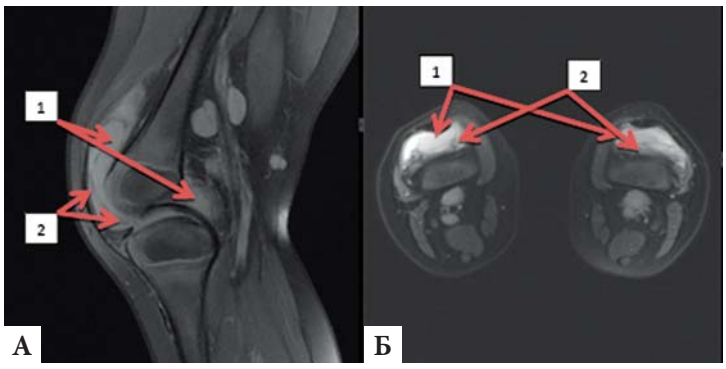


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография коленных суставов, сагиттальная (А) и аксиальная (Б) проекции, режим PD с подавлением жира: МР-картина повышения количества жидкости (1) в коленных суставах с признаками неравномерного разрастания синовиальной оболочки (2).

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая развитие вГФС как жизнеугрожающего осложнения сЮИА, ребёнку назначена терапия внутривенным глюкокортикоидом — метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. Иммуноподавляющая терапия метотрексатом продолжена в прежней дозе — 15 мг/м^2. На фоне терапии у мальчика купировалась лихорадка; уменьшился кожный синдром; снизилась концентрация ферритина, СРБ и триглицеридов; нормализовались активность АСТ и ЛДГ в сыворотке крови (см. табл. 1).

Учитывая снижение активности гемофагоцитарного синдрома, с целью поддержания ремиссии сЮИА мальчику инициирована генно-инженерная биологическая терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг. Однако через 3 дня после введения тоцилизумаба у ребёнка снова отмечено повышение концентрации ферритина до 929 нг/мл (норма 14–152) при хорошем самочувствии и нормальных других маркерах вГФС. Учитывая наличие ранних маркеров вГФС (снижение числа эритроцитов крови <4,34 млн/мкл, числа тромбоцитов в крови <208 тыс./мкл, концентрации хлоридов <101,9 ммоль/л и повышении активности ЛДГ в сыворотке крови >412 Ед/л) и повышение исключительно концентрации ферритина в сыворотке крови до 929 нг/мл (что не позволяло зарегистрировать обострение вГФС, согласно критериям международной педиатрической ревматологической организации по проведению клинических исследований PRINTO), мальчику назначена терапевтическая схема, включающая внутривенный глюкокортикоид дексаметазон в дозе 10 мг/м^2 в сутки, иммуноглобулин человека нормальный (ВВИГ) в дозе 1 г/кг на курс и циклоспорин А (ЦсА) в дозе 5 мг/кг в сутки перорально (метотрексат отменён).

Несмотря на проводимую терапию, в клиническом анализе крови сохранялась лейкопения (число лейкоцитов крови 2,23 тыс./мкл при норме 4,5–11,5), при этом концентрация ферритина сыворотки крови была незначительно повышена, но соответствовала диагностическим критериям вГФС (655 нг/мл при норме 14–152). Сывороточная концентрация триглицеридов, СРБ, активность АСТ, ЛДГ сыворотки крови соответствовали референсным значениям (см. табл. 1). При попытке снижения дозы дексаметазона у ребёнка наросли сывороточные концентрации ферритина с 655 до 1138 нг/мл (норма 14–152), СРБ с 0,54 до 73 мг/л (норма до 5), активность ЛДГ с 216 до 526 Ед/л (норма 91–295). Отмечалась лейкопения (число лейкоцитов крови составляло 3,87 тыс./мкл при норме 4,5–11,5; см. табл. 1), появилась мигрирующая пятнисто-папулёзная сыпь.

Учитывая развитие первичной неэффективности тоцилизумаба и прогрессирование вГФС, ребёнку инициирована биологическая генно-инженерная терапия моноклональными антителами к ИЛ-1β канакинумабом в дозе 4 мг/кг. На фоне терапии удалось купировать вГФС и системные проявления. В 1-е сутки после введения канакинумаба достигнут ответ на терапию, согласно критериям диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза HLH-2004 (отсутствует лихорадка; число лейкоцитов повысилось до 5,67 тыс./мкл при норме 4,5–11,5; концентрация СРБ сыворотки крови снизилась до 23 мг/л при норме до 5, ферритина — до 515 нг/мл при норме 14–152, активность ЛДГ — до 264 Ед/л при норме 91–295); на 5-е сутки лечения достигнуты критерии неактивной стадии вГФС.

ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Мальчику удалось снизить дозу, полностью отменить внутривенные глюкокортикоиды и избежать их перорального применения. Терапия канакинумабом и ЦиА продолжена. При визитах через 3, 6 и 9 месяцев состояние ребёнка оставалось стабильным, обострений сЮИА и вГФС не наблюдалось, мальчик регулярно получал канакинумаб и ЦсА (рис. 4).

ПРОГНОЗ

В настоящий момент лечение моноклональными антителами к ИЛ-1 является одной из эффективных терапевтических опций для пациентов с юношеским артритом с системным началом, осложнённым вторичным гемофагоцитарным синдромом. Лечение, как правило, длительное, так как непрерывная терапия позволяет предотвратить развитие обострения основного заболевания. Учитывая положительный эффект от проводимой терапии канакинумабом у пациента, прогноз является благоприятным, однако существуют риски развития вторичной неэффективности и/или непереносимости выбранного лекарственного препарата, что может потребовать коррекции терапии и переключения на другой лекарственный препарат. Пациентам, получающим комплексную иммуносупрессивную терапию, следует строго соблюдать перечень обследований, которые проводятся с целью контроля эффективности и безопасности терапии, что позволит своевременно выявить первые признаки неэффективности и/или непереносимости лекарственного препарата.

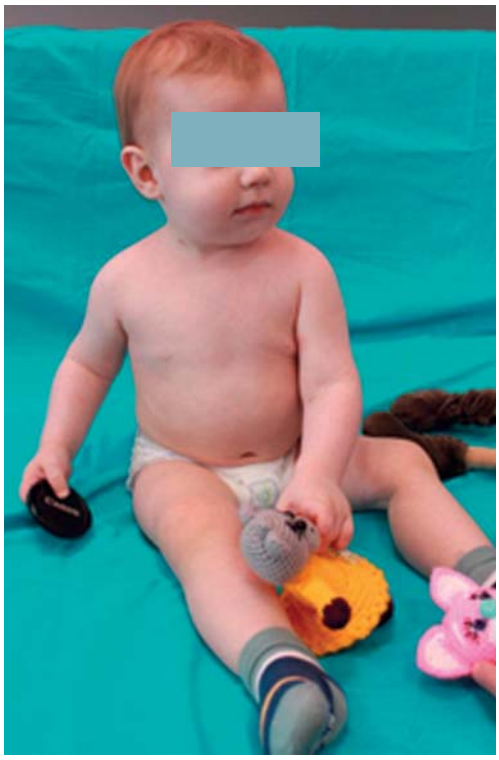


Рис. 4. Общий вид пациента на фоне терапии канакинумабом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вторичный ГФС является формой «цитокинового шторма», который осложняет течение сЮИА. По данным разных авторов, частота развития вГФС у пациентов с сЮИА составляет от 10 до 25% [4, 15].

