

ISSN 2687-0843 (Online)
www.rospej.ru

Периодичность
4 раза в год

Учредитель
Общероссийская
общественная
организация
«Союз педиатров России»

Ответственный секретарь
Панкова А.Р.
E-mail: rpj@spr-journal.ru

Выпускающий редактор
Сухачёва Е.А.
E-mail:
redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы
Иваничкина Н.Ю.
E-mail: rek@spr-journal.ru
Тел.: +7 (916) 129-35-36
Сенюхина А.Б.
E-mail: rek1@spr-journal.ru
Тел.: +7 (916) 650-03-48

Верстка
Платененко О.А.

Корректор
Претро Э.Р.

Перевод
MED.Solution

Дата публикации: 25.12.2020

Знаком информационной
продукции не маркируется
Распространяется бесплатно

Издатель
Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва,
ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,
этаж 2, помещение № XLIX,
офис 2–8.
www.spr-journal.ru
Тел.: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42
E-mail:
redactorspr@spr-journal.ru

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
28.10.2019. Регистрационный
номер ЭЛ № ФС 77-77067.

Редакция не несет
ответственности
за содержание рекламных
материалов.
Воспроизведение или
использование другим
способом любой части
издания без согласия редакции
является незаконным и
влечет ответственность,
установленную действующим
законодательством РФ.



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

РОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 2019 г.

— Том 1 · № 4 · 2020 —

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Альбицкий В.Ю., д.м.н., проф., Москва, Россия
Беляева И.А., д.м.н., проф., проф. РАН, Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Петровский Ф.И., д.м.н., проф., Ханты-Мансийск, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Балыкова А.А., д.м.н., проф., член-корр. РАН, Саранск, Россия
Булатова Е.М., д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф., Москва, Россия
Валиева С.И., д.м.н., Москва, Россия
Вишнева Е.А., д.м.н., Москва, Россия
Володин Н.Н., д.м.н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Деев И.А., д.м.н., проф., Томск, Россия
Зелинская Д.И., д.м.н., проф., Москва, Россия
Ильенко Л.И., д.м.н., проф., Москва, Россия
Ковтун О.П., д.м.н., проф., член-корр. РАН, Екатеринбург, Россия
Корсунский А.А., д.м.н., проф., Москва, Россия
Куличенко Т.В., д.м.н., проф. РАН, Москва, Россия
Маянский Н.А., д.м.н., проф., Москва, Россия
Моисеев А.Б., д.м.н., Россия
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Новик Г.А., д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Орел В.И., д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Петрайкина Е.Е., д.м.н., проф., Москва, Россия
Пискунова С.Г., к.м.н., Ростов-на-Дону, Россия
Полунина Н.В., д.м.н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Румянцев А.Г., д.м.н., проф., академик РАН, Москва, Россия
Рычкова Л.В., д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН, Иркутск, Россия
Симаходский А.С., д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Чичерин Л.П., д.м.н., проф., Москва, Россия
Чумакова О.В., д.м.н., проф., Москва, Россия

РОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ / 2020 / ТОМ 1 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 5 К.О. Аветисян
ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 11 В.А. Ластовка, Р.Ф. Тепаев, О.Б. Гордеева, А.Р. Биджиев
МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ У ДЕТЕЙ
- 18 Р.А. Ушакова, С.П. Бочкарева, А.А. Верещинская
СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА В ДЕБЮТЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
- 25 И.В. Вахлова, Г.В. Федотова, Л.Г. Боронина
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕЗЕКЦИЮ ЧАСТИ КИШЕЧНИКА

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 36 **ТЕЗИСЫ УЧАСТНИКОВ X ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «МАЗУРИНСКИЕ ЧТЕНИЯ». ЧАСТЬ 2**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 54 **ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ РОССИИ 2021 ГОДА**
- 58 **МЕРОПРИЯТИЯ ПОД ЭГИДОЙ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ В 2021 г.**

ISSN 2687-0843 (Online)
www.rospedj.ru

Publication Frequency
Quarterly

Founder
Union of Pediatricians
of Russia

Editorial secretary
A.R. Pankova
E-mail: rpj@spr-journal.ru

Managing editor
E.L. Sukhacheva
E-mail:
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department
N.Yu. Ivanichkina
E-mail: rek@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 129-35-36
A.B. Senyukhina
E-mail: rek1@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 650-03-48

Designer
O.A. Pletenenko

Proof-reader
E.R. Pretro

Translator
MEDSolution

Publication date: 25/12/2020

Publisher
“Paediatrician” Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1
Vavilova Street, 2nd floor,
117335, Moscow,
Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42
E-mail:
redactorspr@spr-journal.ru

Mass media registration
certificate dated
October 28, 2019.
Series ЭА № ФС 77-77067
Federal Service for Supervision
of Communications,
Information Technology,
and Mass Media.

Editorial office takes no
responsibility for the contents
of advertising material.
No part of this issue may
be reproduced without
permission from the publisher.



UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

RUSSIAN PEDIATRIC JOURNAL

PUBLISHED SINCE 2019

— Vol. 1 · № 4 · 2020 —

EDITOR-IN-CHIEF

Baranov A.A., MD, PhD, professor, academician of RAS, Moscow, Russian Federation

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Albitsky V.Yu., MD, professor, Moscow, Russian Federation
Belyaeva I.A., PhD, professor, professor of RAS, Moscow, Russian Federation

RESEARCH EDITOR

Petrovskiy F.I., PhD, professor, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

L.A. Balykova, PhD, prof., corresponding member of RAS, Saransk, Russian Federation
E.M. Bulatova, PhD, prof., Saint-Petersburg, Russian Federation
N.N. Vaganov, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
S.I. Valieva, PhD, Moscow, Russian Federation
E.A. Vishneva, PhD, Moscow, Russian Federation
N.N. Volodin, PhD, prof., academician of RAS, Moscow, Russian Federation
I.A. Deev, PhD, prof., Tomsk, Russian Federation
D.I. Zelinskaya, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
L.I. Ilenko, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
O.P. Kovtun, PhD, prof., corresponding member of RAS,
Ekaterinburg, Russian Federation
A.A. Korsunsky, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
T.V. Kulichenko, PhD, professor of RAS, Moscow, Russian Federation
N.A. Mayanskiy, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
A.B. Moiseev, MD, Russian Federation
L.S. Namazova-Baranova, PhD, prof., academician of RAS, Moscow, Russian Federation
G.A. Novik, PhD, prof., Saint-Petersburg, Russian Federation
V.I. Orel, PhD, prof., Saint-Petersburg, Russian Federation
E.E. Petryaikina, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
S.G. Piskunova, PhD, Rostov-on-Don, Russian Federation
N.V. Polunina, PhD, prof., academician of RAS, Moscow, Russian Federation
A.G. Rumyantsev, PhD, prof., academician of RAS, Moscow, Russian Federation
L.V. Rychkova, PhD, corresponding member of RAS, professor of RAS,
Irkutsk, Russian Federation
A.S. Simakhodsky, PhD, prof., Saint-Petersburg, Russian Federation
L.P. Chicherin, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
O.V. Chumakova, PhD, prof., Moscow, Russian Federation
T.V. Yakovleva, PhD, prof., Moscow, Russian Federation

RUSSIAN PEDIATRIC JOURNAL / 2020 / V. 1 / № 4

CONTENT

CLINICAL OBSERVATIONS

- 5** Karine O. Avetisyan
PARTICULARS OF ASSESSMENT OF MILD BRONCHIAL ASTHMA CONTROL IN CHILDREN: CASE REPORT

ORIGINAL ARTICLES

- 11** Vasily A. Lastovka, Rustem F. Tepaev, Olga B. Gordeeva, Anuar R. Bidzhiev
A PROGNOSTIC MODEL FOR THROMBOTIC COMPLICATIONS AFTER PEDIATRIC CARDIAC SURGERY
- 18** Rima A. Ushakova, Svetlana P. Bochkareva, Anna A. Vereshhinskaja
CHILDREN WHO HAVE CYTOLYSIS SYNDROME IN DEBUT OF GENETIC DISEASES: ANALYSIS OF PRIMARY MORBIDITY
- 25** Irina V. Vakhlova, Galina V. Fedotova, Lyubov G. Boronina
METABOLIC ACTIVITY OF GUT MICROBIOTA IN CHILDREN DURING THEIR FIRST YEAR OF LIFE WHICH HAD UNDERGONE PARTIAL BOWEL RESECTION

SHORT REPORT

- 36** **ABSTRACTS OF PARTICIPANTS OF THE X ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC-PRACTICAL STUDENT CONFERENCE «MAZURIN READINGS», PART 2**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 54** **MEMORABLE AND ANNIVERSARY DATES OF RUSSIAN PEDIATRICS IN 2021**
- 58** **EVENTS UNDER THE AUTHORITY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA IN 2021**

К.О. Аветисян

НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Особенности оценки контроля легкой бронхиальной астмы у детей: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Аветисян Карине Ониковна, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1, +7 (926) 086-92-59, avetisyan.karine@mail.ru

Аннотация.

Обоснование. Бронхиальная астма (БА) у детей часто протекает в легкой форме. Однако не всегда в реальной клинической практике можно оценить полный контроль над симптомами БА. В большинстве случаев прекращение базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) приводит к ухудшению контроля, несмотря на удовлетворительное общее состояние пациентов. В результате неполноценного контроля дети ведут более пассивный образ жизни, уменьшают повседневную физическую активность, постепенно сокращают или отказываются от занятий спортом и других активных видов деятельности. В условиях ограниченной повседневной активности дети с легкой БА без постоянной противовоспалительной базисной терапии могут чувствовать себя комфортно и не предъявлять каких-либо жалоб. Это способно привести к ошибочной оценке астмы как полностью контролируемой и стать причиной прогрессирования заболевания. **Описание клинического случая.** Все вышеуказанное описано в клиническом примере подростка с легкой БА. Также в данной статье наглядно продемонстрировано значение применения теста по контролю над астмой в реальной клинической практике при формировании эффективной тактики и стратегии терапии астмы. Кроме того, показана роль подробного сбора анамнеза для правильной оценки контроля над симптомами легкой БА. В конкретном клиническом примере за короткое время оценены изменения в жизни подростка с легкой БА (повышение повседневной активности и качества жизни) после назначения базисной терапии ИГКС. **Заключение.** Представленный клинический пример демонстрирует значение правильной оценки контроля БА вне зависимости от степени тяжести заболевания, в данном случае при легкой астме, и показывает ее роль в проведении корректной базисной терапии и улучшении качества жизни подростка.

Ключевые слова: легкая бронхиальная астма, контроль легкой бронхиальной астмы, терапия легкой бронхиальной астмы, клинический случай, тест по контролю над астмой

Благодарность. Выражаю огромную благодарность моему руководителю Макаровой Светлане Геннадиевне за оказание помощи в написании данной статьи и создание комфортных условий работы. Также благодарю коллег — сотрудников отделения профилактической педиатрии «НМИЦ здоровья детей» за оказанную помощь.

Для цитирования: Аветисян К.О. Особенности оценки контроля легкой бронхиальной астмы у детей: клинический случай. *Российский педиатрический журнал*. 2020;1(4):5–10. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2188

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

В настоящее время в мире более 300 млн человек страдают БА. Распространенность данной патологии среди подростков достигает примерно 13% [2]. Классическими проявлениями БА являются наличие экспираторных хрипов, одышка, кашель или «чувство тяжести» в области грудной клетки [3].

Однако при легкой форме заболевания клиническая картина не всегда яркая и соответствует вышеуказанной симптоматике, что может привести к затруднению или некорректной оценке контроля над заболеванием. В то же время важно отметить, что в педиатрической практике данная форма заболевания достигает 44% [4, 5].

В различных исследованиях было продемонстрировано, что большинство пациентов недооценивают степень тяжести клинических симптомов и переоценивают результаты лечения БА [6]. Проблема достижения полного контроля над симптомами заболевания актуальна и при легкой форме. В части случаев пациенты могут самостоятельно отменить противовоспалительную терапию в условиях отсутствия обострения или значимых симптомов астмы. В большинстве случаев длительное прекращение базисной терапии ИГКС приводит к ухудшению контроля, возникает риск дальнейшего прогрессирования и ухудшения течения заболевания, повышает риск обострений.

Достижение контроля заболевания — основная цель лечения астмы. В современной клинической практике имеет значение оценка не только текущей симптоматики, но и рисков прогрессирования заболевания. В настоящее время есть данные, что до 59% больных не достигают полноценного контроля БА [7]. Поэтому при каждой встрече с больным БА перед врачом встает важная задача

безошибочной оценки уровня контроля. Он определяется совокупностью факторов, среди которых генетическая характеристика пациента, особенности патологических процессов, лежащих в основе болезни, применяемая терапия, воздействие окружающей среды и психосоциальные факторы [2, 8]. Терапия БА многокомпонентная: обучение, медикаментозная терапия, воздействие на факторы риска, элиминационная терапия, иммунотерапия, немедикаментозная терапия [2, 3]. Каждый пункт терапии БА занимает свое достойное и незаменимое место, но без фармакотерапии, базисной противовоспалительной терапии невозможно достичь контроля над симптомами заболевания. Для оценки контроля также очень важен диалог с пациентом, подробный сбор анамнеза, совокупность всех клинических симптомов и изучение всех вышеуказанных факторов. На каждой встрече с пациентом врач оценивает все факторы риска обострения, используя инструментальные методики: спирометрию, измерения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), пикфлоуметрию, результаты лабораторных исследований и, конечно, анамнестические данные.

Для упрощения оценки контроля над симптомами применяются рекомендации GINA [3], опросник контроля БА (Asthma Control Questionnaire (ACQ)) и тест по контролю над астмой (Asthma Control Test (ACT)). Для детей, не достигших подросткового возраста, существуют специальные адаптированные опросники. Они включают в себя секции для заполнения как ребенком, так и его законным представителем [3, 6].

Результат тестирования при использовании АСТ оценивается суммарными баллами:

- 25 баллов — полный контроль астмы;
- 20–24 балла — хороший контроль астмы, но не полный;

- менее 20 баллов — астма не контролируется.

АСТ — хороший инструмент в руках врача аллерголога-иммунолога, который позволяет оценить уровень контроля над заболеванием и эффективность назначенной терапии, принять решение о коррекции лечения с целью достижения полного контроля над симптомами болезни в случае его отсутствия.

Приведенный клинический пример подтверждает, что достижение контроля БА действительно является ключевой задачей в ее терапии вне зависимости от степени тяжести заболевания и показывает его значимость для пациента, в том числе при легкой астме.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка А., 12 лет. С 5 лет состояла на диспансерном учете у аллерголога по поводу БА. Обратилась в плановом порядке для ежегодного осмотра. На момент консультации жалоб не предъявляла, базисную терапию не получала.

Из анамнеза: Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания во 2-м триместре. Роды 2-е срочные, естественные. Масса тела при рождении составила 3200 г, длина — 52 см, по шкале APGAR — 7/8 баллов. Неонатальный период протекал без особенностей. На грудном вскармливании находилась до 5 мес. Наследственность по atopическим заболеваниям отягощена: у матери и сестер — atopический дерматит, аллергический ринит (АР). Ранее в доме была кошка (первые 5 лет жизни ребенка). Вакцинация проведена согласно Национальному календарю, поствакцинальных нежелательных явлений не отмечалось.

С 3 мес жизни появились легкие проявления atopического дерматита. К 2 годам достигнута ремиссия. В настоящее время крайне редко отмечают появление сыпи

Karine O. Avetisyan

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Particulars of assessment of mild bronchial asthma control in children: case report

Abstract.

Background. The clinical course of bronchial asthma (BA) in children is often mild. However, in real-world clinical practice it may not always be possible to attain complete control of BA symptoms. In the majority of cases cessation of basic therapy with inhaled corticosteroids (ICS) leads to a poorer BA control in spite of satisfactory general health status in patients. As a result of incomplete BA control, children demonstrate impaired activities of daily living, decreased daily physical activity and gradual reduction or withdrawal of sports participation and other activities. Under the conditions of restricted everyday activities children with mild BA and in the absence of continuous anti-inflammatory basic therapy may feel comfortable without any complaints. This may result in faulty evaluation of asthma as well controlled, which can cause disease progression. **Case report.** All the above mentioned situations are exemplified by the case report of a youngster suffering from mild bronchial asthma. Also, this article clearly demonstrates the significance of use of asthma control test (ACT) in real-world clinical practice in order to work out a strategy for asthma management. Besides, the role of taking a detailed medical history for correct assessment of mild BA symptom control is demonstrated. In a given clinical example we managed to evaluate, in a short space of time, everyday life changes of a youngster with mild BA (an increase in daily activities and improved quality of life) following administration of basic therapy with ICS. **Conclusion.** This case report demonstrates the significance of correct assessment of BA control regardless of severity of disease, in our case mild asthma, and shows its role in conducting proper basic therapy and achieving improvement of child's quality of life.

Keywords: mild bronchial asthma, mild bronchial asthma control, mild bronchial asthma management, case report, asthma control test

Acknowledgment. I wish to express my deep gratitude to my mentor Makarova Svetlana Gennadievna for help with writing up this article and creating comfortable conditions for work. I also thank my colleagues at the Department of Prophylactic Pediatrics at the National Medical Research Center for Children's Health for their help.

For citation: Avetisyan Karine O. Particulars of assessment of mild bronchial asthma control in children: case report. *Rossiiskij pediatrijskij zhurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020;1(4):5–10. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2188

в области локтевых сгибов. Ее возникновение связывают со значительными погрешностями в диете в праздничные дни. Симптомы купируются в течение 2–3 дней на фоне приема антигистаминного препарата нового поколения и применения эмолентов.

С 2 лет отмечались частые простудные заболевания и затяжные риниты. Наблюдалась у ЛОР-врача по поводу гипертрофии аденоидов. На фоне респираторных заболеваний часто диагностировался бронхообструктивный синдром, неоднократно госпитализировалась бригадой СМП с диагнозом «острая респираторная инфекция, обструктивный бронхит». К 5 годам отмечалось учащение эпизодов бронхообструкции вплоть до ежемесячных обострений. Для купирования бронхообструкции регулярно получала ингаляционную терапию по назначению педиатров или самостоятельно: суспензия будесонида, ипратропия бромид/фенотерол с положительным эффектом. Также у девочки наблюдались ежедневные симптомы БА, кашель при плаче, беге, физической активности, ежедневный ночной кашель.

В 5 лет в стационаре был выставлен диагноз «атопическая бронхиальная астма». Проведено аллергообследование (табл. 1, 2).

При проведении исследования функции внешнего дыхания (ФВД) с бронходилатационной пробой (сальбутамол 200 мкг) получены результаты: исходно ОФВ1 – 72%, ФЖЕЛ — 86% от должных значений, бронходилатационная проба положительная (+20% (+270 мл) по ОФВ1).

Таким образом, в 5 лет по результатам всех проведенных обследований, анализа анамнестических, клинических данных осмотра после постановки диагноза БА были проведены элиминационные мероприятия: пересмотрен ежедневный рацион ребенка, созданы гипоаллергенный быт и условия в квартире (кошка удалена). Назначена фармакотерапия в виде противовоспалительной стартовой базисной терапии, соответствующей 3-й ступени по классификации GINA [3]: ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ИГКС/ДДБА) (флутиказона пропионат/салметерол 125/25 мкг/доза) с использованием дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ) через спейсер по 1 ингаляции 2 раза в сутки, что соответствовало терапии среднетяжелой атопической БА [3]. Терапия назначена, учитывая ежедневные симптомы БА, еже-

сачные приступы, положительную бронходилатационную пробу и вероятное сохранение эпидермальных аллергенов в квартире в течение нескольких месяцев после удаления кошки.

Ежемесячно проводился мониторинг симптомов и течения заболевания, определялись показатели ФВД. Была отмечена хорошая приверженность терапии. В связи с выраженной положительной динамикой клинических симптомов после исключения аллергенов прекратились ночной кашель, кашель при физической активности и плаче, приступов не было, но сохранились симптомы АР в виде заложенности и утренних выделений из носа.

Через 3 мес после мониторинга жалоб, симптомов, данных пикфлоуметрии, спирометрии, данных осмотра принято решение о переходе базисной терапии на 2-ю ступень согласно рекомендациям GINA и отечественным клиническим рекомендациям [3] — назначен ДАИ флутиказона пропионат (через спейсер) 50 мкг/доза по 1 ингаляции 2 раза в сутки и монтелукаст 5 мг 1 раз в день с учетом постоянных симптомов АР. Во время острых респираторных заболеваний рекомендовано удвоение дозы ИГКС с первого дня заболевания (флутиказон 100 мкг 2 раза в сутки). В динамике по результатам спирометрии отмечался прирост ОФВ1 (выше 80%), проба с бронхолитиком была отрицательной при каждом визите к аллергологу. На фоне базисной терапии симптомы БА были практически купированы, а также отмечалось снижение частоты простудных заболеваний.