Вторичный ГФС характеризуется многообразными клиническими проявлениями, такими как лихорадка, сыпь, поражение почек, лёгких, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы [15–17].

Увеличение концентрации цитокинов в крови и гиперактивация макрофагов приводят к различным лабораторным проявлениям вГФС — цитопении разной степени выраженности вплоть до аплазии гемопоэза; повышению концентрации ферритина, триглицеридов, активности ЛДГ и печёночных трансаминаз, а также повышению концентрации прокальцитонина в сыворотке крови при отсутствии инфекции [18]. Ферритин является одним из основных маркеров развития вГФС у пациентов с сЮИА [19].

Гиперцитокинемия, которая является следствием активации механизмов врождённого и приобретённого иммунитета, играет ведущую роль в развитии гипервоспалительной реакции у пациентов с сЮИА. При развитии вГФС происходит дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18), гранулоцитарного

колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО-α, ИФН-γ-индуцируемого белка 10, ИФН-α и ИФН-β, а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин) [12].

ИЛ-1 — один из центральных провоспалительных цитокинов, гиперпродукция которого «запускает» ГФС [20]. Имеются две формы цитокина — ИЛ-1α и ИЛ-1β [21]. Доминирующей формой у человека является ИЛ-1β. Биологические свойства ИЛ-1α и ИЛ-1β сходны [21]. ИЛ-1β регулирует воспалительные и иммунные процессы, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез других цитокинов, синтез гепатоцитами белков острой фазы; является мощным пирогеном, вызывая развитие гипервоспалительной реакции при вГФС [21]. С гиперпродукцией ИЛ-1β связывают развитие цитопении, коагулопатии (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, повышение уровня D-димера крови), гепатита (повышение активности ЛДГ, АСТ, АЛТ сыворотки крови), активации макрофагов/гепатоцитов (значительное повышение концентрации ферритина сыворотки крови) [20]. Учитывая, что ИЛ-1β играет одну из центральных ролей в развитии ГФС, применение ингибиторов ИЛ-1 может быть перспективной терапевтической опцией для лечения этого фатального осложнения.

L.A. Monteagudo и соавт. [22] проведено одномоментное исследование эффективности применения моноклональных антител к рецептору ИЛ-1RA анакинры внутривенно у пациентов с ГФС (n=5). Всем пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, назначался циклоспорин с последующим введением анакинры внутривенно в высоких дозах — 400 мг (0,25 мг/кг в час) (n=1), 2400 мг (1,5–2 мг/кг в час) (n=3) и 1200 мг (n=1). В результате у 4 из 5 пациентов была достигнута полная ремиссия вГФС. После достижения ремиссии 1 пациенту была продолжена терапия анакинрой в стандартной дозе 2 мг/кг ежедневно, и 3 пациента были переключены на терапию моноклональными антителами к ИЛ-1β канакинумабом.

Необходимо отметить, что вГФС может развиться на фоне лечения ГИБП (тоцилизумаб, канакинумаб, анакинра), но может быть купирован и их применением, что доказывает представленный нами клинический случай [23].

Купирование эпизода вГФС не является гарантией отсутствия его рецидива/рецидивов в будущем, которые часто не зависят от проводимой терапии и стадии заболевания — ремиссии/обострения [24]. Риск развития рецидива вГФС после его купирования, по данным мировой литературы, крайне высок [24].

Стоит также отметить, что, несмотря на внедрение в клиническую практику классификационных критериев «синдрома активации макрофагов» у пациентов с сЮИА, вГФС не всегда удаётся диагностировать на ранних стадиях [25].

Исследования по определению ранних клинических и лабораторных маркеров развития вГФС активно проводятся разными авторами в связи с трудностями ранней диагностики этого тяжёлого осложнения ревматических болезней, особенно у пациентов, получающих ГИБП, у которых вГФС протекает с неярко выраженными клинической картиной и изменениями лабораторных показателей [26, 27], что демонстрируется в представленном нами клиническом случае.

В исследовании X.P. Yang и соавт. [27] анализировались данные 182 взрослых пациентов с болезнью Стилла, из которых у 11 был диагностирован вГФС. Ранними клиническими маркерами его развития являлись спленомегалия и перикардит, лабораторными — гиперферритинемия с повышением сывороточной концентрации ферритина >2000 нг/мл.

По данным многоцентрового исследования, проведённого в Италии P. Ruscitti и соавт. [20] методом регрессионного анализа у 17 взрослых пациентов с болезнью Стилла, ранними клиническими маркерами были лимфаденопатия и боль в животе (p=0,014 и p=0,022 соответственно).

В прогностической модели, разработанной по итогам исследования, проведённого в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, из всех клинических проявлений предиктивную роль раннего клинического маркера развития вГФС у детей с сЮИА с высокой достоверностью (p=0,018) играет только лимфаденопатия [28].

Y. Ke и соавт. [29] проводили исследование, в которое включили 61 взрослого пациента (медиана возраста 32,5 года) с вГФС, развившимся на фоне ревматических заболеваний (болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка, дерматомиозит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, системный склероз, ревматоидный артрит). Смертность среди пациентов с различными ревматическими болезнями и вГФС в анализируемой когорте составила 22,5%. Основными предикторами развития вГФС в этом исследовании были повышение концентрации ферритина в сыворотке крови >6000 нг/мл и признаки гемофагоцитоза в костном мозге, а независимыми предикторами неблагоприятного исхода — снижение числа тромбоцитов <100 тыс./мкл в крови и повышение концентрации ферритина в сыворотке крови >6000 нг/мл.