Медикаментозная терапия по поводу АР включала антигистаминные препараты внутрь и интраназальные глюкокортикостероиды различными курсами. Однако не удавалось достичь полного контроля над течением заболевания — отмечались постоянная утренняя заложенность, выделения из носа и затяжные риниты на фоне простудных заболеваний. В связи с этим в 7 лет принято решение о проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с аллергенами клещей домашней пыли.

Перед началом АСИТ проведено аллергообследование (табл. 3, 4).

Проведена АСИТ: сублингвальная форма с аллергеном клещей домашней пыли — препаратом Сталораль «Аллерген клещей». В результате лечения в течение 3 лет назальные симптомы были минимизированы. На фоне

Таблица 1. Результаты скарификационных кожных проб в возрасте 5 лет

Table 1. Results of allergen skin tests at the age of 5

Аллерген	Результат
Эпителий кошки	++++
Клещи домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	++
Клещи домашней пыли <i>D. farinae</i>	++
Домашняя пыль	++

Таблица 2. Результаты выявления аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке крови в возрасте 5 лет

Table 2. Serum allergen-specific IgE antibodies at the age of 5

Аллерген	Класс сенсibilизации
Эпителий кошки	4
Клещи домашней пыли	2
Белок коровьего молока	0,3 (0)

Таблица 3. Результаты скарификационных кожных проб, проведенных перед назначением АСИТ

Table 3. Results of allergen skin tests before initiating sublingual immunotherapy (SLIT)

Аллерген	Результат
Клещ домашней пыли <i>D. Pteronyssinus</i>	+++
Клещ домашней пыли <i>D. Farinae</i>	+++
Домашняя пыль	+++

Таблица 4. Результаты выявления аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке крови перед назначением АСИТ

Table 4. Serum allergen-specific IgE antibodies

Аллерген	Класс сенсibilизации
Клещи домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	3 класс
Клещи домашней пыли <i>D. farinae</i>	3 класс

проведения АСИТ обострений БА не было, показатели ФВД регистрировались в пределах нормы.

В связи с этим по завершении курса АСИТ, спустя 5 лет после установки диагноза БА девочка переведена на 1-ю ступень терапии БА — терапию купирования симптомов БА препаратом короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) (сальбутамол или ипратропия бромид / фенотерол) по потребности. Дополнительно рекомендованы короткие курсы ИГКС во время респираторных заболеваний — флутиказона пропионат ДАИ 50 мкг/доза 1 ингаляция 2 раза в сутки. Таким образом, был достигнут полный контроль над симптомами БА. Визиты к аллергологу сократились до 1 раза в год с целью оценки контроля заболевания, рисков обострений. Ребенок наблюдался с диагнозом «Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое интермиттирующее течение, контролируемая. Сенсibilизация к клещам домашней пыли, эпителию домашних животных». Сопутствующий диагноз: «Аллергический ринит, персистирующий, легкой степени тяжести. Атопический дерматит, период ремиссии».

При очередном плановом визите к аллергологу в возрасте 12 лет активных жалоб не предъявляет. При опросе отмечает непостоянную утреннюю заложенность носа, отрицает приступы БА в течение года. Три раза перенесла острые респираторные инфекции, которые не сопровождались обострениями БА, симптомы БА, со слов ребенка, возникали редко. За предшествующие 3 мес один раз в месяц использовали ипратропия бромид / фенотерол через небулайзер для купирования приступообразного кашля после физической активности. Базисную терапию не получала в течение года, с первого дня респираторных инфекций принимала монтелукаст 5 мг 1 раз в сутки продолжительностью 2 нед.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, отмечается сухость кожных покровов на конечностях, затруднение носового дыхания, выделений нет. При аускультации: дыхание проводится равномерно по всем отделам легких, жесткое, хрипы не выслушиваются.

Функциональная диагностика

По результатам исследования ФВД было установлено следующее: ОФВ1 — 78%, ФЖЕЛ — 84%, бронхолитационная проба (сальбутамол 200 мкг) отрицательная. Отмечена тенденция к снижению ОФВ1 в течение года в динамике (предыдущий показатель ОФВ1 составлял 92%).

Для оценки контроля был использован АСТ. Девочке было предложено ответить на 5 вопросов о своем самочувствии в течение последних 4 нед. По мнению девочки, за последний месяц заболевание не мешало ей выполнять обычный объем работы в школе и дома, затрудненное дыхание в течение месяца отмечалось 1 раз или реже, ночных симптомов не было, сальбутамол использовался всего 1 раз. По мнению подростка, астму удавалось хорошо контролировать. Результат тестирования соответствует полному контролю над течением болезни (23 балла).

Однако нельзя было не учитывать другие данные: клинически значимое снижение ОФВ1, тенденцию к снижению проходимости бронхов по обструктивному типу по другим показателям спирограммы, наличие жесткого дыхания при аускультации, симптомы АР. В связи с этим проведена беседа с девочкой для более подробного сбора анамнеза и детализации клинических симптомов не только в течение последнего месяца, но и в течение всего года. В ходе беседы выяснилось, что около 6 мес назад ей пришлось отказаться от любимых занятий тан-

цами, так как каждый раз после тренировок появлялся сухой приступообразный кашель по вечерам и ночью. Для купирования кашля проводились ингаляции с ипратропия бромидом / фенотеролом перед сном. Затем было принято решение отказаться от посещения танцевальной секции. На фоне исключения физической активности сухой кашель не возникал.

После получения дополнительных данных анамнеза девочке было предложено повторно пройти тестирование и ответить на все вопросы АСТ по состоянию на период посещения танцевальной секции.

Получены следующие результаты в течение 4 нед: заболевание очень часто мешало выполнять обычный объем работы в школе и дома (3 раза в неделю), затрудненное дыхание в течение месяца отмечалось 3 раза в неделю, ночные симптомы — 2–3 раза в неделю (сухой приступообразный кашель), сальбутамол использовался 2–3 раза в течение недели. В целом отмечался плохой контроль симптомов БА.

В результате сумма баллов составила 12, что соответствует отсутствию контроля над течением заболевания. Плохой контроль заболевания заставил родителей принять решение о прекращении занятий танцами, о чем они не сообщили при сборе анамнеза, так как после исключения дополнительных нагрузок девочка чувствовала себя хорошо и симптомы астмы возникали крайне редко.

Таким образом, только в результате подробного опроса пациента удалось восстановить реальную картину повседневных ограничений. Повторное тестирование продемонстрировало, что, несмотря на легкое течение БА, удовлетворительное состояние пациента и отсутствие активных жалоб, заболевание остается неконтролируемым.

На основании полученных данных был сформулирован **окончательный диагноз**: бронхиальная астма, атопическая форма, легкое течение, неконтролируемая. **Сопутствующий**: персистирующий аллергический ринит, средней тяжести. Сенсibilизация к клещам домашней пыли, эпителию домашних животных.

Назначена противовоспалительная базисная терапия ИГКС (2-я ступень терапии по GINA): будесонид турбухалер 100 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки 3 мес. Для терапии купирования отдельных симптомов — сальбутамол ДАИ и ИГКС (при каждом применении КДБА). Кроме того, рекомендовано регулярное проведение пикфлоуметрии.

Во время контрольного осмотра через месяц жалоб не предъявляет. Девочка отмечает повышение повседневной активности, снижение утомляемости. Значительно улучшилась переносимость физической нагрузки на уроках физкультуры (что ранее не было оценено) и повысилась ежедневная жизненная активность. При пикфлоуметрии зарегистрировано снижение вариабельности и повышение пиковой скорости выдоха (ПСВ). Показатели были в пределах зеленой зоны. Через месяц после начала вышеуказанной терапии значение АСТ составило 24 балла.

В связи с достижением хорошего контроля БА рекомендовано возобновить занятия танцами. Спустя 3 мес на фоне посещения секции кашля не было. Девочка хорошо переносила нагрузку, БА оставалась хорошо контролируемой, значение АСТ составило 25 баллов. Таким образом, в результате проведенной постоянной противовоспалительной базисной терапии за короткий период времени удалось достичь полного контроля над симптомами и поддержать его, значительно повысить повседневную активность подростка. Это позволило девочке заниматься любимым делом без ограничений по причине болезни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлены особенности и сложности оценки контроля легкой БА у подростка. В данном примере наглядно продемонстрировано, что контроль БА часто переоценивается самим пациентом и его родителями — и в результате оценка контроля астмы врачом может вызвать затруднения. Больные с легкой астмой обычно не предъявляют активных жалоб, склонны на вопросы отвечать оптимистично. В связи с этим для точной оценки необходим подробный сбор анамнеза и анализ симптомов в течение длительного временного промежутка. Часто малоактивный образ жизни может восприниматься как норма или характерные возрастные особенности поведения ребенка. В описании представленного клинического примера удалось продемонстрировать сложности оценки контроля легкой БА и значение сбора анамнеза в данном вопросе. Для хорошей визуализации использован АСТ, несмотря на то что в рутинной практике невозможно его ретроспективное применение во временном интервале, составляющем более 4 нед от даты осмотра. Данный клинический случай позволил применить его в нестандартном формате, так как симптомы БА и потребность в КДБА возникали исключительно после занятий танцами, расписание которых сохранилось у пациента. Кроме того, физическая нагрузка была, по сути, исключена из повседневной жизни ребенка в течение месяца до посещения врача, что могло привести к ошибочной оценке контроля БА. Результат теста наглядно продемонстрировал неконтролируемое течение заболевания. Также данный подход показал, насколько относительными могут быть ответы на вопросы врача, особенно об ограничении жизненной активности детей и о мнении пациента и его родителей относительно контроля БА.

Согласно классификации GINA, критерием легкой степени БА является хороший контроль на фоне терапии 1-й или 2-й степени. Если на 1-й степени часто можно ограничиться только терапией купирования симптомов, то на 2-й противовоспалительная терапия низкими дозами ИГКС является предпочтительной. При длительной терапии на 2-й степени и достижении полного контроля астмы врач может принять решение о переходе на предыдущую степень. Тем не менее, в этом случае с его стороны потребуются более внимательное наблюдение за пациентом. Это необходимо с целью своевременного выявления факторов риска, предотвращения ухудшения течения заболевания и усиления терапии с возвратом на 2-ю степень. Контроль легкой БА у детей означает отсутствие в первую очередь ограничений в повседневной жизненной активности и, конечно, всех остальных симптомов астмы. Кроме того, важной составляющей лечения БА у подростков является профилактика «будущих рисков». Под этим термином понимают вероятность развития обострений, нестабильное течение болезни, прогрессирующее ухудшение легочной функции, а также нежелательные эффекты терапии [7].

Данный клинический пример демонстрирует применение АСТ в качестве широкодоступной технологии оценки контроля БА у детей в реальной клинической практике, в том числе при легкой астме. Его использование рекомендовано как дополнение к проведению других исследований, таких как спирометрия, измерение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и т.д. [9, 10]. Таким образом, АСТ — это удобный и чувствительный инструмент в работе врача аллерголога-иммунолога. Он часто применяется не только в рамках врачебного приема, но и при проведении клинических исследований.

Однако использование АСТ не заменяет тщательного сбора анамнеза.

Многие исследования указывают на то, что именно легкое течение заболевания часто (до 25%) характеризуется отсутствием контроля [11]. Установлено, что до 40% пациентов имеют регулярную ночную симптоматику [11]. Чаше она наблюдается у детей дошкольного возраста [12].

Таким образом, именно пациенты с легким течением болезни нуждаются в более детальной оценке симптомов и факторов риска обострения.

В настоящее время доказано, что уровень физической активности прямо пропорционален степени контроля БА [13]. Данное утверждение независимо от половой принадлежности и возраста [14]. Регулярные занятия различными видами спорта и дыхательной гимнастикой у пациентов с легкой или среднетяжелой БА приводят к улучшению функции легких [13, 14]. По результатам многочисленных исследований подтверждено негативное влияние малоподвижного образа жизни на течение заболевания у подростков 10–12 лет [15]. Таким образом, регулярная физическая нагрузка является важной составляющей организации образа жизни пациентов с БА [13]. В то же время она возможна только при корректной терапии, достижении и поддержании контроля над симптомами болезни. При терапии легкой БА в качестве препаратов выбора рекомендованы ИГКС в низких дозах. Для купирования эпизодических симптомов рекомендованы КДБА в сочетании ИГКС. С 12 лет на 1-й степени базисной терапии GINA [3] можно применять фиксированную комбинацию ИГКС/формотерол в низкой дозе в режиме «по требованию». Такая тактика терапии при легком течении БА значительно снижает риск развития тяжелых осложнений по сравнению с изолированным использованием КДБА. Динамическое наблюдение пациентов, оценка контроля симптомов, оценка рисков обострений, назначение корректной терапии гарантируют хороший контроль над симптомами, поддержание достигнутого контроля, предупреждают обострения и создают положительные условия для гармоничного и активного роста и развития наших детей с БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для безошибочной оценки контроля легкой БА у детей необходимы более подробный сбор информации, оценка симптомов в более длительном временном промежутке, так как при легком течении БА пациенты часто не предъявляют активных жалоб. Необходима оценка всех факторов риска обострений. Использование АСТ для оценки контроля является эффективным вспомогательным инструментом, позволяющим повысить качество оказываемой медицинской помощи. Его применение в рамках амбулаторного приема способствует более точному определению контроля над течением заболевания. При хорошем контроле над симптомами заболевания при легкой форме бронхиальной астмы пациенты не должны иметь ограничений в повседневной жизненной активности. ИГКС или сочетание ИГКС/формотерол в низкой дозе в режиме «по требованию» являются препаратами предпочтительного выбора для успешной базисной терапии легкой БА у детей [3]. Высокая эффективность этих препаратов подтверждена множеством клинических исследований, а также многолетним опытом применения. Они помогают решать самые важные задачи при терапии БА — достижение контроля над симптомами, предупреждение обострений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания от 28.01.2019).

INFORMED CONSENT

Patient's parents provided a written voluntary informed consent for publication of this case report (signed on 28.01.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

SOURCE OF FUNDING

There is no source of funding.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest.

ORCID

К.О. Аветисян

<https://orcid.org/0000-0002-7335-6329>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. — Российское респираторное общество; 2019. 97 с. [*Bronkhial'naya astma: klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo*; 2019. 97 p. (In Russ).]
2. Бронхиальная астма у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2016. [*Bronkhial'naya astma u detei: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii; Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov*; 2016. (In Russ).]
3. *Global strategy for asthma management and prevention*. Global Initiative for Asthma; 2020. Available online: <http://www.ginasthma.org>. Accessed on: December 22, 2020.
4. Dongol Singh S, Shrestha A. Risk Factors Associated with Childhood Asthma — A Case Control Study. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2018;16(64):290–295.
5. Бродская О.Н. Легкая бронхиальная астма: клинические рекомендации и реальная клиническая практика // *Медицинский совет*. — 2017. — № 18. — С. 95–101. [Brodskaya ON. Light bronchial asthma: clinical recommendations and real clinical practice. *Medical Council = Meditsinskiy sovet*. 2017;(18):95–101. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-95-101.
6. Белевский А.С., Князеская Н.П., Новиков Ю.К. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ-теста // *Атмосфера. Практическая пульмонология*. — 2007. — № 1. — С. 43–47. [Belevskii AS, Knyazheskaya NP, Novikov Yu K. Otsenka urovnya kontrolya bronkhial'noi astmy s pomoshch'yu AST-testa. *Atmosphere. Prakticheskaya pul'monologiya*. 2007;(1):43–47. (In Russ).]
7. Борисова Е.П., Попова Т.Г. Контроль симптомов бронхиальной астмы в реальной клинической практике // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия Медицинские науки*. — 2018. — Т. 2. — № 11. — С. 17–25. [Borisova EP, Popova TG. Control of bronchial asthma symptoms in real clinical practice. *Vestnik of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Medical Sciences series*. 2018;2(11):17–25. (In Russ).]
8. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма: современный взгляд на проблему. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — 304 с. [Nenasheva NM. *Bronkhial'naya astma: sovremennyyi vzglyad na problemu*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 304 p. (In Russ).]
9. Lee WY, Suh DI, Song DJ, et al. Asthma control test reflects not only lung function but also airway inflammation in children with stable asthma. *J Asthma*. 2020;57(6):648–653. doi: 10.1080/02770903.2019.1599386.
10. Matsunaga NY, Oliveira C, Gianfrancesco L, et al. Assessment of asthma control among different measures and evaluation of functional exercise capacity in children and adolescents with asthma. Avaliação do controle da asma entre diferentes medidas e avaliação da capacidade de exercício funcional em crianças e adolescentes com asma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(3): e20190102. doi: 10.36416/1806-3756/e20190102.
11. Ding B, Small M. Disease Burden of Mild Asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv Ther*. 2017;34(5):1109–1127. doi: 10.1007/s12325-017-0520-0.
12. Halwani R, Vazquez-Tello A, Horanieh N, et al. Risk factors hindering asthma symptom control in Saudi children and adolescents. *Pediatr Int*. 2017;59(6):661–668. doi: 10.1111/ped.13268.
13. Jaakkola MS, Aalto SAM, Hyrkäs-Palmu H, Jaakkola JJK. Association between regular exercise and asthma control among adults: The population-based Northern Finnish Asthma Study. *PLoS One*. 2020;15(1): e0227983. doi: 10.1371/journal.pone.0227983.
14. Sankar J, Das RR. Asthma — A Disease of How We Breathe: Role of Breathing Exercises and Pranayam. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):905–910. doi: 10.1007/s12098-017-2519-6.
15. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Papadopoulos M, et al. Physical activity and exercise-induced bronchoconstriction in Greek schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(11):1080–1087. doi: 10.1002/ppul.22620.

Статья поступила 03.06.2020, принята к печати 11.12.2020

The article was submitted 03.06.2020, accepted for publication 11.12.2020

В.А. Ластовка¹, Р.Ф. Тепаев^{1, 2}, О.Б. Гордеева^{3, 4}, А.Р. Биджиев^{1, 4}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ Педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Модель прогнозирования тромботических осложнений после операций на сердце у детей

Автор, ответственный за переписку:

Ластовка Василий Анатольевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, richard-brabant@mail.ru, +7 (499) 783-27-91

Аннотация.

Обоснование. Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) у детей сопровождается гемодилюцией, гипотермией, контактом крови с искусственными поверхностями, а также операционной травмой. Все это приводит к повреждению клеток эндотелия, агрегации и дегрануляции тромбоцитов, активации системы врожденного иммунитета, развитию системного воспаления, потреблению факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что в конечном итоге ассоциируется с развитием тромботических осложнений. **Цель.** На основе изучения клинических и лабораторных параметров создать математическую модель прогнозирования тромботических осложнений у детей после ИК. **Методы.** В нашей работе были изучены клинические и лабораторные данные 153 детей в возрасте от рождения до 11 мес 29 дней, оперированных в условиях ИК по поводу врожденных пороков сердца (ВПС). У всех пациентов изучены общеклинические и лабораторные показатели: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, скрининговые показатели коагулограммы, концентрация D-димера, активность фактора фон Виллебранда, антитромбина III, плазминогена, протеинов С и S, альфа-2-антиплазмина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor; TAFI), и фибрин-мономер. **Результаты.** У 43 пациентов диагностированы тромбозы в послеоперационном периоде, что составляет 28,1%. При обследовании детей были выявлены тромбозы различной локализации: внутрисердечные, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, ишемия конечностей и т.д. При проведении логистического регрессионного анализа построена модель развития тромботических осложнений, в которую вошло 4 параметра: активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность TAFI, активность фактора фон Виллебранда, активность протеина С. Чувствительность модели составила 95,3%, а специфичность – 96,4%.

Ключевые слова: тромбоз, искусственное кровообращение, врожденные пороки сердца, ЛДГ, фактор фон Виллебранда, протеин С, TAFI

Для цитирования: Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., Биджиев А.Р. Модель прогнозирования тромботических осложнений после операций на сердце у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2020;1(4):11–17. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2190

ОБОСНОВАНИЕ

Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) у детей сопровождается гемодилюцией, гипотермией, контактом крови с искусственными поверхностями, а также операционной травмой [1, 2]. Все это приводит к повреждению клеток эндотелия, агрегации и дегрануляции тромбоцитов, активации системы врожденного иммунитета, развитию системного воспаления, потреблению факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что в конечном итоге ассоциируется с развитием тромботических осложнений [3–5].

Частота тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца (ВПС), по данным разных авторов, составляет от 11 до 40% [6]. Развитие острого нарушения мозгового кровообра-

щения сопровождается 10-кратным увеличением риска смерти, 3-кратным увеличением длительности нахождения в стационаре и затрат на лечение [7, 8]. Несмотря на актуальность проблемы, в настоящее время не разработано эффективных предикторов развития тромботических осложнений после оперативной коррекции ВПС в условиях ИК у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе изучения клинических и лабораторных параметров создать математическую модель прогнозирования тромботических осложнений у детей после ИК.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии, отделения кардио-

логии, кардиохирургии и централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 1 декабря 2017 по 31 января 2020 года. Исследование построено по типу случай–контроль. В исследование было включено 153 пациента.

Критерии включения:

- возраст от 0 до 1 года;
- наличие врожденного порока сердца;
- проведение оперативного вмешательства с использованием ИК.

Спектр кардиохирургической патологии включал различные формы атриовентрикулярного канала, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, транспозицию магистральных артерий, коарктацию аорты, тетраду Фалло, anomальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии, различные типы атрезии легочной артерии. Учитывая гетерогенность ВПС, проводился сравнительный анализ показателей, которые в работе были рассмотрены как предполагаемые предикторы. Исследование построено по типу случай–контроль. Дети без тромботических осложнений (контроль) объединены в группу 1, пациенты с тромботическими осложнениями (случай) — в группу 2.

В числе предполагаемых предикторов развития гемокоагуляционных осложнений изучали клинически и лабораторные показатели. Клинические показатели включали в себя пол, гестационный возраст, массу, длину тела при рождении, возраст на момент проведения операции, массу, длину тела на момент операции.

Лабораторные показатели

Мы исследовали скрининговые показатели коагулограммы, к которым относятся протромбин по Квику, протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена, а также концентрация D-димера, активность фактора фон Виллебранда, анти-тромбина III, плазминогена, протеинов С и S, альфа-2-антиплазмина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor — TAFI), и фибрин-мономер.

Также нами были изучены показатели биохимического анализа крови (уровни прокальцитонина, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), билирубина (фракции прямой, непрямой), креатинина, мочевины), а также клинический анализ крови.

Взятие образцов цельной крови для проведения биохимического анализа крови и коагулограммы проводилось непосредственно перед операцией, сразу после постановки центрального венозного катетера.

Тромботические осложнения диагностировали на основе клинических данных, а также с использованием инструментальных методов исследования: магнитно-резонансной, компьютерной томографии, ультразвукового исследования по назначению лечащего врача.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных показателей

Vasily A. Lastovka¹, Rustem F. Tepaev^{1, 2}, Olga B. Gordeeva^{3, 4}, Anuar R. Bidzhiev^{1, 4}

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Health Protection of Children, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

A prognostic model for thrombotic complications after pediatric cardiac surgery

Abstract.

Background. Cardiac surgery performed on pediatric patients with the use of artificial blood circulation (ABC) is accompanied by hemodilution, hypothermia and blood contact with artificial surfaces, as well as surgical trauma. All the above lead to endothelial cell injury, platelet aggregation and degranulation, activation of innate immunity, development of systemic inflammation and consumption of clotting, anti-coagulation and fibrinolytic factors, which is ultimately associated with the occurrence of thrombotic complications. **Objective.** The study aimed at developing a mathematical model for the prognosis of thrombotic complications in children which had undergone the ABC, based on assessment of their clinical and laboratory parameters. **Methods.** We have assessed clinical and laboratory data obtained from 153 children (newborn to 11 months 29 days of age) which had undergone cardiac surgery under conditions of ABC due to congenital heart defects (CHD). For all patients the general clinical and laboratory parameters: complete blood count, comprehensive metabolic panel, parameters of screening coagulogram, D-dimer concentration, von Willebrand factor activity, levels of antithrombin III, plasminogen, protein C and protein S, alpha-2-antiplasmin, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and fibrin-monomer have been assessed. **Results.** In 43 patients (28.1%) post-operative thromboses have been diagnosed. Examination of children revealed the presence of thrombosis of various localization including the intracardiac thrombi, ischemic cerebrovascular events, limb ischemia, etc. Based on logistic regression analysis, a model of development of thrombotic complications has been built which included 4 parameters: activity of lactate dehydrogenase (LDH), TAFI activity, von Willebrand factor activity and protein C activity. Model sensitivity was 95.3%, and its specificity — 96.4%.

Keywords: thrombosis, assisted circulation, congenital heart defects, LDH, von Willebrand factor, protein C, TAFI

For citation: Lastovka Vasily A., Tepaev Rustem F., Gordeeva Olga B., Bidzhiev Anuar R. A prognostic model for thrombotic complications after pediatric cardiac surgery. *Rossiiskij pediatrijskij zhurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020;1(4):11–17. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2190

выполнено с указанием медианы (Me) и квартилей; первый, или нижний, квартиль (Q_1) характеризует значение признака, меньше которого расположено 25% единиц совокупности, а больше — 75%. Третий, или верхний, квартиль (Q_3) характеризует значение признака, меньше которого расположено 75% единиц совокупности, а больше — 25%. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с использованием критерия Манна — Уитни. Для сравнения частот качественных показателей использовался хи-квадрат Пирсона.

Для построения модели прогнозирования послеоперационных тромботических осложнений у детей с ВПС использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включались показатели, указанные выше (клинические, лабораторные, в том числе показатели коагулограммы, биохимического, клинического анализа крови, показатели агрегации тромбоцитов). Построение модели прогнозирования тромботических осложнений (далее — модель) проводилось с шаговым отбором исключения факторов (обратное исключение Вальда). Для итоговой модели рассчитывалась чувствительность как доля тех, у которых модель определяет искомое состояние (тест положителен) среди всех детей с этим исходом; специфичность — как доля детей, у которых модель не прогнозирует отсутствие тромботических осложнений среди всех детей без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Оценку качества математической модели осуществляли по коэффициенту детерминации Найджелкера (R^2), показывающему долю влияния всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 153 детей, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с декабря 2017 по декабрь 2019 г. по поводу врожденных пороков сердца с применением ИК, у 43 детей в послеоперационном периоде развились тромботические осложнения, что составляет 28,1%.

В группу 1 (без тромботических осложнений) вошло 110 детей, из них с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — 55 (50%); с тетрадой Фалло — 13 (11,8%); атриовентрикулярным каналом (АВК) — 11 (10%); с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) — 8 (7,3%); с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии (АОЛКА) — 8 (7,3%); с атрезией легоч-

ной артерии — 8 (7,3%) и с коарктацией аорты — 7 (6,3%) пациентов.

В группу 2 включено 43 ребенка с тромботическими осложнениями. Из них с дефектом межжелудочковой перегородки — 13 (30,2%); с атрезией легочной артерии — 7 (16,3%), по 6 (14%) с транспозицией магистральных сосудов, коарктацией аорты и тетрадой Фалло, а также 5 (11,5%) пациентов с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии.

В структуре тромботических осложнений преобладали острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу — 22 случая, у 11 пациентов послеоперационный период осложнился развитием ишемии конечности, у 6 пациентов — внутрисердечными тромбозами, у 1 — тромбозом правого поперечного синуса, кондуита, верхней полой вены и у 1 — тромбозом протеза митрального клапана.

При анализе клинических данных установлено, что различия между группами по каждому из указанных в табл. 1 показателей являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Возраст, масса тела и рост на момент операции в группе 2 были достоверно ниже, чем в группе 1. Однако такие показатели, как гестационный возраст, масса тела и длина тела при рождении, в группе 2 были достоверно выше, чем в группе 1.

Различия частоты встречаемости детей женского и мужского пола между группами пациентов с тромбозами и без тромбозов не являются статистически достоверными ($p = 0,115$) (табл. 2).

При анализе предоперационных показателей внешнего и внутреннего путей свертывания, а также количества тромбоцитов не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов. Активность фактора фон Виллебранда в группе 2 была достоверно выше в предоперационном периоде ($p = 0,039$).

В табл. 3 представлена динамика скрининговых показателей коагулограммы у пациентов из группы 1 и 2 и их сравнение между группами.

Нами был проведен сравнительный анализ активности естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S у пациентов обеих групп. Активность протеина С до хирургического лечения в группе 2 была достоверно ниже, чем в группе 1 ($p = 0,031$). Активность антитромбина III и протеина S не имели достоверных различий между группами (табл. 4).

По данным статистического анализа активности плазминогена, показателей антифибринолитической системы (альфа-2-антиплазмин, TAFI), уровней фибрин-мономера и D-димера было выявлено, что у пациентов группы 2 концентрация продукта деградации фибрина — D-димера была значимо выше ($p = 0,027$) и, соответственно, отме-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах 1 и 2
Table 1. Clinical characteristics of patients from groups 1 and 2

Параметр	Группа 1 Me (Q_1 ; Q_3)	Группа 2 Me (Q_1 ; Q_3)	p
Возраст на момент операции, мес	6 (4; 8)	4 (2; 6)	0,003
Масса тела на момент операции, г	6000 (5102; 7000)	4990 (3800; 6000)	<0,001
Рост на момент операции, см	64 (60; 68)	60 (54; 62)	<0,001
Гестационный возраст, нед	39 (38; 40)	40 (39; 40)	0,009
Масса тела при рождении, г	3100 (2620; 3540)	3335 (3120; 3600)	0,011
Длина тела при рождении, см	51 (49; 52)	52 (51; 54)	0,005

Таблица 2. Распределение пациентов по полу в группах 1 и 2
Table 2. Gender distribution of patients in groups 1 and 2

Пол	Группа 1	Группа 2
Женский	50 (45%)	26 (59,1%)
Мужской	61(55%)	18 (40,9%)

чена более низкая активность плазминогена ($p = 0,016$) по сравнению с пациентами из группы 1 (табл. 5).

Концентрация прокальцитонина предоперационно была значимо выше у пациентов группы 2 ($p = 0,046$). Различия в уровне С-реактивного белка и количестве лейкоцитов не были статистически значимыми (табл. 6).

Для изучения влияния ИК на системы органов и тканей мы провели сравнительный анализ концентрации креатинина, мочевины, активности ЛДГ, креатинкиназы, АЛТ и АСТ, концентрации прямого и общего билирубина в сыворотке крови. При проведении сравнительного анализа было установлено, что активность ЛДГ ($p = 0,011$), а также концентрация прямого ($p = 0,002$) и общего билирубина ($p = 0,042$) была выше в группе детей с тромботическими осложнениями (табл. 7).

Модель прогнозирования тромботических осложнений

При анализе вероятности развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде у детей в зависимости от клинических и лабораторных (предоперационные показатели коагулограммы, биохимического анализа крови) факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

$z = 0,45 \cdot X_{\text{ЛДГ}} + 0,43 \cdot X_{\text{TAFI}} + 0,2 \cdot X_{\text{ФФВ}} - 0,06 \cdot X_{\text{РС}} - 15,72$, где P — вероятность развития тромботических осложнений в долях единицы; e — число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$); z — показатель степени в логистической функции; $X_{\text{ЛДГ}}$ — активность ЛДГ (Ед/л); X_{TAFI} — активность TAFI (%); $X_{\text{ФФВ}}$ — активность фактора фон Виллебранда (%); $X_{\text{РС}}$ — активность протеина С (%); 15,72 — константа.

В соответствии с коэффициентами регрессии было установлено, что шансы развития тромботических осложнений повышались при увеличении активности ЛДГ в точке 1 (при увеличении показателя на 1 Ед/л шансы увеличивались в 1,05 раза), увеличении активности TAFI (при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,04 раза), увеличении активности фактора фон Виллебранда

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей панели тестов скрининга коагулограммы и фактора фон Виллебранда у детей групп 1 и 2

Table 3. Comparative characteristics of parameters obtained using test panel for screening the coagulogram and von Willebrand factor in children from groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Протромбин по Квику (70–120%)	85 (76; 95)	80 (69; 94)	0,115
Протромбиновое время (12,3–14,9 с)	15,0 (14,1; 16)	15,4 (14,3; 17)	0,071
МНО 0,86–1,22	1,09 (1,03; 1,16)	1,13 (1,04; 1,21)	0,107
Тромбиновое время (14–21 с)	17,05 (16,10; 18,40)	16,95 (16,2; 17,9)	0,927
АЧТВ (29,1–35,5 с)	35,2 (32,3; 38,6)	35,0 (32,3; 40,3)	0,676
Фибриноген (0,83–3,83 г/л)	2,17 (1,78; 2,66)	2,09 (1,70; 2,44)	0,256
Фактор фон Виллебранда (50–160%)	98 (76; 116)	110 (96; 156)	0,039

Таблица 4. Сравнительная характеристика активности антитромбина III, протеинов С и S у пациентов групп 1 и 2

Table 4. Comparative characteristics of antithrombin III and protein C and protein S activity in patients from groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Антитромбин III (72–134%)	83 (73; 102)	82 (70; 94)	0,227
Протеин С (28–124%)	53 (43; 65)	48 (40; 54)	0,031
Протеин S (80–116%)	66 (59; 78)	61 (51; 75)	0,157

Таблица 5. Сравнительный анализ показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической систем (альфа-2-антиплазмин, TAFI), уровня фибрин-мономера и D-димера у пациентов групп 1 и 2

Table 5. Comparative analysis of parameters of fibrinolytic (plasminogen) and anti-fibrinolytic (alpha-2-antiplasmin, TAFI) systems, fibrin monomer and D-dimer levels in patients from groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
D-димер (0,11–0,42 мкг/л)	0,30 (0,27; 0,43)	0,47 (0,27; 3,06)	0,027
Плазминоген (80–120%)	67 (57; 76)	59 (52; 71)	0,016
Альфа-2-антиплазмин (80–120%)	90 (69; 103)	89 (78; 100)	0,946
TAFI (55–195%)	44 (35; 51)	45 (32; 61)	0,900
Фибрин-мономер (2,46–11,96 мкг/мл)	7,28 (5,0; 13,61)	7,95 (5,0; 27,21)	0,984

Таблица 6. Сравнительная характеристика динамики прокальцитонина, С-реактивного белка и количества лейкоцитов между пациентами групп 1 и 2

Table 6. Comparative characteristics of dynamics of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count between group 1 and group 2 patients

Показатель	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Прокальцитонин (<0,05 нг/мл)	0,15 (0,05; 0,50)	0,41 (0,12; 0,64)	0,046
С-реактивный белок (<5 мг/мл)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,00; 1,06)	0,117
Лейкоциты (6–15×10 ⁹ /л)	10,25 (8,12; 11,85)	11,38 (8,66; 14,1)	0,055

Таблица 7. Сравнительная характеристика показателей азотистого обмена и маркеров цитолиза в группах 1 и 2

Table 7. Comparative characteristics of parameters of nitrogen metabolism and cytolysis markers in groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Креатинин (18–35 мкмоль/л)	23 (20; 28)	25 (22; 30)	0,08
Мочевина (1,8–5,3 ммоль/л)	3,40 (2,51; 4,82)	3,22 (2,52; 4,57)	0,569
Лактатдегидрогеназа (91–225 Ед/л)	245 (217; 281)	383 (339; 483)	0,011
Креатинкиназа (25–140 Ед/л)	80 (49; 119)	60 (58; 534)	0,636
Аланинаминотрансфераза (<40 Ед/л)	23,6 (17,8; 29,9)	22,3 (18,0; 34,7)	0,939
Аспаратаминотрансфераза (<42 Ед/л)	42,3 (35,2; 49,7)	41,7 (35,7; 46,6)	0,604
Билирубин общий (3,7–20,5 мкмоль/л)	9,4 (6,9; 13,4)	13,9 (9,8; 24,9)	0,002
Билирубин прямой (<5,1 мкмоль/л)	1,98 (1,08; 3,12)	3,85 (2,22; 5,01)	0,042

Таблица 8. Влияние факторов, включенных в прогностическую модель (1), на вероятность развития тромботических осложнений (в порядке убывания величины влияния)

Table 8. The effect of factors included in the prognostic model (1) on the likelihood of development of thrombotic complications (in the descending order of magnitude of the effect)

Наименование фактора	ОШ (OR)	95% ДИ	p
Активность лактатдегидрогеназы, Ед/л	1,05	1,03–1,06	<0,001
Активность TAFI, %	1,04	0,99–1,1	0,09
Активность фактора фон Виллебранда, %	1,02	1,004–1,04	0,012
Активность протеина С, %	0,94	0,87–1,01	0,094

(при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,02 раза), а также при снижении активности протеина С (при снижении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,06 раза). Влияние каждого фактора на шансы развития тромботических осложнений представлены в табл. 8.

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели были учтены 83,6% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Пороговое значение логистической функции P составило 0,5. При значениях $P < 0,5$ прогнозировался низкий риск развития тромботических осложнений. При значении $P \geq 0,5$ – высокий риск развития тромботических осложнений. При заданном пороговом значении чувствительность модели составила 95,3% (41 верный прогноз среди 43 пациентов с тромбозами в послеоперационном периоде), специфичность составила 96,4% (106 верных прогнозов среди 110 пациентов без тромбозов в послеоперационном периоде).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дети с врожденными пороками сердца имеют высокий риск развития тромботических осложнений в после-

операционном периоде [9]. Развитие тромботических осложнений ассоциируется с ухудшением течения послеоперационного периода, а также со значительным увеличением летальности [6].

В представленном исследовании изучены клинические и лабораторные показатели 153 детей с ВПС в возрасте до 1 года. У всех пациентов предоперационно были оценены клинические и лабораторные показатели (в том числе показатели коагулограммы и биохимического анализа крови). Выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с тромбозами и без тромботических осложнений по каждому из изучаемых признаков. При проведении логистического регрессионного анализа построена модель развития тромботических осложнений, в которую вошло 4 параметра: активность ЛДГ, активность TAFI, активность фактора фон Виллебранда, активность протеина С. Повышение первых трех и снижение активности протеина С ассоциируются с повышением риска развития послеоперационных тромботических осложнений. Полученные нами результаты подтверждаются данными ранее проведенных исследований. TAFI является гликопротеином, который активируется и расщепляется при взаимодействии с тромбином и тромбомодулином в просвете кровеносных сосудов [10, 11]. Активированная форма TAFI снижает активность плазми-

на и подавляет фибринолиз [12]. Так, по данным S. Emani и соавт., повышение активности TAFI ассоциируется с развитием тромботических осложнений у детей с единственным желудочком после оперативной коррекции ВПС [13]. Фактор фон Виллебранда представляет собой крупный мультимерный гликопротеин, опосредующий адгезию тромбоцитов к тромбоцитам и тромбоцитов к субэндотелию. После высвобождения из активированных тромбоцитов и эндотелия фактор фон Виллебранда преимущественно существует в форме больших гиперреактивных мультимеров [14]. Биологическая активность фактора фон Виллебранда в первую очередь регулируется металлопротеазой плазмы ADAMTS-13, которая специфически расщепляет его на мелкие, менее тромботические формы [15–17]. В работе R. Hunt подобные изменения описаны у детей с ВПС; соотношение низкого уровня ADAMTS-13 и повышение активности фактора фон Виллебранда было расценено как предиктор послеоперационных тромбозов [18]. Протеин С — один из важнейших естественных антикоагулянтов, также обладающий нейтропротективными свойствами [19]. Дефицит этого маркера хорошо известен как фактор риска развития послеоперационных тромбозов [20–24]. Однако роль дефицита протеина С в развитии послеоперационных тромбозов у детей с ВПС изучена недостаточно. ЛДГ является важным ферментом анаэробного метаболизма. Функция фермента — катализировать обратимое превращение лактата в пируват с восстановлением (никотинамидадениндинуклеотид) NAD^+ до $NADH$ и наоборот. ЛДГ — это фермент, присутствующий практически во всех тканях организма. Состояния, которые могут вызвать повышение уровня ЛДГ в крови, включают заболевание печени, анемию, инфаркт миокарда, переломы костей, мышечные травмы, рак и инфекции, такие как энцефалит, менингит, энцефалит и вирус иммунодефицита человека [25]. По данным литературы, этот показатель является предиктором тромботических осложнений у пациентов с желудочковым аппаратом вспомогательного кровообращения.

Таким образом, используя лабораторные показатели (активность ЛДГ, активность TAFI, активность фактора фон Виллебранда, активность протеина С), можно предоперационно предвидеть развитие тромботических осложнений в послеоперационном периоде у конкретного ребенка с чувствительностью 95,3% и специфичностью

96,4%. Созданная математическая модель прогнозирования позволяет оптимизировать систему стратификации риска тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца, в условиях ИК.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Ластовка — сбор материала, статистический анализ, оформление статьи.