Гиперферритинемия >2000 нг/мл и 6000 нг/мл и гемофагоцитоз в костном мозге, которые расцениваются группами Y. Ke и X.P. Yang как ранние прогностические маркеры развития вГФС, с нашей точки зрения, в большей степени являются маркерами уже активно развивающегося вГФС, а не его ранней стадии, что доказывает продемонстрированный нами клинический случай. Прогностическая модель, построенная в нашем исследовании, и выявленные на её основе маркеры (лимфаденопатия, тенденция к снижению абсолютного числа эритроцитов и тромбоцитов крови, повышение активности ЛДГ и снижение концентрации хлора в сыворотке крови) в большей степени отражают раннюю стадию вГФС и могут быть использованы для диагностики вГФС ещё до появления классических клинических и лабораторных проявлений у пациентов с сЮИА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует развитие вГФС у «биологически не наивного» пациента, недостаточный эффект схемы лечения, включающую внутривенные глюкокортикоиды, ЦсА и ВВИГ, необходимость применения прогностической модели с использованием ранних маркеров вГФС (снижение числа эритроцитов крови <4,34 млн/мкл, числа тромбоцитов в крови <208 тыс./мкл, концентрации хлоридов <101,9 ммоль/л и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови >412 Ед/л), а также эффективность и безопасность применения моноклональных антител к ИЛ-1β для лечения вГФС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of pediatric rheumatology.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2020. 960 p.

2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–392.
3. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome: Different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4
4. Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):1043–1053. doi: 10.1586/1744666X.2015.1058159
5. Minoia F, Davì S, Horne A, et al. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(6):994–1001. doi: 10.3899/jrheum.141261
6. Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol.* 2015;170(4):539–549. doi: 10.1111/bjh.13462
7. Celkan T, Berrak S, Kazanci E, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: A multicenter study from Turkey. *Turk J Pediatr.* 2009;51(3):207–213.
8. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: Early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2018;10:117–128. doi: 10.2147/OARRR.S151013
9. Eloseily EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome [Internet]. In: Ragab G, Atkinson TP, Stoll ML, editors. *The microbiome in rheumatic diseases and infection* [cited 19 Aug 2024]. Cham: Springer International Publishing; 2018. P. 151–182. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-79026-8_14
10. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–131. doi: 10.1002/pbc.21039
11. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: An analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet.* 2002;85(Suppl 2):S530–541.
12. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
13. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(5):259–268. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
14. Si SJ, Tasian SK, Bassiri H, et al. Diagnostic challenges in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol.* 2021;41(6):1213–1218. doi: 10.1007/s10875-021-01025-3
15. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):481–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
16. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Тепаев Р.Ф. Гемофагоцитарный синдром: механизмы развития, клинические проявления, терапевтические технологии. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(6):94–102. doi: 10.20953/1817-7646-2021-6-94-102 EDN: QMZWMY
17. Lin CI, Yu HH, Lee JH, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1223–1230. doi: 10.1007/s10067-012-1998-0
18. Alongi A, Naddei R, De Miglio L, et al. Macrophage activation syndrome in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 24):13–15. doi: 10.1111/pai.13158
19. Aydın F, Çelikel E, Ekici Tekin Z, et al. Comparison of baseline laboratory findings of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis and multisystem inflammatory syndrome in children. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(4):542–547. doi: 10.1111/1756-185X.14078
20. Ruscitti P, Iacono D, Ciccia F, et al. Macrophage activation syndrome in patients affected by adult-onset still disease: Analysis of survival rates and predictive factors in the gruppo italiano di ricerca in reumatologia clinica e sperimentale cohort. *J Rheumatol.* 2018;45(6):864–872. doi: 10.3899/jrheum.170955
21. Eichenauer DA, Lachmann G, La Rosée P. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients. (In German)]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2021;116(2):129–134. doi: 10.1007/s00063-021-00781-9
22. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):276–282. doi: 10.1002/acr2.11135
23. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: The use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e358–367. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5

24. Erkens R, Esteban Y, Towe C, et al. Pathogenesis and treatment of refractory disease courses in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2021;47(4):585–606. doi: 10.1016/j.rdc.2021.06.003
25. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2020;18(1):2. doi: 10.1186/s12969-020-0399-1
26. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):417–422. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004
27. Yang XP, Wang M, Li TF, et al. Predictive factors and prognosis of macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37Suppl 121(6):83–88.
28. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М. Вторичный гемофагоцитарный синдром: прогностическая модель и ранние маркеры развития у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(6):17–24. doi: 10.20953/1817-7646-2022-6-17-24 EDN: RNIUAZ
29. Ke Y, Lv C, Xuan W, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in adult rheumatic disease: A multicenter retrospective study. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(11):1488–1496. doi: 10.1111/1756-185X.13955

КОМОРБИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ ДВУХ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА И ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА: СЛОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

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

ОБОСНОВАНИЕ

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) — группа тяжёлых орфанных наследственных заболеваний, обусловленных вариациями в генах, кодирующих белки дермоэпидермального соединения. ВБЭ характеризуется чрезмерной хрупкостью кожи и слизистых оболочек, что приводит к образованию пузырей и эрозий даже при минимальном механическом воздействии [1]. Одна из сложных диагностических задач при ведении данных пациентов — выявление коморбидных патологий, поскольку клиническая картина заболевания вариабельна и включает не только кожные проявления, но и множественные системные осложнения, в частности поражение желудочно-кишечного тракта [2]. Одним из наиболее частых гастроинтестинальных осложнений ВБЭ является формирование стриктур пищевода, что обусловлено хроническим воспалением и фиброзом слизистой оболочки и сопровождается прогрессирующей дисфагией, болевым синдромом и нарушением питания [3]. Однако, несмотря на предсказуемость этих осложнений, у данной категории пациентов могут формироваться и другие патологические состояния, требующие дифференциального диагноза. В частности, эозинофильный эзофагит, который характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки пищевода, ведущими клиническими проявлениями которого являются дисфагия, эпизоды вклинения пищи, боль в области грудной клетки и рефлюксподобные симптомы, может маскироваться внекожными осложнениями основного заболевания [4].

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики и ведения пациентки с ВБЭ и коморбидной Т2-ассоциированной патологией, а также обосновывает необходимость мультидисциплинарного подхода и персонализированной терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



О ПАЦИЕНТЕ

Девочка А. с 9 месяцев жизни наблюдается в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Анамнез болезни. Диагноз ВБЭ был установлен в первые дни жизни на основании характерных поражений кожи в виде множественных пузырей и эрозий, по поводу которых ребёнок получал стандартную наружную терапию.

На грудном вскармливании находилась до 2 недель, затем переведена на искусственное ввиду особенностей основного заболевания. Вскоре после перевода на адаптированную молочную смесь появились обильные срыгивания, далее аналогичные симптомы наблюдались при переводе на гипоаллергенную смесь.

К трём месяцам жизни кожный процесс прогрессировал, кожные элементы отличались от первоначальных и были нетипичны для основного заболевания; появились эритематозно-сквамозные высыпания и выраженный кожный зуд, который усиливался при изменении питания, однако ухудшение состояния кожи связывали исключительно с основным заболеванием.