Р.Ф. Тепаев — статистический анализ, оформление статьи.

О.Б. Гордеева — выполнение лабораторных тестов, оформление статьи.

А.Р. Биджиев — сбор материала, поиск и перевод иностранных источников.

AUTHORS' CONTRIBUTION

V.A. Lastovka — collection of data, statistical analysis, article preparation.

R.F. Tepaev — statistical analysis, article preparation.

O.B. Gordeeva — performing laboratory tests, article preparation.

A.R. Bidzhiev — collection of data, search and translation of foreign sources.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В.А. Ластовка

<https://orcid.org/0000-0002-3395-2812>

Р.Ф. Тепаев

<https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

А.Р. Биджиев

<https://orcid.org/0000-0003-4443-345X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, et al. Elevated risk of thrombosis in neonates undergoing initial palliative cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1320–1325. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.05.026.
2. Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, et al. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: increased factor VIII may predispose to thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1260–1267. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73605-2.
3. Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, et al. Coagulation factor abnormalities in patients with single-ventricle physiology immediately prior to the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1770–1777. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03580-4.
4. Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1072–1077. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01718-7.
5. Odegard KC, Zurakowski D, Hornykewycz S, et al. Evaluation of the coagulation system in children with two-ventricle congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(5):1797–1803. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2006.12.030.

6. Manlhiot C, Menjak IB, Brandao LR, et al. Risk, clinical features and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011;124(14):1511–1519. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006304.
7. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke.* 2006;37(9):2306–2311. doi: 10.1161/01.STR.0000236024.68020.3a.
8. Silvey M, Hall M, Bilynsky E, Carpenter SL. Increasing rates of thrombosis in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Thromb Res.* 2018;162:15–21. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.009.
9. Zabala LM, Guzzetta NA. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation alterations. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(10):981–989. doi: 10.1111/pan.12705.
10. Gursoy T, Tekinalp G, Yigit S, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity (TAFIa) levels in neonates with meconium-stained amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(2):123–128. doi: 10.1080/14767050801891135.
11. Bajzar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating

the activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem.* 1998;273(5):2792–2798. doi: 10.1074/jbc.273.5.2792.

12. Bouma BN, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1566–1574. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00329.x.

13. Emani S, Zurakowski D, Baird CW, et al. Hypercoagulability markers predict thrombosis in single ventricle neonates undergoing cardiac surgery. 2013;96(2):651–656. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.061.

14. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001;413(6855):488–494. doi: 10.1038/35097008.

15. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood.* 2001;98(6):1662–1666. doi: 10.1182/blood.v98.6.1662.

16. Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood.* 2001;98(6):1654–1661. doi: 10.1182/blood.v98.6.1654.

17. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving pro-tease (ADAMTS-13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem.* 2001;276(44):41059–41063. doi: 10.1074/jbc.C100515200.

18. Hunt R, Hoffman CM, Emani S, et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2306–2316. doi: 10.1111/jth.13860.

19. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection. *Blood.* 2018;132(2):159–169. doi: 10.1182/blood-2018-02-769026.

20. Жарков П.А., Полетаев А.В., Грачёва М.А. и др. Применение метода «Тромбориск» у детей с тромбозом глубоких вен // Доктор.Ру. Гематология.— 2016.— № 5(122).— С. 48–51. [Zharkov PA, Poletaev AV, Gratcheva MA. ThromboPath Assay for Assessment of Hemostasis in Children with Deep Vein Thrombosis. *Doctor.Ru. Hematology.* 2016;(5(122)):48–51. (In Russ).]

21. Гончаров А.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Рогальская Е.А. Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца // Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65. — № 1. — С. 61–69. [Goncharov AA, Rybka MM, Khinchagov DY, Rogalskaya EA. A clinical case of protein C deficiency revealed in a patient during surgery for cyanotic heart defect. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology = Gematologiya i transfuziologiya.* 2020;65(1):61–69. (In Russ).] doi: 10.35754/02345730-2020-65-1-61-69.

22. Шифрин Ю.А., Жарков П.П., Пашанов Е.Д. Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.— 2019.— Т. 18.— № 2.— С. 59–65. [Shifrin IA, Zharkov PV, Pashanov ED, et al. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology.* 2019;18(2):59–65. (In Russ).] doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-59-65.

23. Siegerink B. FVIII, Protein C and the Risk of Arterial Thrombosis: More than the Sum of Its Parts. *Thromb Haemost.* 2018;118(7):1127–1129. doi:10.1055/s-0038-1661373.

24. Abd El Mabood S, Fahmy DM, Akef A, El Sallab S. Protein C and Anti-Thrombin-III Deficiency in Children With Beta-Thalassemia. *J Hematol.* 2018;7(2):62–68. doi:10.14740/jh392w.

25. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536>. Accessed on December 11, 2020.

Статья поступила 24.10.2020, принята к печати 11.12.2020

The article was submitted 24.10.2020, accepted for publication 11.12.2020

Р.А. Ушакова, С.П. Бочкарева, А.А. Верещинская

Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Синдром цитолиза в дебюте генетических заболеваний у детей: анализ первичной заболеваемости

Автор, ответственный за переписку:

Ушакова Рима Асхатовна, доктор медицинских наук, врач-педиатр высшей категории, доцент по специальности «педиатрия», доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и первичной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 620014, Екатеринбург, ул. Репина 3, rima.ushakova@mail.ru; +7 (343) 382-74-54

Аннотация.

Обоснование. Синдром цитолиза зачастую помогает педиатру начать поиск патологии гепатобилиарной системы, но под маской повышения уровня трансаминаз могут дебютировать и редкие генетические заболевания. При выполнении стандартного алгоритма обследования истинная причина болезни рискует оставаться нераспознанной продолжительное время, а при постановке диагноза «неопределенный гепатит» пациентам назначается нерациональное лечение, что, в свою очередь, приводит к ухудшению качества оказания медицинской помощи. **Цель исследования** — провести анализ данных анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей в дебюте генетических заболеваний и соотнести выявленный симптомокомплекс с повышенным уровнем трансаминаз крови. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных 17 историй болезни детей, находившихся под наблюдением в 2010–2019 гг. с диагностированными заболеваниями миодистрофия Дюшенна — Беккера, гликогенозы и мукополисахаридозы. Авторы учитывали жалобы, данные анамнеза жизни и болезни, клинические и лабораторные признаки в дебюте генетических заболеваний. Верификация наследственной патологии проведена молекулярно-генетическими методами, определяли также экскрецию гликозаминогликанов с мочой. Подтверждающие диагностические технологии применяли в лаборатории молекулярной диагностики и лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» имени академика Н.П. Бочкова (г. Москва). **Результаты.** Сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных проводили у 9 пациентов с миопатией Дюшенна — Беккера, 5 больных с гликогенозами и 3 детей с мукополисахаридозами. Продолжительную желтуху наблюдали у 22,2% новорожденных с миодистрофией Дюшенна. При миопатиях повышенный уровень трансаминаз имеет происхождение из разрушенных мышечных волокон и не связан с распадом клеток печени. Этот факт подтверждается нами обнаружением прямой корреляции показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r = 0,76$) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = 0,72$) с высокой активностью креатинфосфокиназы (КФК), где $p < 0,05$. При гликогенозах у 40% детей диагностирована продолжительная желтуха в периоде новорожденности. У всех больных выявлена гепатомегалия, за счет которой увеличивается объем живота, а на фоне избыточной массы тела у 80% пациентов отмечается отставание в физическом развитии за счет низкого роста. Характерен внешний вид детей, «кукольное лицо» описано у 100% больных. Установлена сильная связь между повышенными показателями щелочной фосфатазы и ферментов АСТ ($r = 0,78$), АЛТ ($r = 0,81$), $p < 0,05$. В третьей группе наблюдали 3 детей с мукополисахаридозом. Нами не выявлено достоверно высокого уровня трансаминаз в данной группе заболеваний. **Заключение.** На фоне прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — Беккера гиперферментемия обнаруживается у каждого пациента мужского пола, а повышенный уровень трансаминаз коррелирует с высокими показателями КФК. При гликогенозах синдром цитолиза наблюдается не у всех пациентов, а гиперферментемия встречается на фоне типичных клинических симптомов болезни. При мукополисахаридозе мы не регистрируем повышенной активности трансаминаз, но отмечаем гепатомегалию. При длительном неопределенном синдроме цитолиза педиатр обязан направить диагностический поиск на выявление либо исключение наследственно обусловленных заболеваний.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера; мукополисахаридоз; гликогеноз; синдром цитолиза

Благодарность. Авторы статьи признательны и благодарят Е.Б. Николаеву, главного врача ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», и М.Г. Сумину, заведующую педиатрическим отделением, за помощь при сборе материала и консультации в процессе написания данной статьи.

Для цитирования: Ушакова Р.А., Бочкарева С.П., Верещинская А.А. Синдром цитолиза в дебюте генетических заболеваний у детей: анализ первичной заболеваемости. *Российский педиатрический журнал*. 2020;1(4):18–24. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2192

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение активности печеночных трансаминаз характерно для многочисленных групп заболеваний [1, 2].

Данный лабораторный признак выявляется как при поражениях гепатобилиарной системы, так и при редких наследственных заболеваниях, где патологическим

изменениям подвергаются другие органы и системы, но не исключено вторичное повреждение паренхимы печени. Обнаружение в сыворотке крови повышенного уровня трансаминаз в большинстве случаев направляет диагностический поиск педиатра на определение причин, где главным органом-мишенью является именно печень, а более широкий взгляд на эту проблему формируется лишь при попадании в «диагностический тупик». Вследствие выполнения стандартного алгоритма обследования и постановки диагноза «неопределенный гепатит» назначается нерациональное лечение, что, в свою очередь, приводит к ухудшению качества оказания медицинской помощи. В статье обсуждаются клинко-лабораторные проявления, характерные для течения прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — Беккера, мукополисахаридозов и гликогенозов. Сходство манифестации этих заболеваний с гепатитами любой этиологии приводит к тому, что истинная причина болезни рискует остаться нераспознанной продолжительное время.

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — Беккера — это X-сцепленное рецессив-

ное нервно-мышечное заболевание, возникающее из-за мутации гена *DMD* (Duchenne muscular dystrophy), который кодирует сарколеммный белок дистрофин, что приводит к отсутствию или недостаточной функциональной активности мышечных волокон. Дистрофин — это цитоскелетный белок, обеспечивающий прочность, стабильность и функциональность миофибрилл [3].

Распространенность ПМД составляет 15,9 случаев на 100 000 живорожденных мужчин в США и 19,5 случаев на 100 000 живорожденных лиц мужского пола в Великобритании [4]. Возраст дебюта заболевания варьирует и зависит от формы ПМД — Дюшенна или Беккера. Клиническая картина, как правило, начинается с атрофии и слабости мышц тазового пояса, бедер с развитием поясничного гиперлордоза. Болезнь проявляется нарушением походки, сложностью при подъеме по лестнице, отмечается симптом Говерса, когда ребенок не может быстро подняться из положения сидя на корточках, а только помогая себе руками, ступенчато и последовательно достигая желаемого. Наблюдается псевдогипертрофия мышц, чаще икроножных, постепенно поражаются другие мышечные группы [5].

Rima A. Ushakova, Svetlana P. Bochkareva, Anna A. Vereshhinskaja

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Children who have cytolysis syndrome in debut of genetic diseases: analysis of primary morbidity

Abstract.

Background. Cytolysis syndrome often helps to suspect liver pathology. However, a rare genetic disease may manifest under the guise of increased transaminases. No true etiology of the disease is then identified with the standard examination algorithm. It is not recognized for a long time. Patients diagnosed with unspecified hepatitis receive irrational treatment, which in turn leads to deterioration in the quality of medical care. **Purpose.** To analyze the medical history, laboratory test results and list of clinical symptoms in pediatric patients with genetic diseases in the debut, and to correlate an identified symptom complex with increased transaminases. **Methods.** The article presents the results of a retrospective study of 17 randomly selected cases of children with a first established diagnosis of Duchenne — Becker muscular dystrophy, glycogen storage disease, mucopolysaccharidosis followed up in 2010–2019. We used data from patient complaints, anamnesis vitae and anamnesis morbi, laboratory test results and list of clinical symptoms in the debut of genetic diseases. The statistical processing was performed by using parametric and nonparametric methods. Confirmation of the diagnosis was obtained by molecular genetic techniques and the test for expression of urine glycosaminoglycans. Confirming diagnostic technologies were used in the laboratory of molecular diagnostics and the laboratory of inherited metabolic diseases at the Bochkov Research Centre for Medical Genetics (Moscow). **Results.** A comparative analysis of medical history and clinical and laboratory data was performed in 9 patients with Duchenne — Becker muscular dystrophy, 5 patients with glycogen storage disease, and 3 children with mucopolysaccharidosis. Prolonged neonatal jaundice was observed in 22.2% of newborns with Duchenne muscular dystrophy. In myopathies, elevated transaminases originate from destroyed muscle fibers and are not associated with the breakdown of the liver cells. This fact is also confirmed by our discovery of a direct correlation between AST ($r = 0.76$) and ALT ($r = 0.72$) values with high activity of creatine phosphokinase (CPK), $p < 0.05$. Prolonged neonatal jaundice was observed in 40% of children with glycogen storage disease. Hepatomegaly was detected in all cases, due to which the volume of the abdomen increases giving a specific form to patients against the background of overweight, lag in physical development due to low growth in 80% of cases and a “puppet face” in 100% of children. There is strong correlation between the increased alkaline phosphatase and AST ($r = 0.78$), ALT ($r = 0.81$), $p < 0.05$. In the third group, there are three children with mucopolysaccharidosis. We did not find any significant increase in transaminases in this group of children. **Conclusion.** Against the background of progressive Duchenne — Becker muscular dystrophy, hyperenzymemia is detected in each male patient. There is correlation between elevated transaminases and high creatine phosphokinase. Cytolysis syndrome was found only in some cases of glycogen storage disease, and hyperenzymemia occurs against the background of typical clinical symptoms of the disease. In cases of mucopolysaccharidosis we have found no elevated transaminases, but there is hepatomegaly. In case of prolonged unexplained cytolysis syndrome, the pediatrician should conduct a diagnostic search to identify or exclude genetic diseases.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; mucopolysaccharidosis; glycogen storage disease; cytolysis syndrome

Acknowledgment. The authors express appreciation to E.B. Nikolaeva, the chief physician of the “Health Protection of Mother and Child” Clinical Diagnostic Center, and to M.G. Sumina, the head of the Pediatric Department, for their help in searching material and consultation in the writing of this article.

For citation: Ushakova Rima A., Bochkareva Svetlana P., Vereshhinskaya Anna A. Children who have cytolysis syndrome in debut of genetic diseases: analysis of primary morbidity. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020;1(4):18–24. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2192

Слабость мышц разгибателей бедра, сгибательные контрактуры в тазобедренных и коленных суставах приводят к компенсаторному отведению бедер, формированию эквиноварусной установки стоп, вследствие чего при передвижении больной наступает на наружный край стопы. Со временем процесс распространяется на мышцы плечевого пояса, что ведет к возникновению симптома «крыловидных лопаток». Можно наблюдать уплощение грудной клетки в переднезаднем направлении. Не исключено вовлечение лицевой группы мышц, когда описываются маловыразительность мимики, неполное смыкание век при закрытии глаз, отсутствие на лбу морщин, утолщение и выпячивание вперед нижней губы. В 30–50% случаев возникает задержка психоречевого развития. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы включают синусовую тахикардию, аритмии, миграцию водителя ритма, на поздних сроках болезни развивается острая сердечная недостаточность. Характерно резкое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК). В дальнейшем формируется клиника сердечной и/или легочной недостаточности, что является одной из главных причин смерти пациента [5].

Мукополисахаридоз (МПС) — это заболевание из группы наследственных нарушений обмена гликозаминогликанов (ГАГ), при котором происходит прогрессирующее накопление метаболитов в клеточных лизосомах различных тканей. Как правило, характер проявлений этих заболеваний связан с типом субстанций, накапливающихся в разных тканях организма. Фермент α -L-идуронидаза участвует в катаболизме 2 ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата [6]. Так, дерматан- и гепарансульфат откладываются при МПС I типа и синдроме Хантера (МПС II типа), гепарансульфат — при синдроме Санфилиппо (МПС III типа), кератансульфат и хондроитинсульфат — при синдроме Моркио (МПС IVa типа) и дерматансульфат — при синдроме Марото — Лами (МПС VI типа). В настоящее время существует 7 типов МПС, обусловленных дефицитом 10 гидролаз [7]. Накопление ГАГ происходит практически во всех органах и тканях: хряще, сухожилиях, надкостнице, эндокарде, сосудистой стенке, печени, селезенке, нервной системе [7].

Отек мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к формированию прогрессирующей наружной и внутренней гидроцефалии. Тугоподвижность суставов развивается из-за деформации метафизов, утолщение суставной капсулы обусловлено отложением в ней ГАГ с развитием фиброза. Обструкция дыхательных путей происходит вследствие сужения трахеи, утолщения голосовых связок, избыточности отека тканей верхних дыхательных путей [7]. Таким образом, большая часть МПС клинически проявляется поражением скелета. Патологическим изменением подвергаются клетки коры головного мозга, таламуса, ствола, передних рогов спинного мозга. Данные нарушения проявляются задержкой физического и умственного развития, в дальнейшем приводя к деменции, потере двигательных и интеллектуальных навыков, которыми больные обладали ранее.

У пациентов с МПС обнаруживаются гепатоспленомегалия, патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде нарушения структуры митрального и аортального клапанов, диагностируются кардиомиопатия и кардиомегалия [8]. Наблюдаются поражения глаз в виде помутнения роговицы, изменения со стороны кожных покровов, у больных часто обнаруживают пупочную и/или паховую грыжу, в то время как при рождении такие изменения не были зарегистрированы.

Манифестация болезни напрямую зависит от тяжести МПС: при тяжелой форме симптомы появляются уже на первом году жизни, при легкой форме — в более старшем возрасте [7].

При разных типах МПС в зависимости от биохимической специфичности ГАГ будут преобладать различные так называемые «тропные симптомы»: гепарансульфат приводит преимущественно к неврологическим нарушениям при МПС I, II и III типов, кератансульфат провоцирует помутнение роговицы и изменения скелета без вовлечения нервной системы при МПС IV и VI типов, накопление дерматансульфата влечет за собой возникновение кардиомиопатий и порождение клапанных пороков сердца при МПС I, II и VI типов [7].

Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни, гликогенозы, ГБ) — это группа наследственных заболеваний, затрагивающих углеводный обмен, которые характеризуются избыточным накоплением гликогена в органах и тканях. В основе этиопатогенеза лежат мутации в генах, кодирующих синтез ферментов, участвующих в процессах расщепления. Эти мутации приводят к недостаточности или отсутствию активности ферментов [9, 10].

Клинические проявления зависят от типа гликогеноза. При ГБ I типа почечные поражения характеризуются формированием фокально-сегментарного гломерулосклероза с ухудшением функции почек, тубулярными нарушениями проксимального типа, отложением в почках солей кальция. Вследствие повторных гипогликемических состояний возникают патологические изменения в головном мозге. При ГБ Ia типа имеет место миопатический синдром, характерна мышечная гипотония с последующим ее прогрессированием до атрофии мышц рук и ног.

При ГБ III типа манифестация болезни происходит в периоде новорожденности либо раннем возрасте, проявляется гепатомегалией, гипогликемией, ухудшением липидного профиля, гипотрофией, отставанием в физическом развитии и небольшими нарушениями в психическом развитии.

ГБ IV типа протекает тяжело, развивается картина печеночной недостаточности, наблюдается многообразие клинических форм: фатальная перинатальная нервно-мышечная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией. Дебютируя в возрасте до 18 месяцев, ГБ приводит к формированию раннего цирроза печени, быстро развивается печеночная недостаточность, смерть ребенка наступает в возрасте от 3 до 5 лет.

ГБ VI типа проявляется в раннем детстве в виде гепатомегалии, отмечается задержка роста. Течение болезни, как правило, доброкачественное, вплоть до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Гликогеноз IXa типа описан как одна из самых мягких форм ГБ и по своему течению проявляет сходство с ГБ VI типа. Отмечается гепатомегалия, задержка психомоторного развития, мышечная слабость. Гликогеноз IXc манифестирует в детском возрасте и характеризуется гепатомегалией, снижением мышечной силы, задержкой роста. В большинстве случаев симптоматика со временем угасает.

Гликогеноз 0 типа является редкой формой, первые проявления заметны в раннем возрасте в виде гипогликемических состояний, гиперкетонемии. Характерно снижение уровня аланина и лактата в сыворотке крови [11].

Цель исследования: проанализировать данные анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей в дебюте генетических заболеваний и соотнести

выявленный симптомокомплекс с повышенным уровнем трансаминаз крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных 17 историй болезни детей, находившихся под наблюдением в ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (главный врач Е.Б. Николаева) в 2010–2019 гг. с диагностированными болезнями миодистрофия Дюшенна — Беккера, гликогенозы и МПС. Учитывали данные анамнеза жизни и заболевания, жалобы, клинические и лабораторные признаки в дебюте болезни. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6.0. Применяли методы описательной статистики с вычислением среднего арифметического, стандартного отклонения, ошибки среднего. Для оценки корреляции вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Проверка данных проводилась через определение нулевой и альтернативной гипотез, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Верификация наследственной патологии была проведена молекулярно-генетическими методами, определяли экскрецию ГАГ с мочой при МПС. Подтверждающие диагностические технологии применяли в лаборатории молекулярной диагностики и лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» имени академика Н.П. Бочкова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных проводили у 9 пациентов с миопатией Дюшенна — Беккера, 5 больных с гликогенозами и 3 детей с мукополисахаридозами разных типов. В большинстве случаев у детей обнаруживали цитолиз различной степени выраженности.

Синдром цитолиза характеризовался повышением показателей трансаминаз. Уровень АСТ при ПМД достигал значений $300,6 \pm 53,9$ Ед/л, при ГБ — $316,5 \pm 177,7$ Ед/л, при МПС — $35,8 \pm 6,5$ Ед/л. Значение АЛТ при ПМД составило $309,4 \pm 37,7$ Ед/л, ГБ — $369,4 \pm 228,7$ Ед/л, МПС — $37,8 \pm 4,1$ Ед/л (табл. 1). Различия между показателями трансаминаз были статистически значимы при миодистрофии Дюшенна — Беккера гликогенозах и МПС.

Все пациенты были распределены на три группы, соответствующие их генетическому заболеванию. В первую группу вошли 9 детей с ПМД Дюшенна в возрасте от 2 до 10 лет, средний возраст манифестации болезни составил $5,38 \pm 1,06$ года. Данная патология диагностируется у мальчиков, описан X-сцепленный рецессивный тип наследования [12, 13]. В нашей выборке присутству-

ют только пациенты мужского пола. Диагноз установлен на основании данных молекулярно-генетической экспертизы и повышенного уровня КФК. Акушерский анамнез был отягощен у 44,4% (4) матерей, описаны такие проявления, как угроза прерывания беременности, анемия, преэклампсия. Средний возраст матерей в момент наступления беременности составил $28,2 \pm 1,8$ года, а чем старше был возраст матери, тем выше показатель АСТ у детей с миодистрофией Дюшенна — Беккера ($r = 0,61$, $p < 0,05$). При гликогенозах и МПС подобной взаимосвязи не установлено. Число беременностей более 3 отмечали у 44,4% (4) матерей.

Продолжительную желтуху в периоде новорожденности наблюдали у 22,2% детей. Была обнаружена прямая корреляция между показателями билирубина, сохраняющимися повышенные значения на сроках более 28 дней жизни ребенка, и высоким уровнем трансаминаз — АСТ ($r = 0,62$) и АЛТ ($r = 0,73$), где $p < 0,05$. Объективно гепатомегалию наблюдали лишь у 33,0% детей, при этом связь размеров печени с гиперферментемией была слабая — АСТ ($r = 0,32$) и АЛТ ($r = 0,36$), $p > 0,05$.

Частота описанных клинических признаков при миодистрофии Дюшенна — Беккера была следующей: снижение мышечной силы — у 66,7% больных, наличие псевдогипертрофии мышц голени — у 77,8%, затруднения при подъеме по лестнице — у 66,7%, гиперлордоз поясницы — у 66,7%, моторная неловкость — у 66,7%, диффузная мышечная гипотония — у 66,7%, миопатические приемы — у 55,0%, миопатическая походка — у 55,0%, задержка речевого развития — у 44,0%, астения — у 33,0%, отставание в массе тела — у 33,0%.

При миопатиях повышенный уровень трансаминаз имеет происхождение из нарушенных мышечных волокон и не связан с распадом клеток печени. Этот факт подтверждается также обнаружением нами прямой корреляции показателей АСТ ($r = 0,76$) и АЛТ ($r = 0,72$) с высокой активностью КФК, где $p < 0,05$.

Во вторую группу вошли 5 детей с гликогенозами в возрасте от 3 до 7 лет ($4,4 \pm 0,5$ года), 80% (4) из которых были мальчики. Диагноз поставлен на основании молекулярно-генетических исследований. Беременность у матерей наступала в возрасте $30,4 \pm 2,2$ года на фоне отягощенного акушерского анамнеза в 60% случаев: 1–2 выкидыша в анамнезе у 60% женщин, во время беременности были выявлены анемия II степени, гестационный сахарный диабет, маловодие, пневмония. Продолжительная желтуха в периоде новорожденности диагностирована у 40% пациентов.

При гликогенозах в 100% случаев была выявлена гепатомегалия, за счет которой увеличиваются размер и объем живота. У 60% больных отмечалась избыточная масса тела, а у 80% регистрировалось отставание в физическом развитии за счет низкого роста. Характерное проявление заболевания в виде «кукольного лица» было описано у всех пациентов. Наряду с этим дети часто жаловались на проявления диспепсии: тошноту и рвоту (60% больных), ощущение дискомфорта в животе выше пупка (40%), запоры (60%). Пациенты отмечали слабость в конечностях (80%), астению (60%) и диффузную мышечную гипотонию (40%). Такие симптомы, как тошнота и рвота, не наблюдались у пациентов с гиперферментемией. Сильные связи определялись между повышенным уровнем щелочной фосфатазы и показателями АСТ ($r = 0,78$) и АЛТ ($r = 0,81$), $p < 0,05$.

По нашему мнению, выявленные связи при ПМД Дюшенна и ГБ дают информацию к размышлению и требуют дальнейшего изучения проблемы.

Таблица 1. Среднее значение уровня трансаминаз в дебюте генетических заболеваний

Table 1. Mean transaminases in the debut of genetic diseases

Заболевания	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л
Миодистрофия Дюшенна — Беккера	$300,64 \pm 53,97$	$309,38 \pm 37,75$
Гликогенозы	$316,52 \pm 177,69$	$369,42 \pm 228,69$
Мукополисахаридозы	$35,76 \pm 6,46$	$37,80 \pm 4,06$

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Note. AST — aspartate aminotransferase, ALT — alanine aminotransferase.

В третьей группе наблюдали 3 детей с МПС, возраст которых варьировал от 8 мес до 14 лет, из них 2 (66,7%) были девочки. Существенного повышения уровня трансаминаз в данной группе заболеваний не выявили. Диагноз МПС был установлен на основании экскреции ГАГ, определения активности специфических ферментов и молекулярно-генетической экспертизы. В периоде новорожденности у одного младенца диагностировали церебральную ишемию II степени, перинатальную инфекцию. У второго пациента был выставлен диагноз: внутриутробная инфекция, задержка внутриутробного развития плода, отечный синдром. У третьего малыша наступил летальный исход в раннем возрасте. Как показали наблюдения, дети с МПС отставали в физическом развитии по длине (у 100% больных) и массе тела (у 66,7%). Была выявлена гепатомегалия в 66,7% случаев (у 2 детей), гипертрихоз — в 66,7%, сгибательная и разгибательная контрактуры коленных суставов — в 66,7%, деформация грудной клетки — в 66,7%, нарушение дыхания — в 66,7%, задержка речевого развития — 33,3%, гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей — 33,3%. У одного

больного отмечали макроглоссию, эпикант и плоскую переносицу.

Таким образом, нами выявлен ряд закономерностей, которые помогут врачу-педиатру в проведении дифференциальной диагностики представленных генетических заболеваний на этапе оказания амбулаторно-поликлинической помощи детям (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Синдром цитолиза обнаруживается у 100% больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна — Беккера и наблюдается у 60% детей с гликогенозами. У пациентов с МПС диагностически значимого повышения уровня трансаминаз не отмечается.

2. При миодистрофии Дюшенна — Беккера установлена прямая корреляция между гиперферментемией и активностью КФК, что имеет диагностическую значимость, поскольку причиной упорного цитолиза является нарушение структуры мышечных волокон.

3. При гликогенозах синдром цитолиза и гепатомегалия обнаруживаются часто, а показатели трансаминаз

Таблица 2. Дифференциальная диагностика генетических заболеваний по клинико-лабораторным критериям

Table 2. Differential diagnosis of genetic diseases according to clinical and laboratory criteria

Признаки	ПМД Дюшенна	Гликогенозы	Мукополисахаридозы
Биохимические показатели			
АЛТ	***	****	Норма
АСТ	****	***	Норма
ГГТП	Норма	***	Норма
КФК	****	***	Норма
ЩФ	Норма	****	Норма
Эфиры холестерина	Норма	***	Норма
Клинические признаки			
Гепатомегалия	**	****	***
Затяжная желтуха	**	****	Нет
«Кукольное лицо»	Нет	****	Нет
Астения	*	***	Нет
Запах ацетона изо рта	Нет	**	Нет
Запор	Нет	***	Нет
Тошнота, рвота	Нет	***	Нет
С трудом поднимается по лестнице	****	Нет	**
Моторная неловкость	***	Нет	**
Диффузная мышечная гипотония	***	**	Нет
Проксимальная мышечная гипотония	***	Нет	Нет
Мышечная сила, снижение	***	****	**
Миопатические приемы	***	Нет	Нет
Миопатическая походка	***	***	Нет
Гиперлордоз поясницы	***	Нет	*
Псевдогипертрофия голени	****	Нет	Нет
Гипертрихоз	Нет	Нет	***
Гипотрофия	*	*	***
Микроаномалии развития	Нет	*	****

Примечание. ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, КФК — креатинфосфокиназа, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note. PMD — progressive muscular dystrophy, AST — aspartate aminotransferase, ALT — alanine aminotransferase, GGT — gamma-glutamyl transpeptidase, CPK — creatine phosphokinase, ALP — alkaline phosphatase.

сильно коррелируют с высоким уровнем щелочной фосфатазы. При этом у пациентов наблюдается низкорослость и характерное проявление заболевания в виде «кукольного лица».

4. При МПС на фоне выявленной гепатомегалии и диспептического синдрома не отмечается синдром цитолиза.

5. В анамнезе у детей, которым в последующем диагностировали ПМД Дюшенна — Беккера или гликогеновую болезнь, достоверно чаще регистрировали эпизоды затяжной желтухи и цитолиза неопределенной этиологии в период новорожденности и в первые месяцы жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе преимущественно представлена описательная статистика наследственно обусловленных заболеваний, протекающих с синдромом цитолиза и гепатомегалией, которая позволяет выявить ряд отличий их от классических гепатитов. На фоне прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — Беккера синдром цитолиза обнаруживается у каждого пациента мужского пола, а гиперферментемия коррелирует с высоким уровнем КФК. При гликогенозах синдром цитолиза наблюдается не у всех пациентов, но повышенный уровень трансаминаз регистрируется на фоне таких классических проявлений болезни, как феномен «кукольного лица». При МПС мы не обнаруживаем повышенной активности трансаминаз, но фиксируем увеличение размеров печени. При длительном неопределенном синдроме цитолиза врач-педиатр обязан направить диагностический поиск на выявление либо исключение наследственных заболеваний у ребенка. Представленные в табл. 2 признаки позволяют обозначить спектр клинко-лабораторных критериев для проведения первичного этапа дифференциальной диагностики генетических заболеваний у детей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие родителей пациентов на обработку данных получено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: пер. с англ. / под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.З. Бурневича и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 480 с. (Серия «Болезни печени по Шиффу»). [Shiff YuR, Sorrel MF, Meddrei US. *Alkohol'nye, lekarstvennye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya*: per. s angl. Mukhin NA, Abdurakhmanova DT, Burnevicha EZ, et al. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 480 p. (Seriya "Bolezni pecheni po Shiffu") (In Russ).]
2. Каганов Б.С. Детская гепатология. — М.: Изд-во «Династия»; 2009. — 576 с. [Kaganov BS. *Detskaya gepatologiya*. M.: Izd-vo "Dinastiya"; 2009. 576 p. (In Russ).]
3. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. — 3-е изд. перераб. и доп. — М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия; 2007. — 448 с. [Kozlova SI, Demikova NS. *Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsultirovanie: atlas-spravochnik*. 3-e izd. pererab. i dop. Moscow: T-vo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya; 2007. — 448 p. (In Russ).]
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251–267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30125-X.
5. Руденко Д.И., Поздняков А.В., Сулов В.М. Методы визуализации мышечной дистрофии Дюшенна (литературный обзор) // Международный неврологический журнал. — 2017. —

INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.А. Ушакова, А.А. Верещинская — концепция и дизайн исследования.

А.А. Верещинская, С.П. Бочкарева — сбор и обработка материала.

С.П. Бочкарева — статистическая обработка.

А.А. Верещинская, С.П. Бочкарева, Р.А. Ушакова — написание текста.

Р.А. Ушакова, А.А. Верещинская — редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

R.A. Ushakova, A.A. Vereshhinskaja — study concept and design.

A.A. Vereshhinskaja, S.P. Bochkareva — material acquisition and processing.

S.P. Bochkareva — statistical analysis.

A.A. Vereshhinskaja, S.P. Bochkareva, R.A. Ushakova — manuscript writing.

R.A. Ushakova, A.A. Vereshhinskaja — editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

SOURCE OF FUNDING

There is no source of funding.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest.

ORCID

Р.А. Ушакова

<https://orcid.org/0000-0002-3088-5327>

С.П. Бочкарева

<https://orcid.org/0000-0003-0314-8302>

А.А. Верещинская

<https://orcid.org/0000-0003-3620-3515>

№ 2(88). — С. 84–92. [Rudenko DI, Pozdnyakov AV, Suslov VM. Imaging methods in Duchenne muscular dystrophy (literature review). *The International Neurological Journal = Meždunarodnyj nevrološkičeskij žurnal*. 2017;(2(88)):84–92. (In Russ).]

6. Мукополисахаридоз I типа у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 36 с. [*Mukopolisakharidoz I tipa u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 36 p. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mps1.pdf. Ссылка активна на 17.04.2020.

7. Colmenares-Bonilla D, Colin-Gonzalez C, Gonzalez-Segoviano A, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: Evidence from the Bajío Region of Mexico. *Cureus*. 2018;10(11):1–12. doi:10.7759/cureus.3617.

8. Краснов М.В., Краснов В.М., Григорьева М.Н. и др. Мукополисахаридозы у детей // *Практическая медицина*. — 2010. — № 6(45). — С. 38–40. [Krasnov MV, Krasnov VM, Grigoryeva MN, et al. Mucopolysaccharidoses in children. *Practical Medicine*. 2010;(6(45)):38–40. (In Russ).]

9. Емельянова О.Н., Петрухина И.И., Боровик Н.Н. Клиническое наблюдение детей с гликогенозами // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2018. — Т. 20. — № 12. — С. 189–192. [Yemelyanova ON, Petrukhina II, Borovik NN. Clinical observation of children with glycogenosis // *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018;20(12): 189–192. (In Russ).] doi: 10.26787/nyd ha-2226-7425-2018-20-12-189-192.

10. Stone WL., Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459277>. Accessed on December 11, 2020.
11. Гликогеновая болезнь у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 53 с. [*Glikogenovaya bolezni' u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 53 p. (In Russ).] Доступно: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfgb.pdf. Ссылка активна на 17.04.2020.
12. Ryder S., Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3.
13. Месова А.М. Гипертрансфераземия при наследственных миопатиях у детей // *Вестник Казанского национального медицинского университета*. — 2016. — № 2 — С. 115–118. [Messova AM. Hypertransferraseemia in hereditary myopathies in children. *Vestnik Kazanskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2016;(2):115–118. (In Russ).]

Статья поступила 24.03.2020, принята к печати 11.12.2020

The article was submitted 24.03.2020, accepted for publication 11.12.2020

И.В. Вахлова, Г.В. Федотова, Л.Г. Боронина

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Метаболическая активность кишечной микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника

Автор, ответственный за переписку:

Федотова Галина Викторовна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, tichcovagala@yandex.ru, +7 (343) 272-91-05

Аннотация.

Обоснование. Изучение метаболической активности микробиоты кишечника имеет диагностическое значение для определения степени ее нарушения, что является важным показателем функционирования пищеварительного тракта после оперативного вмешательства. **Цель исследования** — изучить метаболическую активность микробиоты кишечника у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника. **Методы.** Проведены оценка спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) и сравнительный клинико-anamnestический анализ у детей первого года жизни, перенесших резекцию кишечника, и условно-здоровых детей. **Результаты.** При проведении динамического наблюдения у детей, перенесших оперативное вмешательство на кишечнике, выявлено снижение содержания уксусной кислоты (C_2) при нарастании уровней пропионовой (C_3) и масляной (C_4) кислот к концу первого года жизни. Сравнительный анализ в зависимости от возраста показал, что маркеры анаэробной флоры, в частности уровень пропионовой кислоты, также имеют более высокие значения в возрасте 7–12 мес жизни. При проведении сравнительного анализа метаболической активности у детей, перенесших резекцию кишечника, были выявлены более низкие показатели уровня масляной кислоты в кале и более высокие показатели суммарного содержания кислот в сравнении со здоровыми детьми. **Заключение.** Дети, перенесшие резекцию кишечника, к концу первого года жизни имеют более высокие показатели анаэробной и снижение аэробной активности микрофлоры. Сравнительный анализ метаболической активности у детей, перенесших оперативное лечение, и детей I и II групп здоровья показал отсутствие достоверных различий по показателям облигатной (C_2) и анаэробной (C_3 , AI) флоры. Но у детей, перенесших оперативное лечение, во 2-м полугодии жизни выявлено более низкое значение C_4 в кале, что может свидетельствовать о персистирующем воспалительном процессе в кишечнике. Суммарное содержание кислот в кале на протяжении всего периода наблюдения было выше у детей, перенесших резекцию кишечника, что является отображением активизации кишечной микробиоты, характеризующейся видовым разнообразием.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота кишечника, дети, перенесшие резекцию кишечника

Благодарность: Авторы выражают благодарность коллективу лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбург, в частности Саматовой Е.В., Космачевой М.М., Потемкину М.Е., за содействие в проведении ГЖХ-анализа кала для изучения метаболической активности микробиоты кишечника у детей.

Для цитирования: Вахлова И.В., Федотова Г.В., Боронина Л.Г. Метаболическая активность кишечной микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника. *Российский педиатрический журнал*. 2020;1(4):25–35. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2196

ОБОСНОВАНИЕ

На современном этапе оказания медицинской помощи улучшение качества выхаживания хирургических больных с пороками развития желудочно-кишечного тракта и осложнениями некротического энтероколита позволяет снизить послеоперационную летальность [1]. В связи с этим актуальными становятся вопросы по дальнейшей тактике ведения таких пациентов. По мнению Ra S.C. и коллег, одним из последствий перенесенной резекции части кишечника у детей является нарушение микробиоты с дефицитом *Bifidobacteria* и *Bacteroides*, повышенной распространенностью *Escherichia*, *Shigella* и *Pseudomonas*, а также низкий уровень коротко-

цепочечных жирных кислот (КЖК) в кале в сравнении со здоровыми детьми [2]. Это может способствовать нарушениям функционирования системы органов пищеварения, ассимиляции питательных веществ, оптимальных процессов роста и развития ребенка в целом. Известно, что на «стартовую» микробиоту новорожденного влияет множество факторов [3, 4]. К ним относятся продолжительность беременности у матери, способ родоразрешения, характер вскармливания, особенности введения прикорма, перенесенные заболевания, использование антибактериальных средств [5–7]. Следовательно, дети, перенесшие резекцию кишечника на первом году жизни, являются угрожаемыми по развитию дисбиотических

нарушений, так как лишены грудного молока в первые часы жизни, не имеют адекватного контакта «кожа — мать», длительно находятся на парентеральном питании и получают многократные курсы антибактериальных препаратов [8–10]. В то же время именно нормальной кишечной микробиоте отводится существенная роль в становлении собственного иммунитета и обеспечении колонизационной резистентности организма к различным возбудителям [11]. С этих позиций важными для клинической практики являются своевременная диагностика нарушения микробиоты кишечника и ее коррекция у данной категории пациентов.

В современной доступной отечественной и зарубежной литературе имеются данные, посвященные изучению метаболической активности кишечника у новорожденных детей, у детей раннего возраста при функциональных нарушениях кишечника в зависимости от вида вскармливания, но данных о метаболической активности у детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни, нам не встретилось [2, 12, 13].