В 9 месяцев ребёнок впервые госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в тяжёлом состоянии с признаками умеренной недостаточности питания: стандартизированная оценка (Z-score) соотношения веса и возраста (WAZ) -2,05, роста и возраста (HAZ) -0,51, индекса массы тела и возраста (BAZ) -2,52. Фенотипическая картина заболевания на момент госпитализации соответствовала дистрофической форме ВБЭ (рис. 1). На основании клинического обследования и лабораторной диагностики у девочки была заподозрена и подтверждена IgE-опосредованная пищевая аллергия, выявлена сенсибилизация к белкам коровьего молока, куриного яйца и глютену. Ребёнку назначена лечебная элиминационная диета с исключением причинно-значимых продуктов, рекомендован переход на аминокислотную смесь. На фоне лечения отмечалась положительная динамика как со стороны кожного процесса, так и нутритивного статуса: прибавка в весе составила 380 г, или по 8 г/кг в сутки за 7 дней (рис. 2).

Было проведено генетическое обследование, по результатам которого выявлена вариация в гене *KRT14*, которая соответствует простой форме заболевания, в связи с чем основной диагноз был пересмотрен.

В возрасте трёх лет (рис. 3) девочке проведена пищевая провокационная проба с частично гидролизованной смесью, и на основании отрицательного результата ребёнок был полностью переведён на гипоаллергенную смесь. Со временем рацион ребёнка



Рис. 1. Состояние кожного процесса при госпитализации в возрасте 9 месяцев.



Рис. 2. Состояние кожного процесса на фоне лечебной элиминационной диеты.



Рис. 3. Состояние кожного процесса в возрасте трёх лет.



Рис. 4. Состояние кожного процесса при поступлении в Центр в возрасте 8 лет.

был расширен: введены кисломолочные продукты, безглютеновые каши, мясные блюда. К 5 годам состояние стабилизировалось: кожный процесс регрессировал, нутритивный статус нормализовался (WAZ 0,36; HAZ 0,88; BAZ -0,26), однако, несмотря на элиминационную диету, сохранялся высокий уровень сенсибилизации к пищевым белкам. Родители также стали отмечать появление круглогодичных респираторных симптомов в виде выраженной заложенности носа, чихания и ринореи, которые усиливались при нахождении в пыльных помещениях.

В 7 лет после перенесённой в лёгкой форме инфекции COVID-19 у девочки возобновились реакции в виде кожных высыпаний на ранее исключённые продукты, которые уже были введены в рацион в связи с формированием толерантности, также появились жалобы на боли в животе, периодическую рвоту, попёрхивание, затруднение прохождения пищевого комка во время глотания и обильное слизистое отделяемое из полости рта. Родители самостоятельно ограничили рацион ребёнка до 4 продуктов (картофель, безглютеновая лапша, свинина, груша) с положительной динамикой со стороны кожных и гастроинтестинальных симптомов, но отмечалось снижение массы тела.

В 8 лет при очередной госпитализации на основании выраженных клинических проявлений и отягощённого аллергоанамнеза заподозрен эозинофильный эзофагит. Принято решение о проведении эндоскопического исследования со взятием биопсии (количество биоптатов слизистой оболочки пищевода было ограничено ввиду особенностей основного заболевания).

При поступлении в возрасте 8 лет (рис. 4) общее состояние средней степени тяжести. Антропометрические показатели соответствовали риску развития недостаточности питания (Z-score: WAZ -1,9; HAZ -0,7; BAZ -1,8). Кожный патологический процесс носил распространённый характер, был представлен множественными эрозиями, участками лихенификаций, выраженным зудом. Ежедневно беспокоили симптомы дисфагии, периодическая рвота, боль за грудиной во время приёма пищи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам повторного аллергологического обследования отмечалось расширение спектра сенсибилизации за счёт групп пищевых, бытовых и пыльцевых аллергенов.

По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены следующие признаки эозинофильного эзофагита: экссудативный налёт белого цвета на слизистой пищевода в нижней трети пищевода; слабый отёк и отсутствие сосудистого рисунка слизистой оболочки на всём протяжении пищевода; неглубокая продольная исчерченность, что в совокупности соответствовало 4 баллам по шкале EREFS (рис. 5, А, Б). В фотофиксации гистологического препарата обнаружены межэпителиальные скопления эозинофильных гранулоцитов в количестве 15–17 в поле зрения микроскопа при 400-кратном увеличении (рис. 5, В), что подтвердило диагноз.

ДИАГНОЗ

Врождённый буллёзный эпидермолиз, простая форма, тяжёлое течение (мутация *KRT14*). Множественная пищевая аллергия, IgE-опосредованная, кожно-гастроинтестинальная форма (молоко, яйца, глютен). Эозинофильный эзофагит. Аллергический ринит круглогодичный, средней степени тяжести, ремиссия. Сенсибилизация к пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентке назначена комплексная терапия [4]:

- индивидуальная элиминационная диета (на основе диеты с исключением шести основных продуктов — six-food elimination diet) с включением в рацион аминокислотной смеси для обеспечения повышенных нутритивных потребностей, характерных для пациентов с ВБЭ;
- ингибитор протонной помпы (омепразол);
- вязкий будесонид (oral viscous budesonide).

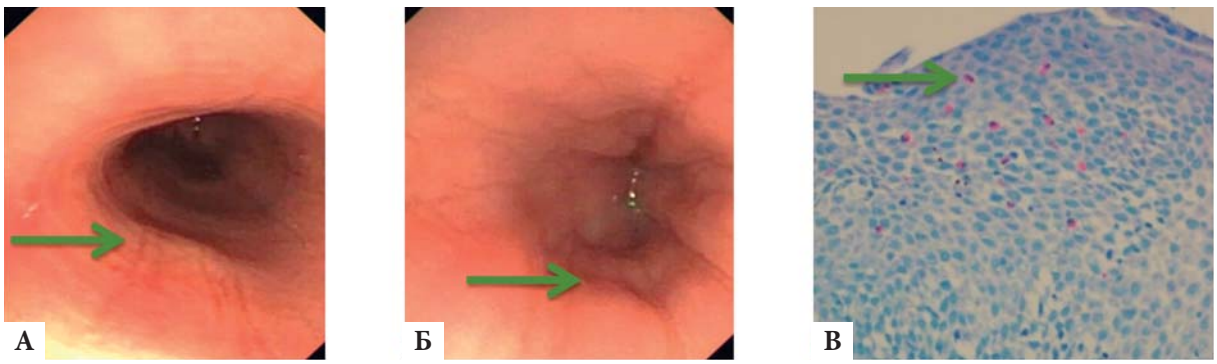


Рис. 5. Слизистая оболочка пищевода с проявлениями эозинофильного эзофагита: продольная исчерченность (с углублениями слизистой оболочки), белыми облаковидными налётами (А); слабый отёк и неглубокая продольная исчерченность слизистой оболочки (Б); В — гистологический препарат: пищевод (более 15 эозинофилов в поле зрения при ×400).



ДИНАМИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

На фоне скорректированной терапии сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний (пищевая аллергия, эозинофильный эзофагит) симптомы дисфагии купировались, нормализовались показатели нутритивного статуса, также удалось достичь стабилизации основного заболевания.

Для оценки результатов терапии эозинофильного эзофагита через 3 месяца повторно проведены ЭГДС и биопсия: эндоскопических и гистологических признаков эозинофильного эзофагита не выявлено.



ПРОГНОЗ

Пациентка нуждается в динамическом наблюдении. Прогноз при простой форме ВБЭ в большинстве случаев благоприятный, однако у данной пациентки он зависит от контроля Т2-ассоциированной воспалительной активности, формирования толерантности к пищевым аллергенам и течения эозинофильного эзофагита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и ведения коморбидных состояний у пациентов с ВБЭ. Важной особенностью данного примера является сочетание двух редких патологий — врождённого буллёзного эпидермолиза с распространённостью около 3,77 на 1 млн населения России [5] и эозинофильного эзофагита с распространённостью около 400 случаев на 1 млн соответствующего населения [6], что ранее не описано в литературе.

Несмотря на наличие тяжёлого врождённого заболевания, необходимо учитывать возможность развития сопутствующей патологии, включая иммуноопосредованные воспалительные состояния, что подчёркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению таких пациентов. В данном случае в грудном возрасте в клинической картине превалировали кожные проявления аллергии на белки коровьего молока, что привело к ошибочной постановке предварительного диагноза — дистрофической форме ВБЭ.

Интересным аспектом данного случая является вероятное влияние перенесённой коронавирусной инфекции (COVID-19) на течение пищевой аллергии — возврат кожных и гастроинтестинальных симптомов, что подтверждает гипотезу о роли вирусных инфекций в развитии и манифестации иммуновоспалительных заболеваний.

В дальнейшем развитие эозинофильного эзофагита на фоне ВБЭ демонстрирует развитие «атопического марша». Формирование эозинофильного эзофагита в условиях нарушенной целостности слизистых оболочек пищевода, вероятно, обусловлено сочетанием снижения барьерных функций эпителия на фоне основной генетической патологии и хронической антигенной стимуляции, связанной с поражением эпителиального барьера.

Выявление эозинофильного эзофагита у пациентов с ВБЭ представляет диагностическую проблему, так как симптомы могут маскироваться под поражения слизистых оболочек, а сама по себе ЭГДС требует применения специальных техник.

Ещё один немаловажный аспект данного клинического примера — нормализация нутритивного статуса пациента, что само по себе при ведении больных ВБЭ представляет

непростую задачу. Известно, что дети с ВБЭ имеют повышенные потребности в нутриентах, а недостаточность питания при этом заболевании имеет многофакторный генез и с трудом поддаётся корректировке.

Многократно усложнило задачу в данном конкретном случае наличие множественной пищевой аллергии у ребёнка на первом году жизни, а в дальнейшем — развитие её тяжёлой формы — эозинофильного эзофагита. В таком случае обеспечение всех нутритивных потребностей ребёнка может быть осуществлено только за счёт использования специализированных продуктов, в данном случае смеси на основе аминокислот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые описано сочетание двух редких заболеваний — врождённого буллёзного эпидермолиза и эозинофильного эзофагита, что ранее не освещалось в литературе; показаны сложности диагностики в условиях сочетания клинических проявлений обоих заболеваний и «перекрытия» ряда симптомов. Данный случай подчёркивает важность комплексного обследования и индивидуализированной тактики ведения пациентов с редкими генетическими заболеваниями и коморбидной иммуновоспалительной патологией. Своевременная диагностика и персонализированное лечение позволяют не только предотвратить тяжёлые осложнения, но и улучшить нутритивный статус, качество жизни и прогноз пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol.* 2019;28:1146–1152.
2. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С. *Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей.* Москва: Педиатр; 2019. 44 с.
3. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):387–402. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053
4. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):394–437. doi: 10.1002/jpn3.12188
5. Коталевская Ю.Ю., Орлова О.С., Куратова А.А., Степанов В.А. Эпидемиология буллезного эпидермолиза в когорте российских пациентов. *Медицинская генетика.* 2023;22(9):19–33. doi: 10.25557/2073-7998.2023.09.19-33
6. Hahn JW, Lee K, Shin JI, et al. Global incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976-2022: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(13):3270–3284.e77. doi: 10.1016/j.cgh.2023.06.005

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ — ДИСТРОГЛИКАНОПАТИИ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О.Б. Кондакова, Л.М. Кузенкова, Н.В. Андреенко, А.П. Гудкова, С.В. Демьянов, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов

ОБОСНОВАНИЕ

Дистрогликанопатии — клинически и генетически гетерогенная группа нарушений, которая вызвана аномальным гликозилированием α-дистрогликана [1, 2]. Дистрогликанопатии наследуются согласно аутосомно-рецессивному типу наследования и характеризуются мышечной дистрофией, врождёнными пороками головного мозга и аномалиями глаз. Клинические проявления могут широко варьировать — от синдрома Уокера–Варбурга, летальной перинатальной формы врождённой мышечной дистрофии, до более лёгкой поясно-конечностной мышечной дистрофии с проявлениями во взрослом возрасте [3, 4]. Дистрогликан состоит из двух субъединиц (α и β) и является существенным компонентом дистрофин-гликопротеинового комплекса, осуществляя связь между внеклеточным матриксом и мембранным цитоскелетом в мышечных волокнах. Разрушение дистрофин-гликопротеинового комплекса вследствие аномалий в структуре белков или нарушения гликозилирования приводит к развитию мышечной дистрофии [5], в то же время α-дистрогликан участвует в миграции нейронов, и его нарушения приводят к аномалиям в центральной нервной системе.

Клинические признаки дистрогликанопатии включают мышечную гипотонию, начиная с раннего младенчества, задержку моторного развития, выраженную умственную отсталость, судороги, нарушения зрения (близорукость, глаукома, катаракта, атрофия зрительного нерва, дисплазия сетчатки, микрофтальм). При дистрогликанопатиях описаны различные аномалии головного мозга: пахигирия, полимикрогирия, лиссэнцефалия, гидроцефалия, вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия ствола головного мозга, гипоплазия/дисплазия и кисты мозжечка [6, 7].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О ПАЦИЕНТЕ

Девочка Р. в возрасте 1 года 6 месяцев впервые была госпитализирована в отделение психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на задержку моторного и психоречевого развития, мышечную гипотонию, нарушение зрения.