Цель исследования

Изучить метаболическую активность микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 112 детей первого года жизни. Основную группу составили 37 детей, перенесших оперативное лечение на кишечнике в сроке

до 4 мес жизни. Контрольную группу составили 75 условно-здоровых детей (I и II групп здоровья) в возрасте от 1 до 12 мес жизни. Всем детям с момента включения в исследование проводились оценка ante-, peri-, постнатального анамнеза, оценка физического развития и исследование КЖК в кале. Исследование КЖК в кале у детей основной группы проводилось не ранее чем через 1 мес после завершения антибактериальной терапии (АБТ), в группе контроля — на момент включения в исследование.

Основная группа была разделена на 3 подгруппы: 1-ю подгруппу составили 9 человек, которым исследование кала методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) проводилось в возрасте 1–3, 4–6, 7–12 мес жизни; 2-ю подгруппу составили 13 человек, которым исследование КЖК в кале проводилось в возрасте 4–6 и 7–12 мес; 3-ю подгруппу составили 15 человек, которым исследование уровня КЖК в кале было проведено в возрасте 7–12 мес жизни. Сроки проведения забора материала для исследования КЖК в кале определялись длительностью АБТ.

Таким образом, в основной группе у 37 детей было проведено 68 исследований КЖК в кале: 9 исследований — в 1–3 мес, 22 исследования — в 4–6 мес, 37 исследований — в 7–12 мес. Детям контрольной группы исследование КЖК в кале проводилось в 1–3 мес у 10 детей, в 4–6 мес — у 30 детей, в 7–12 мес — у 35 детей (табл. 1).

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2019 г. на базе ГАУЗ СО Областная детская клиническая

Irina V. Vakhlova, Galina V. Fedotova, Lyubov G. Boronina

Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russian Federation

Metabolic activity of gut microbiota in children during their first year of life which had undergone partial bowel resection

Abstract.

Background. Studying the metabolic activity of gut microbiota has diagnostic value as it allows determination of the extent of microbiota perturbation, which is an important indicator of the post-operative gastrointestinal tract function. **Objective.** The study aimed at investigating the metabolic activity of gut microbiota in children during their first year of life which had undergone partial bowel resection. **Methods.** The spectrum of fecal short chain fatty acids (SCFA) was assessed using gas-liquid chromatography (GLC). Also, a comparative analysis of clinical and anamnestic data in children of the first year of life which had undergone partial bowel resection versus apparently healthy children was carried out. **Results.** Dynamic follow-up of children which had undergone bowel surgery revealed a reduction in acetic acid (C_2) fecal level and increased propionic acid (C_3) and oleic acid (C_4) levels by the end of the first year of life. An age-adjusted comparative estimate has shown that the markers of anaerobic microflora, specifically, the level of propionic acid, are also high at the age of 7–12 months. A comparative analysis of metabolic activity of gut microbiota in children which had undergone bowel resection revealed lower fecal levels of oleic acid and higher total fatty acid content as compared to healthy children. **Conclusion.** Children which had undergone bowel resection, by the end of first year of life, have higher anaerobic and lower aerobic activity of gut microflora. A comparative analysis of metabolic activity of gut microflora in children which had undergone surgical treatment versus children of health groups I and II demonstrated the absence of significant differences between obligate (C_2) and anaerobic (C_3 , anaerobic index [AI]) bacteria. However, lower fecal C_4 values have been found in post-operative children during their second half-year of life, which may attest to persistent inflammation of the gut. Total fecal acid content throughout the entire follow-up period was higher in children which had undergone bowel resection, which reflects the activation of gut microbiota characterized by its species diversity.

Keywords: short-chain fatty acids, gut microbiota, large bowel resection, children

Acknowledgment: The authors express their gratitude to the staff of the laboratory of clinical microbiology at the Yekaterinburg Regional Children's Clinical Hospital, in particular to Samatova E.V., Kosmacheva M.M. and Potemkin M.E. for assistance with conducting the GLC analysis of feces for metabolic activity of gut microbiota in children.

For citation: Irina V. Vakhlova, Galina V. Fedotova, Lyubov G. Boronina Metabolic activity of gut microbiota in children during their first year of life which had undergone partial bowel resection. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020;1(4):25–35. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2196

Таблица 1. Группы исследования
Table 1. Study groups

Срок исследования, мес	Всего детей, n = 112				
	Основная группа, n = 37				Контрольная группа, n = 75
	Подгруппа 1, n = 9	Подгруппа 2, n = 13	Подгруппа 3, n = 15	Итого	
13	9	–	–	9	10
4–6	9	13	–	22	30
7–12	9	13	15	37	35
Всего исследований	68				75

больница»: отделение хирургии № 3 (отделение хирургии новорожденных), консультативно-диагностическая поликлиника. В контрольную группу включали детей, наблюдавшихся в Детской городской клинической больнице № 11, поликлиническом отделении № 6.

Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу исследования являлись: хирургическая резекция части кишечника в первые 4 мес жизни, возраст от 1 до 12 мес жизни, отмена АБТ не менее чем за 1 мес до начала забора материала на исследование КЖК, согласие родителей пациента на участие в исследовании. Критерием невключения в основную группу являлся синдром короткой кишки, развившийся у пациентов после оперативного лечения.

Критериями включения в контрольную группу являлись: возраст от 1 до 12 мес, I и II группа здоровья (условно-здоровые дети), отсутствие АБТ и применения пробиотических препаратов за 3 мес до начала исследования.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Содержание КЖК (C_2 – C_4 , сумма кислот, анаэробный индекс (АИ)) в кале у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника.

Дополнительные показатели исследования:

- содержание КЖК (C_2 – C_4 , сумма кислот, АИ) в кале у детей первого года жизни I, II групп здоровья в возрастные периоды 1–3, 4–6, 7–12 мес жизни;
- сравнительное исследование содержания КЖК (C_2 – C_4 , сумма кислот, АИ) в кале у детей первого года жизни, перенесших резекцию кишечника, и у детей первого года жизни I, II групп здоровья в отдельные возрастные периоды первого года — 1–3, 4–6, 7–12 мес;
- сравнительное исследование ante- и перинатального анамнеза, физического развития у детей основной и контрольной групп.

Методы измерения целевых показателей

Содержание КЖК в кале оценивали с помощью метода ГЖХ. Анализ проводили по методике, предложенной М.Д. Ардатской, Н.С. Иконниковым, О.Н. Минушкиным [14].

Забор биологического материала (кал) для проведения ГЖХ-анализа проводился в сроки 1–3, 4–6, 7–12 мес жизни. Забор материала у детей, перенесших оперативное лечение, осуществлялся не ранее чем через 1 мес после отмены АБТ. В стерильную одноразовую емкость собирали не менее 1 г свежего кала и доставляли в лабораторию в течение 2 ч от момента сбора. Все про-

бы были проанализированы на газовом хроматографе Agilent Technologies (модель 6890; Hewlett Packard, США).

Определяли следующие продукты микробного метаболизма: C_2 — уксусная кислота; C_3 — пропионовая кислота; iC_4 — изомасляная кислота; C_4 — масляная кислота; iC_5 — изовалериановая кислота; C_5 — валериановая кислота; iC_6 — изокапроновая кислота; C_6 — капроновая кислота, их суммарное содержание, АИ.

Маркерами, выделяемыми аэробными микроорганизмами (аэробными и факультативно-анаэробными), являются уксусная (C_2), а анаэробными — пропионовая (C_3) и масляная (C_4) кислоты.

Относительные содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот (O_{C_2-4} , усл. ед.) и АИ (усл. ед.) рассчитывали по следующим формулам (1–4):

$$O_{C_2} = K_{C_2} / (K_{C_2} + K_{C_3} + K_{C_4}); \quad (1)$$

$$O_{C_3} = K_{C_3} / (K_{C_2} + K_{C_3} + K_{C_4}); \quad (2)$$

$$O_{C_4} = K_{C_4} / (K_{C_2} + K_{C_3} + K_{C_4}); \quad (3)$$

$$AI = (O_{C_3} + O_{C_4}) / O_{C_2}, \quad (4)$$

где K_{C_2} — концентрация уксусной кислоты (C_2), мг/г; K_{C_3} — концентрация пропионовой кислоты (C_3), мг/г; K_{C_4} — концентрация масляной кислоты (C_4), мг/г.

Достоверность способа подтверждена контрольными опытами на модельных смесях кислот. Ошибка не превышала 2–4%. Чувствительность методики составляла $96 \pm 2\%$, воспроизводилось результатов — $98 \pm 2\%$ [14].

Оценка ante- и перинатального анамнеза проводилась на основании анализа первичной медицинской документации: выписки из родильного дома, истории развития ребенка — форма 112у. Оценка физического развития проводилась с использованием региональных центильных таблиц и включала определение уровня биологической зрелости и морфофункционального статуса (МФС). При оценке уровня биологической зрелости использовались значения длины тела и ее прибавки за первый год жизни. Уровень биологической зрелости в соответствии с паспортным возрастом определялся по индексу «длина тела/возраст». Для оценки МФС использовался индекс «масса/длина тела» [15]. Измерение длины тела проводилось у детей в положении лежа. Рост измерялся ростометром детским медицинским РДМ-01, погрешность — ± 4 мм. Измерение массы тела проводилось с помощью электронных весов ВМЭ-1–15М с погрешностью $\pm 0,25$ г.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA, версия 10,0 (StatSoft Inc,

США). Использовались методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение M , стандартное отклонение σ , минимальное и максимальное значения) непараметрических переменных (медиана Me , проценти 25%; 75%). Сравнительный анализ для параметрических показателей проводился с использованием критерия Стьюдента, для качественных данных — критерия χ^2 Пирсона, непараметрических независимых переменных — критерия Манна — Уитни, непараметрических зависимых переменных — критерия Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Выполнение исследования с учетом всех необходимых этических принципов было подтверждено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол от 20.12.2019 № 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование основной группы проводилось методом сплошного набора: всего в исследование были включены 37 детей, перенесших резекцию кишечника в первые 6 мес жизни. Минимальный возраст детей, подвергшихся оперативному лечению, составил первые сутки жизни, максимальный — 120 дней жизни.

Характеристики групп исследования

Основную группу наблюдения составили 37 детей, из которых 23 ребенка (62%) были доношенными, 14 (38%) — недоношенными. Таким образом, при рождении средний срок гестации составил $35,86 \pm 3,92$ нед, масса тела — $2606,59 \pm 951,29$ (min 820, max 4100) г, длина тела — $47,13 \pm 6,42$ (min 32, max 57) см. В основной группе мальчиков было 65% ($n = 24$), девочек 35% ($n = 13$). При проведении анализа уровня оперативного вмешательства у детей основной группы определено, что резекция части тонкого кишечника проведена у большей части детей — 60% ($n = 22$), резекция участка толстой кишки — у 40% ($n = 15$). Причиной оперативного лечения

на тонкой кишке у 68% ($n = 15$) явился врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта (ВПР ЖКТ), у 32% ($n = 7$) — некротизирующий энтероколит (НЭК). В структуре ВПР были выделены следующие пороки: атрезия тощей кишки — 27% ($n = 4$), гастрошизис — 13% ($n = 2$), заворот участка подвздошной кишки — 20% ($n = 3$), эмбриональная грыжа пупочного канатика — 7% ($n = 1$), атрезия подвздошной кишки — 13% ($n = 2$), множественные атрезии тонкой кишки — 27% ($n = 4$). В 87% ($n = 13$) случаев ВПР ЖКТ был выявлен пренатально. Причиной резекции толстой кишки в 100% случаев явилась болезнь Гиршпрунга. В среднем срок оперативного лечения у детей основной группы составил $17,7 \pm 4,4$ дня (табл. 2).

Дети, перенесшие резекцию кишечника, были разделены на 3 подгруппы: первую подгруппу (1) составили 9 человек, наблюдавшихся динамически на протяжении года в сроке 1–3, 4–6, 7–12 мес; вторую подгруппу (2) составили 13 человек, наблюдавшихся в возрасте 4–6 мес и в период 7–12 мес; в третью подгруппу (3) вошли 15 детей в возрасте от 7 до 12 мес жизни. Оперативное лечение на тонкой кишке в подгруппе 1 перенесли треть детей (33%) детей, на толстой кишке — две трети (67%). В подгруппе 2 несколько более половины (62%) детей были прооперированы на тонкой кишке. В подгруппе 3 у большинства детей (73%) была проведена резекция тонкой кишки (табл. 3).

Сроки оперативного вмешательства в подгруппах значимо между собой не различались (табл. 4). Средняя продолжительность АБТ наименее длительной была в подгруппе 1 — Me (25% — 75%) = 27,0 (21,0–34,0) дней, что достоверно отличало ее от продолжительности АБТ в подгруппе 2 — Me (25% — 75%) = 37,0 (27,0–43,0) дней и подгруппе 3 — Me (25% — 75%) = 42,0 (34,0–53,0) дня (табл. 4). Вероятно, более длительные курсы АБТ были обусловлены обширным участком резекции части кишки и длительностью восстановительного послеоперационного периода.

Контрольную группу составили 75 детей в возрасте 1–12 мес жизни, относящихся к I, II группам здоровья. Доношенных детей в группе контроля было 68 (91%), недоношенных — 7 (9%). У детей группы контроля срок

Таблица 2. Причины и сроки оперативного лечения детей основной группы

Table 2. Causes and time of surgical treatment in children of the main group

Причины	Основная группа, $n = 37$	
	n (%)	Средний срок оперативного лечения, Me [25–75%], (min ; max) дни
Резекция тонкой кишки:	22 (60)	1,0 [1,0–2,0]; (1; 30)
ВПР ЖКТ	15 (41)	1,0 [1,0–1,0]; (1; 2)
НЭК	7 (19)	7,0 [1,0–10,0]; (1; 30)
Резекция толстой кишки (болезнь Гиршпрунга)	15 (40)	30,0 [3,0–30,0]; (2; 120)

Таблица 3. Причины и уровни резекции у наблюдаемых детей ($n = 37$)

Table 3. Causes and levels of bowel resection in children kept under observation ($n = 37$)

Дети, перенесшие резекцию кишечника	Тонкая кишка (ВПР + НЭК), $n = 22$						Толстая кишка, болезнь Гиршпрунга, $n = 15$	
	ВПР, $n = 15$		НЭК, $n = 7$		Всего, $n = 22$		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Подгруппа 1, $n = 9$	2	22	1	11	3	33	6	67
Подгруппа 2, $n = 13$	5	39	3	23	8	62	5	38
Подгруппа 3, $n = 15$	8	53	3	20	11	73	4	27

гестации, масса и длина тела при рождении были достоверно выше, чем в основной группе (табл. 5).

Анализ ante- и перинатального анамнеза детей выявил отсутствие достоверных различий между основной и контрольной группами по паритету беременностей у матерей: от первой беременности родились соответственно 35% ($n = 13$) и 40% ($n = 30$) детей; от второй беременности — соответственно 38% ($n = 14$) и 25% ($n = 19$); от третьей и более беременностей — соответственно 27% ($n = 10$) и 35% ($n = 26$) детей. По количественной характеристике родов достоверных различий в группах также не отмечалось: от первых родов в основной группе родились 49% ($n = 18$) детей, в контрольной — 59% ($n = 44$), от вторых родов — соответственно 38% ($n = 14$) и 36% ($n = 27$) детей. Обращает на себя внимание, что у матерей основной группы беременность чаще протекала на фоне гестоза (97,2%, $n = 36$ и 81,3%, $n = 61$, $p \leq 0,020$) и хронической фетоплацентарной недостаточности (38%, $n = 14$ и 17%, $n = 13$, $p \leq 0,018$), чем у матерей группы контроля. Остальные патологические состояния у беременных женщин основной и контрольной групп — анемия (43 и 45%), патология урогенитального тракта (кольпит, пиелонефрит — 46 и 55%), гестационный сахарный диабет (13,5 и 17,3%), ОРВИ (48,6 и 45,3%) — встречались практически с одинаковой частотой. Путем кесарева сечения чаще были рождены дети основной группы, чем группы контроля (73 и 28%, $p < 0,001$).

Оценка физического развития выявила, что по уровню биологической зрелости в возрасте 3 мес дети основной и контрольной групп не различались. В возрасте 6 мес детей, соответствующих по уровню биологической зрелости паспортному возрасту, значимо

больше наблюдалось в группе контроля, и напротив, детей с отставанием от паспортного возраста было больше в основной группе. К концу первого года жизни сохранялись различия по отставанию в развитии ($p \leq 0,040$) (табл. 6).

Лишь половина детей, перенесших резекцию кишечника (60%), имели гармоничный МФС к первому году жизни. Дисгармоничный статус за счет дефицита массы сохранялся на всем протяжении первого года жизни в сравнении с детьми группы контроля. Практически половина детей основной группы к 12 мес имела дисгармоничность (41%) — в большинстве случаев за счет дефицита массы (32%). Гармоничный МФС у всех детей в возрасте 3 и 12 мес не имел достоверных различий, а в 6 мес значимо чаще встречался у детей группы контроля (табл. 7).

Основные результаты

Согласно дизайну исследования анализ содержания КЖК в кале у детей основной группы предполагал изучение динамики КЖК на протяжении года: в подгруппе 1 ($n = 9$) выявлен относительно стабильный уровень значений КЖК начиная с 1–3 мес и к концу первого года; отмечена лишь некоторая тенденция к повышению содержания C_4 во втором полугодии жизни. В подгруппе 2 ($n = 13$) исследование КЖК с 4–6 мес до года выявило значимое снижение уровня C_2 в кале во втором полугодии жизни при одновременном нарастании уровня C_3 ($p \leq 0,005$) и, соответственно, значения АИ. Данная динамика является отражением процессов «анаэробизации» метаболической активности на фоне снижения показателей нормофлоры (табл. 8).

Таблица 4. Сроки оперативного лечения и продолжительности антибактериальной терапии у детей основной группы ($n = 37$)

Table 4. Time of surgical treatment and duration of antibacterial therapy in children of the main group ($n = 37$)

	Подгруппа 1 (n = 9)	Подгруппа 2 (n = 13)	Подгруппа 3 (n = 15)	p
	1	2	3	
Сроки оперативного лечения, дни				
Me	30	2	3	1,2 ≤ 0,270; 1,3 ≤ 0,095; 2,3 ≤ 0,835
25%–75%	14–30	1–30	1–10	
min	1	1	1	
max	60	90	120	
Продолжительность АБТ, дни				
Me	27	37	42	1,2 ≤ 0,030; 1,3 ≤ 0,002; 2,3 ≤ 0,166
25%–75%	21–34	27–43	34–53	
min	18	20	21	
max	36	51	61	

Таблица 5. Срок гестации и антропометрические показатели при рождении у детей групп наблюдения

Table 5. Gestational age and anthropometric parameters at birth in children of study groups

Показатель	$M \pm \sigma, (min, max)$		p
	Основная группа, $n = 37$	Контрольная группа, $n = 75$	
Масса при рождении, г	2606,59 $\pm$ 951,29 (min 820, max 4100)	3242,3 $\pm$ 412,24 (min 2400, max 4480)	$\leq 0,001$
Длина тела при рождении, см	47,13 $\pm$ 6,42 (min 32, max 57)	51,30 $\pm$ 2,13 (min 46, max 57)	$\leq 0,001$
Срок гестации при рождении, нед	35,86 $\pm$ 3,92 (min 25, max 40)	38,20 $\pm$ 0,789 (min 36, max 40)	$\leq 0,005$

Таблица 6. Физическое развитие у наблюдаемых детей по уровню биологической зрелости (длина тела)
Table 6. Physical development of children kept under observation which were assessed for level of biological maturation (body length)

Физическое развитие	3 мес	6 мес	12 мес
	Основная группа, n = 37		
	n = 9	n = 22	n = 37
	n (%)	n (%)	n (%)
Соответствует паспортному возрасту	4 (44)	6 (*27)	17 (46)
Отстает от паспортного возраста	4 (44)	11 (**50)	17 (*46)
Опережает паспортный возраст	1 (11)	5 (23)	3 (8)
	Контрольная группа, n = 75		
	n = 10	n = 30	n = 35
	n (%)	n (%)	n (%)
Соответствует паспортному возрасту	5 (50)	18 (*60)	24 (67)
Отстает от паспортного возраста	2 (20)	6 (**20)	8 (*23)
Опережает паспортный возраст	3 (30)	6 (20)	3 (9,0)
p ≤	–	*0,039; **0,023	*0,040

Примечание. * — значение *p* у детей основной и контрольной групп по уровню биологической зрелости, соответствующей паспортному возрасту. ** — значение *p* у детей основной и контрольной групп по уровню биологической зрелости с отставанием от паспортного возраста.
Note. * — *p* value for children of the main and control groups with the level of biological maturation which corresponded to the chronological age. ** — *p* value for children of the main and control groups which level of biological maturation was behind their chronological age.