Анамнез жизни. Девочка от первой беременности; по данным ультразвукового скрининга во II триместре выявлена киста головного мозга, в III триместре — агенезия

прозрачной перегородки. Роды первые на 41-й неделе, самостоятельные, с однократным обвитием пуповины вокруг шеи плода. Масса тела при рождении 2900 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. При рождении сразу не закричала; отмечалась синюшность кожных покровов. Переведена в реанимационное отделение: в первые сутки нуждалась в респираторной поддержке, находилась на дотации кислородом. Наблюдалась с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы, церебральной ишемией I–II степени, врождённым пороком головного мозга (агенезия прозрачной перегородки, септооптическая дисплазия, гипоплазия червя мозжечка, расширение базальной цистерны и IV желудочка, вентрикуломегалия), пиелокаликоэктазией левой почки, с 2 месяцев жизни — с микрофтальмом левого глаза. Отмечалась грубая задержка моторного (попытки удерживать голову и переворачиваться на бок с 1 года 1 месяца) и психоречевого развития.

В родословной: брак кровнородственный (родители ребёнка — двоюродные сибсы).

При поступлении. При осмотре отмечаются низкое, дисгармоничное физическое развитие с дефицитом по росту (рост -1,69 SDS, масса тела 0,89 SDS, отношение массы тела к длине тела 2,19 SDS), грубая задержка моторного развития (голову удерживает непродолжительно, переворачивается на бок, не садится, не встаёт, не ходит, взгляд не фиксирует), задержка психоречевого развития (экспрессивная речь представлена вокализациями), диффузная мышечная гипотония, брахицефалия, уплощённый затылок, выступающий лоб, широкое лицо, запавшее переносье, прямые брови, лёгкий антимонголоидный разрез глаз, нистагм, микрофтальм слева, маленький нос, длинный фильтр, тонкие губы, микростомия, опущенные углы рта, развёрнутая нижняя апертура грудной клетки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В биохимическом анализе крови отмечается повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 51 Ед/л; аспартатаминотрансфераза до 76 Ед/л), креатинфосфокиназы (КФК) до 745 Ед/л, креатинфосфокиназы-МВ до 14,48 нг/мл.

При проведении игольчатой электромиографии выявлены изменения по миогенному типу. При электроэнцефалографии пароксизмальных форм активности не зарегистрировано. При консультации офтальмолога выявлены частичная атрофия зрительного нерва правого глаза, макулопатия, хориоретинальные рубцы, микрофтальм левого глаза, осложнённая неполная катаракта, отслойка сетчатки, вторичная эзотропия, дегенеративные изменения сетчатки.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга определяются диспластичный рисунок коры в виде пахигирии и полимикрогирии, повышение МР-сигнала от глубокого и перивентрикулярного белого вещества больших полушарий, агенезия прозрачной перегородки, истончение зрительных нервов и хиазмы, гипоплазия мозолистого тела, расширение желудочковой системы без признаков нарушения ликвородинамики; расширение субарахноидального пространства лобно-височных отделов больших полушарий, гипоплазия стволовых структур с расширением цистернальных пространств, уменьшение размеров и грубая дисплазия вещества гемисфер мозжечка с формированием мелких кист, гипоплазия червя мозжечка, широкое сообщение расширенного IV желудочка с большой затылочной цистерной, кистозное расширение экстрацеребеллярного пространства. Глазные яблоки асимметричны за счёт увеличения размеров и деформации правого глазного яблока, уменьшения размеров левого (рис. 1).

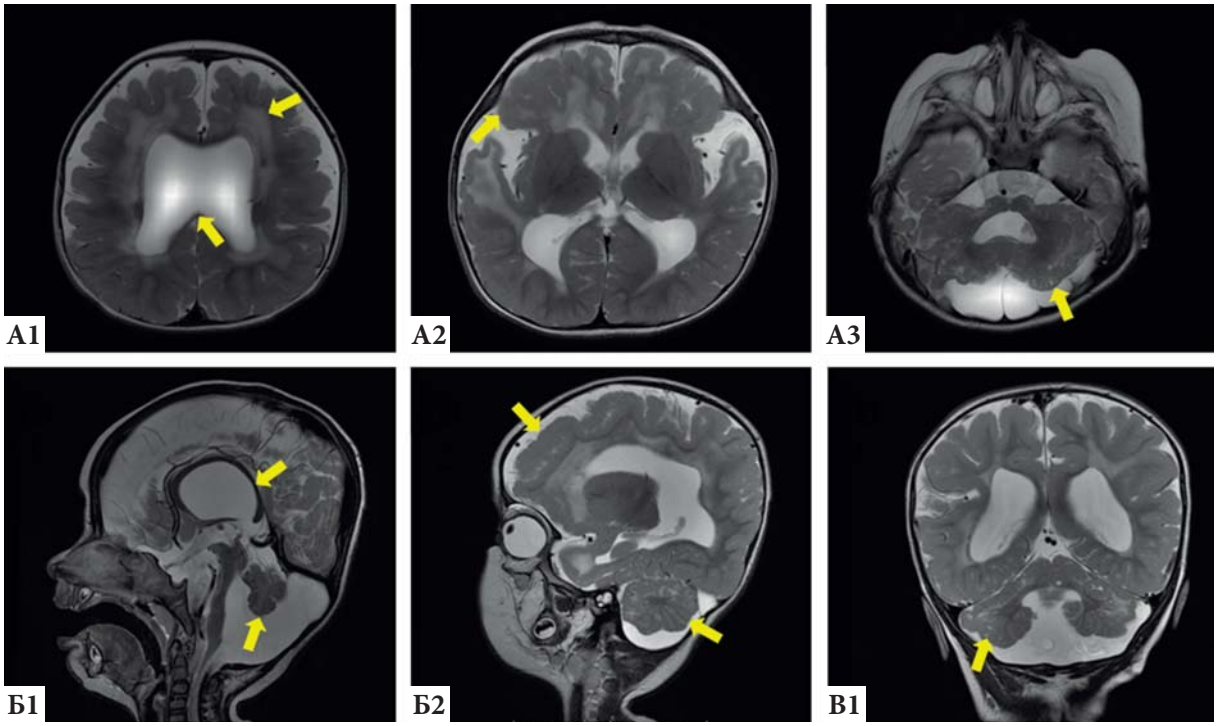


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента: А1, 2, 3 — аксиальный срез, Б1, 2 — сагиттальный срез, В1 — фронтальный срез, Т2-ВИ. Диффузно билатерально на всём протяжении отмечается диспластичный рисунок коры в виде пахигирии и полимикрогирии, тотально повышен МР-сигнал от глубокого и перивентрикулярного белого вещества больших полушарий. Агенезия прозрачной перегородки, истончение зрительных нервов и хиазмы. Гипоплазия мозолистого и стволовых структур с расширением цистернальных пространств. Уменьшение размеров и грубая дисплазия вещества гемисфер мозжечка с формированием мелких кист. Гипоплазия червя мозжечка, широкое сообщение расширенного IV желудочка с большой затылочной цистерной, кистозное расширение экстрацеребеллярного пространства.

На электрокардиограмме отмечаются умеренная брадикардия, резкая аритмия, высоковольтажные комплексы QRS в отведении V2, нарушение по типу синдрома ранней реполяризации желудочков.

При исследовании зрительных вызванных потенциалов выявлено снижение амплитуды пика P100 слева. По сравнению с предыдущим исследованием — положительная динамика в виде отсутствия замедления слева и нормализации амплитуды справа.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На основании клинической картины, включающей признаки мышечной дистрофии, поражения органа зрения и врождённых пороков головного мозга, заподозрено заболевание из группы дистрогликанопатий.

ДНК-диагностика. В лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено секвенирование полного экзома: в гене *POMGNT1* (NM_017739.4) выявлен патогенный нуклеотидный вариант: c.1462C>T (chr1:46192175G>A (hg38); rs727504103) в гомозиготном состоянии, приводящий к преждевременной терминации трансляции p.R488* (рис. 2). Патогенные варианты в гене *POMGNT1*

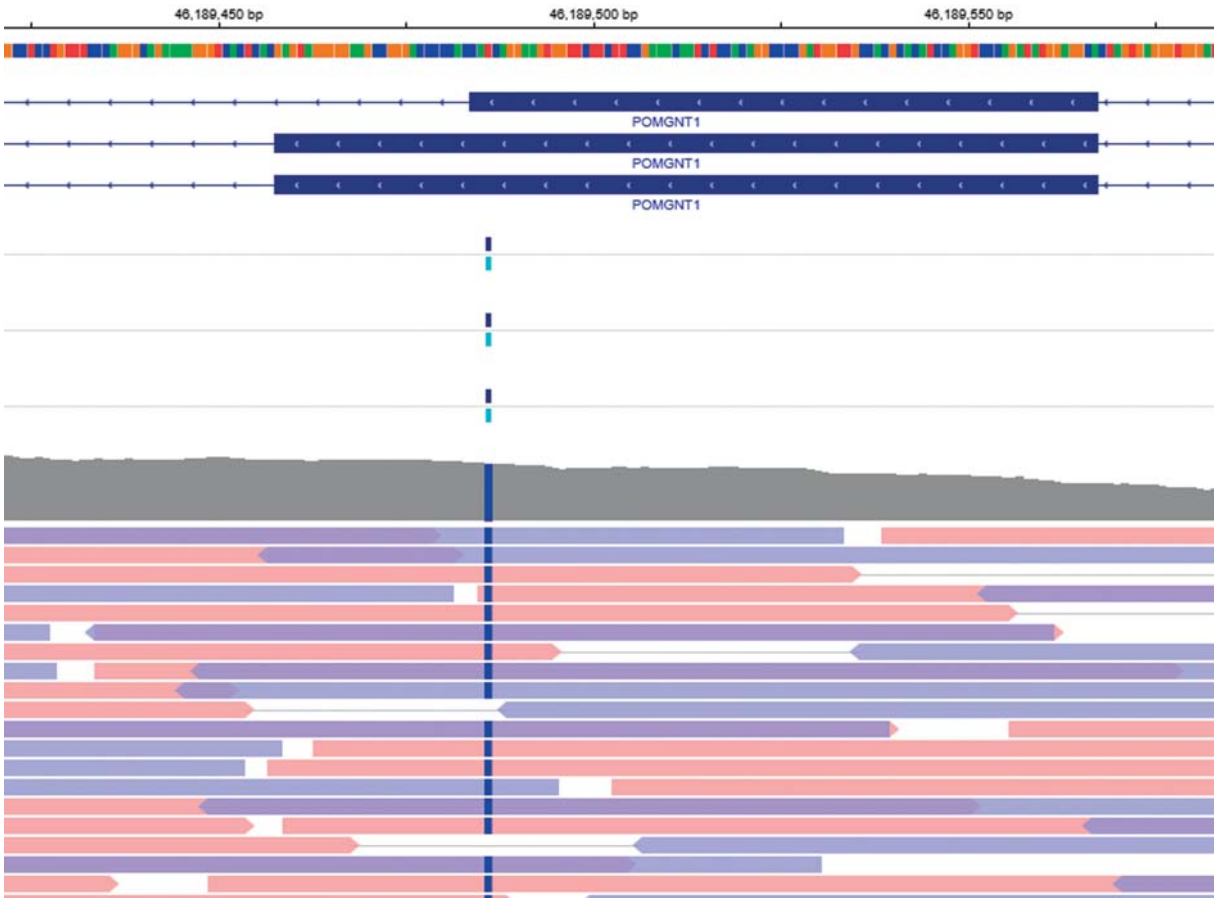


Рис. 2. Гомозиготный нуклеотидный вариант NM_017739.3:c.1462C>T в гене *POMGNT1*, выявленный у пациента Р. методом высокопроизводительного секвенирования.

описаны у пациентов с аутосомно-рецессивной мышечной дистрофией-дистрогликанопатией, тип 3A (с врождёнными аномалиями мозга и глаз, OMIM 253280), мышечной дистрофией-дистрогликанопатией, тип 3B (с нарушением интеллектуального развития, OMIM 613151) и мышечной дистрофией-дистрогликанопатией, тип 3C (поясно-конечностный, OMIM613157). Этот нуклеотидный вариант был валидирован у пробанда методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру, после чего проведён сегрегационный анализ. Установлено, что родители являются гетерозиготными носителями выявленного варианта (рис. 3).

ДИАГНОЗ

Учитывая данные клинической картины (грубая задержка психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония, повышение уровня КФК в крови, микрофтальм слева и другие офтальмологические нарушения), инструментальных методов исследования (диффузное нарушение формирования коры больших полушарий и мозжечка; изменения белого вещества; гипоплазия стволовых структур, мозжечка с расширением цистернальных пространств; патологические изменения глазных яблок по данным МРТ головного мозга), ДНК-диагностики (патогенный нуклеотидный вариант в гомозиготном состоянии в гене *POMGNT1*), родословной (кровнородственный брак), ребёнку был поставлен диагноз: «Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия, тип А, 3 (OMIM 253280)».