Таблица 7. Морфофункциональный статус у наблюдаемых детей (соответствие массы тела длине тела)
Table 7. Morphofunctional status of children kept under observation (assessment of whether body weight corresponds with body length)

Морфофункциональный статус	3 мес	6 мес	12 мес
	Основная группа, n = 37		
	n = 9	n = 22	n = 37
	n (%)	n (%)	n (%)
Гармоничный	5 (56)	9 (**41)	22 (60)
Дисгармоничный за счет дефицита массы	4 (44)	13 (52)	15 (41)
за счет резкого дефицита массы	3 (*33)	3 (*14)	7 (*19)
за счет избытка массы	1 (11)	3 (14)	5 (145)
	–	7 (32)	3 (8)
	Контрольная группа, n = 75		
	n = 10	n = 30	n = 35
	n (%)	n (%)	n (%)
Гармоничный	7 (70)	22 (**73)	25 (71)
Дисгармоничный за счет дефицита массы	3 (30)	8 (27)	10 (29)
за счет резкого дефицита массы	1 (*10)	2 (*7)	3 (*9)
за счет избытка массы	–	–	–
	2 (20)	6 (20)	7 (20)
p =	*0,089	**0,03856; *0,042	*0,013

Примечание. * — морфофункциональный статус дисгармоничный за счет дефицита массы у детей основной и контрольной групп (значение *p*). ** — морфофункциональный статус гармоничный у детей основной и контрольной групп (значение *p*).
Note. * — morphofunctional status is disharmonious owing to underweight in children of the main and control groups (*p* value). ** — morphofunctional status is harmonious in children of the main and control groups (*p* value).

Сравнительное содержание КЖК в кале у детей основной группы в зависимости от возраста на первом году жизни («поперечные срезы») выявило различие только по уровню *C*₃, заключавшееся в более высоком его значении у детей второго полугодия жизни. Отмечалась тенденция к нарастанию АИ к концу первого года жизни. Можно предположить, что данный факт является отражением процессов «анаэробизации» метаболической активности кишечной микробиоты у детей после

длительного курса АБТ в послеоперационном периоде (табл. 9).
Сравнительное изучение метаболической активности кишечной микробиоты у детей основной группы в зависимости от уровня резекции кишки проводилось во втором полугодии жизни как минимум через месяц после завершения АБТ. Анализ не выявил значимых различий в содержании КЖК в кале; отмечена лишь тенденция к более низким значениям *C*₂ и более высоким значе-

Таблица 8. Содержание КЖК в кале у детей, перенесших резекцию кишечника, в динамике первого года жизни, Ме [25%–75%]
Table 8. Fecal SCFA content in children which had undergone bowel resection, dynamic changes in the first year of life, Me [25%–75%]

Me [25%–75%]	1–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	p
	1	2	3	
Подгруппа 1, n = 9				
C ₂ , мг/г	0,844 [0,809–0,974]	0,875 [0,757–0,889]	0,704 [0,638–0,865]	1,2 ≤ 0,952 1,3 ≤ 0,313 2,3 ≤ 0,173
C ₃ , мг/г	0,125 [0,056–0,142]	0,049 [0,029–0,085]	0,133 [0,017–0,254]	1,2 ≤ 0,173 1,3 ≤ 0,593 2,3 ≤ 0,173
C ₄ , мг/г	0,018 [0,013–0,064]	0,079 [0,059–0,120]	0,105 [0,050–0,122]	1,2 ≤ 0,066 1,3 ≤ 0,138 2,3 ≤ 0,952
Сумма кислот, мг/г	15,348 [3,038–41,725]	21,470 [16,281–36,606]	28,732 [24,101–33,364]	1,2 ≤ 0,514 1,3 ≤ 0,213 2,3 ≤ 0,952
АИ (–)	0,184 [0,081–0,234]	0,146 [0,124–0,319]	0,419 [0,154–0,567]	1,2 ≤ 0,858 1,3 ≤ 0,260 2,3 ≤ 0,173
Подгруппа 2, n = 13				
C ₂ , мг/г	–	0,769 [0,746–0,9790]	0,622 [0,599–0,728]	2,3 ≤ 0,039
C ₃ , мг/г	–	0,085 [0,009–0,145]	0,304 [0,206–0,344]	2,3 ≤ 0,005
C ₄ , мг/г	–	0,089 [0,014–0,122]	0,067 [0,059–0,086]	2,3 ≤ 0,463
Сумма кислот, мг/г	–	12,045 [4,391–28,983]	14,413 [11,586–23,242]	2,3 ≤ 0,916
АИ (–)	–	0,299 [0,021–0,339]	0,605 [0,373–0,666]	2,3 ≤ 0,033
Подгруппа 3, n = 15				
C ₂ , мг/г	–	–	0,876 [0,773–0,942]	–
C ₃ , мг/г	–	–	0,078 [0,051–0,112]	–
C ₄ , мг/г	–	–	0,032 [0,003–0,0600]	–
Сумма кислот, мг/г	–	–	16,943 [2,512–7,623]	–
АИ (–)	–	–	0,141 [0,060–0,292]	–

ниям C₃ в кале у детей с резекцией толстой кишки, что косвенно может означать наличие тенденции к снижению метаболической активности облигатной кишечной микрофлоры с параллельным увеличением активности анаэробной флоры (табл. 10).

Дополнительные результаты исследования

При анализе метаболической активности микробиоты кишечника здоровых детей установлено, что уровень C₂ в кале достигал максимальных значений в возрасте 1–3 мес и статистически значимо снижался к концу первого года жизни. Уровень C₃ имел тенденцию к нарастанию к году. Уровень C₄ имел статистически значимый рост с первых месяцев жизни к 12 мес, АИ также увеличивался с первого ко второму полугодю. В целом суммарное содержание кислот в кале у детей группы контроля существенно не менялось на протяжении всего года жизни (табл. 11).

Сравнительное исследование уровней КЖК в кале у детей основной и контрольной групп выявило отсутствие различий в содержании C₂, C₃ и АИ у детей на протяжении всего первого года жизни — 1–3, 4–6, 7–12 мес. Установлено статистически значимое снижение C₄ у детей, перенесших резекцию кишечника, в сравнении со здоровыми детьми во втором полугодии жизни. При этом суммарное содержание кислот в кале достоверно преобладало у детей основной группы в сравнении с детьми группы контроля в возрасте 1–3 мес и во втором полугодии жизни (табл. 12).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Исследование метаболической активности микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию части кишечника, выявило относительно стабильный уровень показателей КЖК в динамике к концу первого года

Таблица 9. Сравнительное содержание КЖК в кале у детей основной группы в зависимости от возраста
Table 9. Comparative fecal SCFA content in children of the main group as a function of age

Me [25%–75%]	1–3 мес, n = 9	4–6 мес, n = 22	7–12 мес, n = 37	p
	1	2	3	
C ₂ , мг/г	0,844 [0,809–0,924]	0,786 [0,746–0,905]	0,767 [0,638–0,876]	1,2 ≤ 0,969 1,3 ≤ 0,265 2,3 ≤ 0,103
C ₃ , мг/г	0,126 [0,056–0,142]	0,061 [0,009–0,145]	0,113 [0,066–0,286]	1,2 ≤ 0,167 1,3 ≤ 0,393 2,3 ≤ 0,006
C ₄ , мг/г	0,019 [0,013–0,064]	0,083 [0,037–0,122]	0,061 [0,032–0,093]	1,2 ≤ 0,078 1,3 ≤ 0,276 2,3 ≤ 0,132
Сумма кислот, мг/г	15,348 [3,038–41,725]	17,739 [7,702–36,606]	18,386 [11,586–28,723]	1,2 ≤ 0,454 1,3 ≤ 0,506 2,3 ≤ 0,261
АИ (–)	0,185 [0,081–0,234]	0,273 [0,104–0,339]	0,303 [0,141–0,567]	1,2 ≤ 0,781 1,3 ≤ 0,319 2,3 ≤ 0,055

Таблица 10. Сравнительное содержание КЖК в кале у детей основной группы в зависимости от уровня резекции (n = 37)
Table 10. Comparative fecal SCFA content in children of the main group as a function of level of bowel resection (n = 37)

Me [25%–75%]	Резекция тонкой кишки, n = 22	Резекция толстой кишки, n = 15	p
C ₂ , мг/г	0,841 [0,680–0,903]	0,670 [0,599–0,865]	≤ 0,099
C ₃ , мг/г	0,100 [0,051–0,225]	0,254 [0,066–0,332]	≤ 0,097
C ₄ , мг/г	0,049 [0,011–0,086]	0,066 [0,057–0,105]	≤ 0,565
Сумма кислот, мг/г	16,977 [8,992–27,623]	19,310 [11,769–61,808]	≤ 0,186
АИ (–)	0,188 [0,107–0,469]	0,492 [0,154–0,666]	≤ 0,105

Таблица 11. Сравнительное содержание КЖК в кале у детей контрольной группы в зависимости от возраста
Table 11. Comparative fecal SCFA content in children of the control group as a function of age

Me [25%–75%]	1–3 мес, n = 10	4–6 мес, n = 30	7–12 мес, n = 35	p
	1	2	3	
C ₂ , мг/г	0,878 [0,777–0,936]	0,837 [0,710–0,935]	0,728 [0,655–0,809]	1,2 ≤ 0,926 1,3 ≤ 0,012 2,3 ≤ 0,005
C ₃ , мг/г	0,076 [0,019–0,123]	0,094 [0,043–0,158]	0,139 [0,079–0,190]	1,2 ≤ 0,888 1,3 ≤ 0,187 2,3 ≤ 0,063
C ₄ , мг/г	0,033 [0,015–0,071]	0,049 [0,014–0,149]	0,089 [0,050–0,157]	1,2 ≤ 0,766 1,3 ≤ 0,038 2,3 ≤ 0,071
Сумма кислот, мг/г	7,179 [2,868–14,686]	3,197 [1,394–11,557]	8,732 [3,433–18,717]	1,2 ≤ 0,407 1,3 ≤ 0,265 2,3 ≤ 0,890
АИ (–)	0,138 [0,067–0,286]	0,195 [0,068–0,406]	0,374 [0,235–0,502]	1,2 ≤ 0,982 1,3 ≤ 0,016 2,3 ≤ 0,015

жизни. Обращает на себя внимание тенденция к повышению содержания C₄ ко второму полугодию жизни, что может свидетельствовать о постепенном восстановлении барьерных функций кишечника у оперированных детей [16]) (см. табл. 8). Но при этом в сравнении со здо-

ровыми детьми к концу года жизни уровень C₄ был достоверно более низким, что может говорить о персистенции воспалительного процесса [16]. У части пациентов (подгруппа 2) основной группы в динамике наблюдения имело место достоверно значимое снижение уровня C₂

Таблица 12. Сравнительное содержание КЖК в кале у детей основной и контрольной групп в возрасте от 1 до 12 мес жизни
Table 12. Comparative fecal SCFA content in children of the main and control groups aged between 1 and 12 months

	1–3 мес		4–6 мес		7–12 мес		p
	Основная группа, n = 9	Контрольная группа, n = 10	Основная группа, n = 22	Контрольная группа, n = 30	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 35	
	1	2	3	4	5	6	
C ₂ , мг/г							
Me [25%–75%]	0,844 [0,809–0,924]	0,878 [0,777–0,936]	0,786 [0,746–0,905]	0,837 [0,710–0,935]	0,767 [0,638–0,876]	0,728 [0,655–0,809]	1,2 ≤ 0,142 3,4 ≤ 0,713 5,6 ≤ 0,358
min	0,500	0,001	0,672	0,584	0,468	0,344	
max	0,990	0,998	0,995	0,996	0,999	0,993	
C ₃ , мг/г							
Me [25%–75%]	0,126 [0,056–0,142]	0,076 [0,019–0,123]	0,061 [0,009–0,145]	0,094 [0,043–0,158]	0,113 [0,066–0,286]	0,139 [0,079–0,190]	1,2 ≤ 0,803 3,4 ≤ 0,218 5,6 ≤ 0,309
min	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
max	0,325	0,999	0,206	0,349	0,425	0,353	
C ₄ , мг/г							
Me [25%–75%]	0,019 [0,013–0,064]	0,033 [0,015–0,071]	0,083 [0,037–0,122]	0,049 [0,014–0,149]	0,061 [0,032–0,093]	0,089 [0,050–0,157]	1,2 ≤ 0,612 3,4 ≤ 0,456 5,6 ≤ 0,001
min	0,003	0,001	0,002	0,002	0,001	0,002	
max	0,175	0,998	0,243	0,290	0,259	0,655	
Суммарное содержание кислот, мг/г							
Me [25%–75%]	15,348 [3,038–41,725]	7,179 [2,868–14,686]	17,739 [7,702–36,606]	3,197 [1,394–11,557]	18,386 [11,586–28,723]	8,732 [3,433–18,717]	1,2 ≤ 0,002 3,4 ≤ 0,092 5,6 ≤ 0,002
min	0,408	1,282	0,222	0,122	0,401	1,314	
max	59,725	61,754	640,051	114,846	158,453	56,357	
АИ (–)							
Me [25%–75%]	0,185 [0,081–0,234]	0,138 [0,067–0,286]	0,273 [0,104–0,339]	0,195 [0,068–0,406]	0,303 [0,141–0,567]	0,374 [0,235–0,502]	1,2 ≤ 0,999 3,4 ≤ 0,625 5,6 ≤ 0,606
min	0,001	0,001	0,005	0,004	0,001	0,006	
max	0,999	1,937	0,487	0,710	1,139	1,899	

в кале во втором полугодии жизни при одновременном нарастании уровня C₃ и, соответственно, значения АИ. Сравнительное содержание КЖК в кале у оперированных детей в зависимости от возраста на первом году также показало более высокие значения C₃ и АИ к году жизни. Данная динамика является отражением процессов «анаэробизации» метаболической активности на фоне снижения показателей нормофлоры и роста условно-патогенной флоры после длительного курса АБТ.

При изучении метаболической активности кишечной микробиоты у детей в зависимости от уровня резекции не выявлено статистически значимых различий по уровню отдельных кислот, суммарного их содержания и АИ. Отмечена лишь тенденция к более низким значениям C₂ и более высоким значениям C₃ в кале у детей с резекцией толстой кишки, что может быть обусловлено активностью анаэробной флоры в толстом кишечнике.

Ограничения исследования

Одним из ограничений данного исследования является небольшой объем выборки основной группы. При этом содержание КЖК в кале характеризовалось большим разбросом значений. Следовательно, для получения результатов, «претендующих» на формирование закономерностей и способных характеризовать генеральную совокупность таких пациентов, требуется больший объем выборки для исследования. Кроме того, при сравнении значений КЖК в кале у больных и здоровых детей

не представляется возможным получить истинные различия, так как такие конфаундеры, как АБТ, применение пробиотических препаратов и специализированных лечебных смесей в послеоперационном периоде, способны изменить показатели метаболической активности кишечника, присутствуют в основной группе и отсутствуют в контрольной.

Интерпретация результатов исследования

Дети, перенесшие резекцию кишечника, статистически значимо чаще имелиотягощенное течение антенатального периода (гестоз и ХФПН у матерей); чаще рождались путем кесарева сечения; имели более низкий гестационный срок при рождении и, соответственно, более низкие показатели массы и длины тела при рождении, чем здоровые дети. Наиболее частой причиной оперативного вмешательства на тонкой кишке явился ВПР (41%). Дети с резекцией кишечника сохраняли на протяжении всего первого года жизни сниженные показатели роста — это обуславливало отставание от паспортного возраста у 46% и дефицит массы тела у 32% детей к концу первого года жизни, что согласуется с данными других исследователей, свидетельствующих о развитии у 40% оперируемых новорожденных белково-энергетической недостаточности [1, 17]. Выявленные особенности динамики физического развития в основной группе можно объяснить комплексом причин: во-первых, большинство детей этой группы имели низкие антропометрические

показатели при рождении, обусловленные недоношенностью; во-вторых, сам факт оперативного вмешательства на тонкой кишке и длительность послеоперационного периода неизбежно сопровождаются нарушением процессов всасывания и усвоения нутриентов; в-третьих, АБТ, зачастую комбинированная, влияя на микробиоту кишечника, негативным образом сказывается на процессах ассимиляции питательных веществ. По литературным данным, новорожденные дети, перенесшие резекцию кишечника, имеют более низкие показатели уровней КЖК в кале [2]. Результаты данного исследования метаболической активности микробиоты кишечника у детей, перенесших оперативное вмешательство, продемонстрировали отсутствие выраженных различий по уровням, отражающим активность облигатной флоры (C_2), показателям «анаэробизации» метаболической активности (C_3 , АИ), с детьми группы контроля. Напротив, уровень C_4 в кале у детей основной группы во втором полугодии жизни был достоверно ниже в сравнении со здоровыми детьми. Это может свидетельствовать о сохранении воспалительного процесса в кишечнике, так как воспалительные процессы в слизистой оболочке приводят к существенному снижению концентрации C_4 [16]. Следует отметить, что сумма кислот в кале на протяжении всего первого года жизни была статистически значимо выше у детей основной группы. Более высокие показатели суммы кислот, свидетельствующие о высокой метаболической активности микробиоты у детей, перенесших резекцию кишечника, скорее всего, связаны с большим видовым разнообразием штаммов микроорганизмов, что может быть отражением в том числе и борьбы «родной» флоры с внутрибольничными штаммами. Также это может быть обусловлено: тщательностью мониторинга состояния микробиоты кишечника на протяжении всего первого года наблюдения (дети получали лечебные смеси на основе полного гидролиза белка, обогащенные про- и пребиотическим комплексом); коррекцией на протяжении всего послеоперационного восстановительного периода пробиотическими препаратами; введением прикормов по индивидуальному плану для каждого ребенка в зависимости от функционального состояния кишечника. Все эти факторы могли влиять на формирование микробиоты кишечника, метаболическая активность которой была сопоставима с активностью микробиоты кишечника здоровых детей [18]. При проведении динамического наблюдения у детей, перенесших оперативное лечение, к концу первого года жизни отмечалось снижение уровня показателей облигатной флоры (C_2) при нарастании показателей, отражающих активность анаэробной флоры (C_3 , АИ). Также выявлена тенденция к увеличению уровня C_4 как маркера активности воспалительных процессов в кишечнике. Анализ метаболической активности кишечной микробиоты в зависимости от уровня резекции показал лишь тенденцию к снижению активности облигатной флоры (C_2) при нарастании активности анаэробной микробиоты (C_3) у детей с резекцией части толстой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети, перенесшие резекцию кишечника, имеют более низкие темпы физического развития на протяжении первого года жизни в сравнении с условно-здоровыми

детьми. При динамическом наблюдении к концу первого года дети, перенесшие оперативное лечение на кишечнике, имеют более низкую метаболическую активность аэробной флоры при более высоких значениях анаэробной. Показатели метаболической активности в зависимости от уровня резекции у прооперированных детей имели тенденцию к снижению активности облигатной микрофлоры при нарастании анаэробной флоры у детей с резекцией толстой кишки. Благоприятным фактором является нарастание к концу первого года уровня C_4 , что может свидетельствовать об уменьшении воспалительного процесса в кишечнике у оперированных детей, но в сравнении со здоровыми детьми отмечены более низкие значения данного показателя. Суммарное содержание кислот на протяжении всего первого года жизни имеет более высокие значения у детей, перенесших оперативное лечение, чем у детей I, II групп здоровья. Полученные данные показали возможность использования исследования КЖК в комплексном обследовании пациентов, что позволяет быстро получить результаты исследования. Данный метод отображает не только состояние микробиоценоза толстой кишки, но и может использоваться в качестве теста для оценки эффективности проводимого лечения и индивидуального подбора терапии [16, 18, 19]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения показателей метаболической активности кишечной микробиоты с целью оценки их клинического значения в норме и при различных патологических состояниях у детей.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Вахлова, Г.В. Федотова, Л.Г. Боронина — концепция и дизайн исследования.

Г.В. Федотова — сбор и обработка материала.

И.В. Вахлова, Г.В. Федотова — написание текста, редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

I.V. Vakhlova, G.V. Fedotova, L.G. Boronina — study concept and design.

G.V. Fedotova — data collection and handling, statistical analysis.