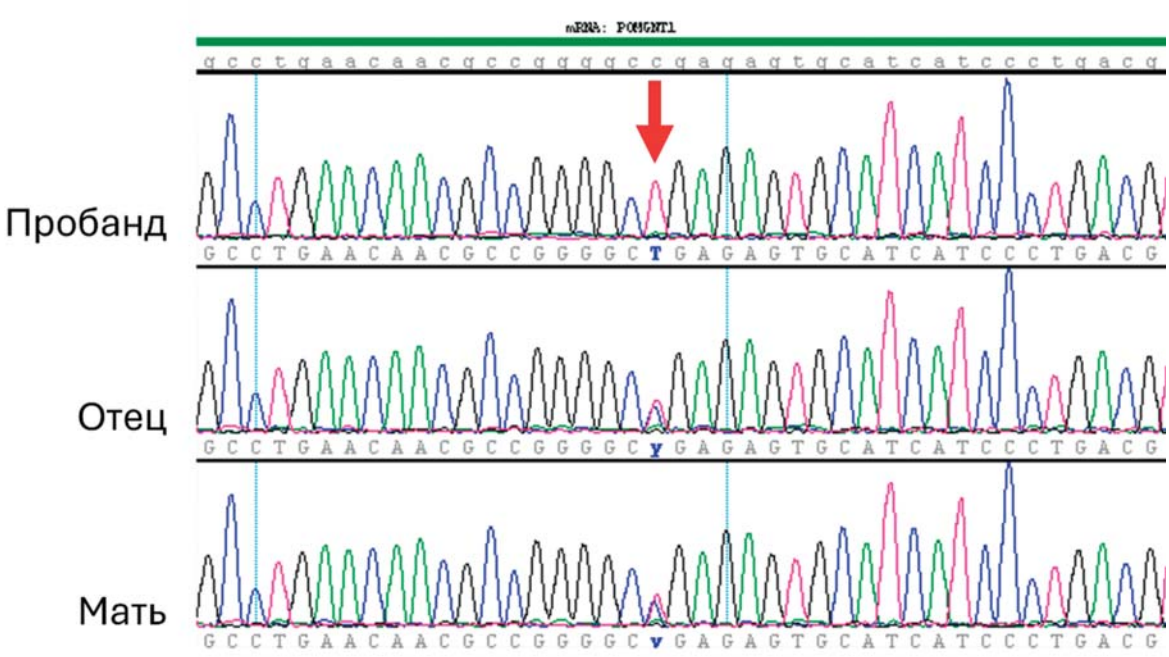


Рис. 3. Сиквенограмма экзона 17 гена *POMGNT1* (NM_017739.3) у пробанда и его биологических родителей, которая содержит нонсенс-вариант c.1462C>T (p.Arg488*).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими заболеваниями из группы прогрессирующих мышечных дистрофий, сопровождающимися умеренным повышением КФК, а также с наследственными синдромами, характеризующимися патологией органа зрения и врождёнными пороками головного мозга по типу пахигирии/полимикрогирии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое.

ПРОГНОЗ

Прогноз по заболеванию для пациента можно оценить как неблагоприятный. Продолжительность жизни снижена до 20–30 лет за счёт прогрессирования симптомов мышечной дистрофии и судорожного синдрома, обусловленного дизгенезом коры головного мозга.

При повторном деторождении в семье риск по наследственной патологии высокий и составляет около 30% с учётом общепопуляционного риска. При дальнейшем деторождении в семье возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий, в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с проведением преимплантационного генетического тестирования (ПГТ-М), или проведение инвазивной пренатальной диагностики при наступлении самостоятельной беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время описано 18 генов, мутации в которых отвечают за возникновение заболеваний из группы дистрогликанопатий. Описанный в нашей статье вариант мышечной дистрофии-дистрогликанопатии, тип 3А, является одним из самых частых в этой группе. Выделяют две формы заболевания: синдром Уокера–Варбурга, при котором большинство больных погибает на первом году жизни, и форму с более мягким течением — болезнь «мышцы-глаза-мозг» (MEB-синдром). Оба заболевания характеризуются лиссэнцефалией по типу «булыжной мостовой» (лиссэнцефалия, тип 2). Такие аномалии головного мозга обусловлены сверхмиграцией нейронов во время образования неокортекса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом случае дано подробное описание редкого наследственного заболевания — мышечной дистрофии-дистрогликанопатии, тип 3А.

Приведённые данные по клинической картине, лабораторным и инструментальным исследованиям у нашего пациента позволяют расширить наши знания о фенотипическом спектре этого заболевания, а применение молекулярно-генетических технологий (в частности секвенирования нового поколения) позволило в раннем возрасте поставить пациенту правильный диагноз, уточнить прогноз заболевания и дальнейшего деторождения в семье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kanagawa M. Dystroglycanopathy: From elucidation of molecular and pathological mechanisms to development of treatment methods. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13162. doi: 10.3390/ijms222313162
2. Johnson K, Bertoli M, Phillips L, et al. Detection of variants in dystroglycanopathy-associated genes through the application of targeted whole-exome sequencing analysis to a large cohort of patients with unexplained limb-girdle muscle weakness. *Skelet Muscle.* 2018;8(1):23. doi: 10.1186/s13395-018-0170-1
3. Biswal S, Panigrahi D, Mohakud NK, et al. A Child of congenital muscular dystrophy-dystroglycanopathy with homozygous missense variation in exon 3 of the ISPD gene: A rare case from odisha. *Adv Biomed Res.* 2020;9:70. doi: 10.4103/abr.abr_141_19
4. Fu X, Yang H, Jiao H, et al. Novel copy number variation of POMGNT1 associated with muscle-eye-brain disease detected by next-generation sequencing. *Sci Rep.* 2017;7(1):7056. doi: 10.1038/s41598-017-07349-8
5. Brancaccio A. A molecular overview of the primary dystroglycanopathies. *J Cell Mol Med.* 2019;23(5):3058–3062. doi: 10.1111/jcmm.14218
6. Ortiz-Cordero C, Azzag K, Perlingeiro RC. Fukutin-related protein: From pathology to treatments. *Trends Cell Biol.* 2021;31(3):197–210. doi: 10.1016/j.tcb.2020.11.003
7. Guimaraes CV, Dahmoush HM. Imaging phenotype correlation with molecular and molecular pathway defects in malformations of cortical development. *Pediatr Radiol.* 2020;50(13):1974–1987. doi: 10.1007/s00247-020-04674-5

ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Научно-практическое издание

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

ОСОБЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА

Под редакцией А.П. Фисенко

Выпуск 2

Выпускающий редактор У.Г. Пугачёва
Литературный редактор М.Н. Шошина
Вёрстка Е.А. Трухтанова

Подписано в печать 24.04.2025.
Формат 60х84/8. Усл. печ. л. 23,25.
Тираж 500 экз. Заказ № 418.

Отпечатано: ИП Мочалов С.В. 162614, Вологодская область, г. Череповец,
ул. Металлистов, д. 22. Телефон: (8202) 59-64-28, 59-64-29.