I.V. Vakhlova, G.V. Fedotova — writing the article, editing the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И.В. Вахлова

<http://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Г.В. Федотова

<http://orcid.org/0000-0001-7886-5491>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Чубарова А.И., Степанова Н.В., Голоденко Н.В. и др. Использование лечебных смесей для искусственного вскармливания с включением среднецепочечных триглицеридов

в питании детей первых месяцев жизни с пострезекционным синдромом // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т. 10. — № 3. — С. 5–13. [Chubarova AI, Stepanova NV, Golodenko NV, et al.

Enteral formula use in infants with short bowel syndrome. *Pediatric Nutrition*. 2012;10(3):5–13. (In Russ.)]

2. Rao SC, Esvaran M, Patole SK, et al. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study. *Pediatr Res* 2020;88(6):878–886. doi: 10.1038/s41390-020-0824-7.

3. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.

4. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nature Communications*. 2019;10(1):1517. doi: 10.1038/s41467-019-09252-4.

5. Matsuyama M, Gomez-Arango LF, Fukuma NM, et al. Breastfeeding: a key modulator of gut microbiota characteristics in late infancy. *J Dev Orig Health Dis*. 2019;10(2):206–213. doi: 10.1017/S2040174418000624.

6. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First foods and gut microbes. *Front Microbiol*. 2017;8:356. doi: 10.3389/fmicb.2017.00356.

7. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–564. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.

8. McDonald D, Ackermann G, Khalilova L, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016;1(4): e00199–16. doi: 10.1128/mSphere.00199-16.

9. Lavallee CM, MacPherson JAR, Zhou M, et al. Lipid emulsion formulation of parenteral nutrition affects intestinal microbiota and host responses in neonatal piglets. *J Parenter Enter Nutr*. 2017;41(8):1301–1309. doi: 10.1177/0148607116662972.

10. Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, et al. Bacterial nutrient foraging in a mouse model of enteral nutrient deprivation: insight into the gut origin of sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(4): G734–G743. doi: 10.1152/ajpgi.00088.2016.

11. Мухина Ю.Г., Дубровская М.И., Кафарская Л.И. Иммунная система и микрофлора кишечника у детей. Обоснование функционального питания // *Фарматека*. — 2006. — № 2. — С. 22–28. [Mukhina YuG, Dubrovskaya MI, Kafarskaya LI. Immunnaya sistema i mikroflora kishechnika u detei. Obosnovanie funktsional'nogo pitaniya. *Farmateka*. 2006;(2):22–28. (In Russ).]

12. Сугян Н.Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2010. — С. 5–23. [Sugyan NG. *Klinicheskoe znachenie korotkotsepechnykh zhirnykh kislot pri funktsional'nykh narusheniyakh zheludочно-kishechnogo trakta u detei rannego vozrasta*. [abstract of dissertation]. M.; 2010. pp. 5–23. (In Russ).]

13. Носкова О.Ю., Григорович М.С., Ардатская М.Д. Функциональная активность микробиоты кишечника у детей раннего возраста в зависимости от свойств кисломолочного прикорма // *Медицинский альманах*. — 2015. — № 2(37). — С. 102–106. [Noskova OYu, Grigorovich MS, Ardatskaya MD. Functional activity of intestinal microbiota in children of early age

depending on features of sour milk supplementary food. *Medical Almanac*. 2015;(2(37)):102–106. (In Russ).]

14. Патент № 2145511 Российская Федерация, МПК В01J 20/285(2006.01), А61К 35/14(2006.01), В01D15/08(2006.01), В01D15/32(2006.01), В01J 20/286(2006.01), G01N30/06(2006.01), G01N33/48(2006.01). Способ разделения смеси жирных кислот фракции C₂–C₇ методом газожидкостной хроматографии: № 99106669/12: заявл. 09.04.1999: опубл. 2000.02.20 / Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др. — 8 с. [Patent № 2145511 Russian Federation, IPC B01J 20/285(2006.01), A61K 35/14(2006.01), B01D15/08(2006.01), B01D15/32(2006.01), B01J 20/286(2006.01), G01N30/06(2006.01), G01N33/48(2006.01). *Method of Separating Mixture of Fatty Acid C₂–C₇-fraction by Liquid Chromatography Technique*: № 99106669/12: declare 09.04.1999: publ. 2000.02.20. Ikonnikov NS, Ardatskaya MD, Babyn VN, et al. 8 p. (In Russ).]

15. Бородулина Т.В., Санникова Н.Е., Левчук Л.В. Основы здоровья детей и подростков. Комплексная оценка здоровья детей и подростков. Ч. 1. — Екатеринбург: УГМУ; 2017. — 126 с. [Borodulina TV, Sannikova NE, Levchuk LV. *Osnovy zdorov'ya detei i podrostkov. Kompleksnaya otsenka zdorov'ya detei i podrostkov*. Pt. 1. Ekaterinburg: UGMU; 2017. 126 p. (In Russ).]

16. Бельмер С.В., Ардатская М.Д., Аюбян А.Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей. Теоретическое обоснование и практическое применение. М.: Форте Принт; 2015 [Bel'mer SV, Ardatskaya MD, Ayubyan AN. *Korotkotsepechnyye zhirnyye kisloty v lechenii funktsional'nykh zabolevaniy kishechnika u detei. Teoreticheskoe obosnovanie i prakticheskoe primeneniye*. Moscow: Forte Print; 2015. (In Russ).]

17. Степаненко С.М., Афуков И.И. Нутритивная терапия у новорождённых с хирургической патологией // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации*. — 2011. — № 3. — С. 92–97. [Stepanenko SM, Afukov II. Nutritional therapy in infants with surgical pathology. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care*. 2011;(3):92–97. (In Russ).]

18. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Свинцицкая В.И. и др. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего Bifidobacterium, BB-12, Lactobacillus acidophilus LA-5 и фруктоолигосахарид // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 3. — С. 118–124. [Zakharova IN, Ardatskaya MD, Svintsitskaya VI, et al. *Metabolicheskaya aktivnost' kishechnoi mikroflory u detei na fone primeneniya sinbiotika, soderzhashchego Bifidobacterium, BB-12, Lactobacillus acidophilus LA-5 i fruktoooligosakharid*. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2011;90(3):118–124. (In Russ).]

19. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. — 2006. — Т. 8. — № 2. — С. 4–18. [Ardatskaya MD, Minushkin ON. *Disbakterioz kishechnika: evolyutsiya vzglyadov. Sovremennyye printsipy diagnostiki i farmakologicheskoi korrektsii* // *Consilium medicum. Gastroenterologiya*. 2006;8(2): 4–18. (In Russ).]

Статья поступила 12.03.2020, принята к печати 11.12.2020

The article was submitted 12.03.2020, accepted for publication 11.12.2020

Тезисы участников X Всероссийской научно-практической студенческой конференции «Мазуринские чтения». Часть 2

От редакции: 26 ноября в РНИМУ им. Н.И. Пирогова прошла ежегодная X Всероссийская научно-практическая студенческая конференция памяти заведующего кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Андрея Владимировича Мазурина — «Мазуринские чтения».

Диагностика новой формы аутовоспалительного синдрома: STING-ассоциированный васкулит (синдром SAVI)

Аведова А.Я.

Научные руководители: Козлова А.Л., к.м.н.; Бурлаков В.И.

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Цель. Презентация клинического случая пациента с редким аутовоспалительным синдромом — STING-ассоциированным васкулитом.

Актуальность. Использование современных молекулярно-генетических методов исследования с целью постановки диагноза и своевременного начала медикаментозной терапии.

Материалы и методы исследования. Объективное обследование пациента на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, изучение истории болезни, данных лабораторных и инструментальных методов исследования, анализ литературы. Молекулярно-генетический анализ методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS).

Введение. Синдром SAVI (STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy) — аутомно-доминантное заболевание из группы наследственных аутовоспалительных синдромов, развитие которого обусловлено наличием мутаций с приобретением функции в гене *TMEM173* (*STING1*), кодирующем белок STING (стимулятор генов интерферона), что приводит к аномальному усилению активности белка и гиперпродукции IFN β . STING — ключевой адаптерный белок в эндоплазматической сети, который необходим для индукции IFN β . Согласно данным мировой литературы, основное клиническое проявление синдрома SAVI — это течение системного васкулита, выражающееся в развитии эритематозной сыпи на коже, интерстициальной болезни легких, артралгий, лихорадки, сухих гангренов пальцев и некрозов тканей в исходе васкулита.

Клинический случай. Пациентка А, 1 год 6 мес. Ребенок от 4-й беременности, 2-х родов (2 выкидыша на сроке 5–6 нед), мальчик от 1-й беременности здоров. Анамнез жизни отягощен: роды преждевременные, на 34-й нед, масса тела при рождении — 2380 г, длина тела — 46 см, оценка по шкале APGAR — 8/8

баллов. В постнатальном периоде: респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность тяжелой степени, проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Ребенок болен с рождения, когда впервые появились эритематозные пятнистые высыпания на верхних и нижних конечностях, а также на лице по типу васкулита, переходящие в экхимозы. В дальнейшем у девочки отмечались частые респираторные инфекции, которые проявлялись риносинуситами, ларингитами, бронхитами и пневмонией (2 эпизода: в неонатальном периоде и на первом году жизни).

В возрасте 9 мес ребенок находился на стационарном обследовании и лечении по месту жительства по поводу воспалительных высыпаний на нижних конечностях в виде обширных участков эритемы с дальнейшей прогрессией в экхимозы. Проведена биопсия воспалительного элемента, по результатам патоморфологического исследования: эпидермис с одиночными мелкими очагами изъязвлений и собственно кожа с умеренно выраженным отеком, вокруг некоторых сосудов наличие скудной инфильтрации нейтрофилами. На 1-м году жизни у ребенка отмечалось несколько эпизодов немотивированной лихорадки. Пациентке был выставлен диагноз: Ювенильный идиопатический артрит, серонегативный, с системным началом; заподозрен аутовоспалительный синдром.

В феврале 2020 г. в возрасте 1 года 6 мес пациентка госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения обследования и постановки диагноза. При осмотре выявлены эритематозные высыпания на теле, безболезненные, исчезают при надавливании. На нижних конечностях — гиперпигментированные участки на месте разрешающихся экхимозов, развившиеся без предшествующей травматизации на фоне эритематозных элементов.

По данным лабораторных тестов у пациентки отмечается железодефицитная анемия 1-й степени (снижение

гемоглобина — до 100 г/л, ферритин — 13,7 мкг/л, сывороточное железо — 4,2 мкмоль/л), воспалительных изменений не выявлено. По данным иммунофенотипирования лимфоцитов значимых дефицитов популяций лимфоцитов не выявлено. По результатам исследования иммуноглобулинов сыворотки — без значимых отклонений. По результатам антинуклеарных скринингов аутоантител не выявлено. По данным КТ органов грудной клетки диагностированы интерстициальные изменения в виде участков уплотнения по типу «матового стекла» перибронхиально в обоих легких и субплеврально в левом легком.

С целью верификации диагноза пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS), по результатам которого была выявлена мутация в гене *TMEM173* с.505C > TR169W (p.Arg169Trp), в гетерозиготном состоянии затрагивающая консервативный домен димеризации белка STING.

Наличие ряда диагностических признаков: ранний дебют заболевания, васкулитная сыпь, поражение дыхательной системы, отсутствие аутоантител и воспали-

тельных изменений в крови, мутация в гене *TMEM173* с.505C>T — может являться основанием для постановки диагноза «STING-ассоциированный васкулит с дебютом в раннем возрасте».

Пациентке инициирована патогенетическая терапия ингибитором Jak-киназы тофацитинибом (1 мг/кг/сут). Данный препарат блокирует передачу сигнала от Jak-киназ к интерферонстимулирующему гену (*IFG3*), что уменьшает синтез эндогенных интерферонов I типа.

Заключение. Ранний дебют заболевания, а также клиническая картина в виде кожного синдрома, поражения легких могут свидетельствовать в пользу дефекта врожденного звена иммунитета, что требует более глубокого подхода в виде консультаций профильных специалистов — иммунологов, ревматологов, а также проведения дополнительных методов исследования с целью верификации диагноза. Своевременная постановка диагноза, а также раннее начало специфической терапии, отличающейся от принятой терапии васкулитов, могут не только стабилизировать состояние, но и остановить инвалидизацию пациента и значительно улучшить качество жизни.

Клинический случай фатальной семейной бессонницы у пациентки с манифестацией клинических симптомов в 16 лет

Адалимова Н.С.

Научный руководитель: Холин А.А., д.м.н., профессор

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Стенли Прузинер, американский доктор, стал тем человеком, который смог объяснить суть и патогенез прионных заболеваний, за что был удостоен Нобелевской премии в 1997 г. Что мы знаем о прионных заболеваниях на сегодняшний день? У человека прионные заболевания могут наследоваться, могут возникать спорадически, а также быть приобретенными и контактно-группными. Нейродегенеративные заболевания данной группы, имея долгий инкубационный период (годы), после манифестации симптомов быстро прогрессируют, приводя к развитию двигательных нарушений и деменции.

Клинический случай. Пациентка А., 16 лет, перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие в соответствии с возрастной нормой.

Первые жалобы появились в январе 2019 г. — на нарушение сна. Пациентка жаловалась на короткий, поверхностный сон, до 4–5 ч беспокоили кошмары. Также отмечала аменорею с начала января. С февраля 2019 г. отмечалось чувство онемения в конечностях. В начале марта пациентка отмечала боли во всем теле неспецифического характера, а также постоянный субфебрилитет — до 37,5 °С.

С августа 2019 г. отмечаются нарушение походки и координации, навязчивые движения по типу хореоидных, приступы парадоксального навязчивого дыхания с тоническим напряжением мускулатуры, снижение мышечного тонуса, нарушение тазовых функций в виде дневного и ночного энуреза, сохраняется субфебрилитет, повышенная потливость. Отмечались зрительные галлюцинации на фоне общего когнитивного дефицита, сон так и не был нормализован.

МРТ от 09.09.2019 — без патологии, электроэнцефалография от 17.09.2019 — патологии не выявлено, анализ

крови на антитела от 17.09.2019 — отрицательные, электроэнцефалография — без эпилептиформной активности. Обследована на системные заболевания 23.07.2019 — без особенностей. Ликвор — норма. Проведен анализ крови на церулоплазмин и анализ суточной меди в моче от 24.10.2019 — патологии не выявлено.

В анамнезе пациентки есть указание на то, что бабушка пациентки по отцовской линии наблюдалась с диагнозом «рассеянный склероз» в 48 лет, отмечались симптомы двигательных нарушений и деменция, умерла в 50 лет.

Ввиду исключения аутоиммунных, метаболических и большинства возможных причин заболевания пациентке был выставлен диагноз: Наследственно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы неидентифицированное. В декабре 2019 г. пациентку направили на генетическое обследование. Результаты полного экзомного секвенирования: патогенный вариант гена *PRNP*, приводящий к аминокислотной замене p.Asp178Asn. Данный вариант был ассоциирован у множества пациентов с семейной фатальной бессонницей, которая характеризуется нарушением сна, прогрессирующим со временем, галлюцинациями, делирием и дизавтономией, предшествующей моторным и когнитивным нарушениям.

В литературе описано менее 50 семей с верифицированным диагнозом фатальной семейной бессонницы.

Случай данной пациентки уникален также по той причине, что обычный возраст манифестации клинических симптомов — 48–51 год, у нашей же пациентки первые признаки заболевания появились в 16 лет. Эффективное лечение на данном этапе отсутствует. Ведутся исследования, направленные на рассмотрение клинических особенностей прионных заболеваний, молекулярно-генети-

ческих аспектов их патогенеза, принципов современной диагностики.

Заключение. Данный случай демонстрирует важность своевременной диагностики в виде

генетического обследования пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в особенности пациентов с отягощенным анамнезом по данной группе заболеваний.

Клинический случай фокальной эпилепсии у пациента с пороками развития головного мозга

Адалимова Н.С.

Научный руководитель: Холин А.А., д.м.н., профессор

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Одной из частых причин тяжелых форм эпилепсии у детей являются пороки развития головного мозга. В связи с расширением возможностей такой развивающейся области, как хирургия эпилепсии, пациенты с пороками развития нуждаются в своевременном обследовании. Пороки развития, в частности фокальные кортикальные дисплазии, могут быть диагностированы только при нейровизуализационном обследовании, а именно МРТ, а верифицированы только при гистологическом исследовании.

Клинический случай. Пациент Х., ребенок от 2-х родов, 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 3-м триместре. Роды на 37 нед, самостоятельные, воды светлые, закричал сразу. Масса при рождении — 3360 г, длина тела — 53 см.

На нейросонографии сразу после рождения отмечалась выраженная внутренняя гидроцефалия, микротромбы в передних рогах. Отмечались фебрильные судороги. Привит согласно календарю. Перенесенные заболевания — ангина, ОРВИ, ветряная оспа.

Первый эпилептический приступ случился 28.08.2019, утром, во время занятий, описанный как «замирание, затем поворот головы вправо и переход в генерализо-

ванный судорожный припадок». Затем 2 приступа произошли 11.09.2019. После введения в терапию карбамазепина (100 мг) приступов больше не было.

Электроэнцефалография от 11.09.2019 — основной ритм не соответствует возрастной норме. На фоне выраженных диффузных изменений регистрируется медленно-волновая активность тета-диапазона, комплекс острая — медленная волна во фронтальных отделах.

МРТ от 03.10.2019 — МР-картина фокальной корковой дисплазии в лобных долях — с 2 сторон определяется утолщение коры, нарушена архитектоника, извилины и борозды сглажены. Определяется локальное углубление кортикальных борозд с образованием латеральных ямок. Выраженная заместительная гидроцефалия.

Заключение. Таким образом, ранняя нейровизуализация и клиническая диагностика пороков развития головного мозга, сопровождающихся эпилептическими приступами, у детей способствуют своевременному назначению рациональной антиэпилептической терапии и нейрохирургического лечения. Это снижает долю формирования фармакорезистентной эпилепсии, а значит, способствует улучшению качества жизни таких пациентов.

Клинический случай ранней диагностики синдрома Прадера — Вилли

Алиев А.М.

Научный руководитель: Сидорова Ю.А.

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Синдром Прадера — Вилли (СПВ) — это генетическое заболевание из группы наследственных форм ожирения. Хромосомные аномалии при синдроме Прадера — Вилли включают делецию участка 15-й хромосомы (чаще всего) или дисомию (15q11–q12). Частота встречаемости данного синдрома 1 на 10 000–30 000 живых новорожденных.

Заболевание характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом и помимо ожирения включает в себя фенотипические особенности, задержку роста, психомоторного и умственного развития, нарушение дыхания во сне. Другими эндокринными нарушениями, характерными для СПВ, являются гипотиреоз, гипогонадизм, надпочечниковая недостаточность. Считается, что в основе клинических проявлений СПВ лежит гипоталамическая дисфункция.

Особое внимание при данном синдроме заслуживает гиперфагия, характеризующаяся тяжелым и прогрессирующим течением. При СПВ возникают устойчивые обес-

пищи. Без строгого ограничения пищи ожирение при этом синдроме становится морбидным с последующим развитием тяжелых осложнений.

Клинический случай. Девочка, С., 3 года 7 мес, наблюдается с диагнозом «синдром Прадера — Вилли» с рождения.

Девочка родилась на 40-й нед, масса тела — 3010 г, длина — 51 см, при рождении — выраженная мышечная гипотония, аспирация меконияльными водами с развитием дыхательной недостаточности. Учитывая слабое шевеление плода во время беременности, мышечную гипотонию, слабость сосания, стигмы дисэмбриогенеза (долихоцефалия, миндалевидный разрез глаз, опущенные углы), гипоплазию малых половых губ, был заподозрен СПВ, что было подтверждено молекулярно-генетическим методом (отсутствие неметилированного аллеля промоторной области гена *SNRPN*).

В 1 года 2 мес при осмотре отмечалась задержка психомоторного развития (не сидит, не ползает, не гулит),

сохранялась мышечная гипотония. В ходе обследования были выявлены низкие уровни ИФР-1 (29,5 нг/мл), был заподозрен СТГ-дефицит. По данным литературы, секреция гормона роста у детей с СПВ значительно снижена и эквивалентна диагнозу «соматотропная недостаточность». С анаболической и ростостимулирующей целью было рекомендовано лечение рекомбинантным гормоном роста.

Лечение сопровождалось ускорением темпов роста, снижением жировой массы и увеличением мышечной массы без побочных эффектов.

В 2 года 10 мес при обследовании выявлены низкие уровни Т4 св. — 11,07 пмоль/л (11,5–20,4), при нормальных уровнях ТТГ 1,062 мМЕ/л (0,64–5,76). Был установлен диагноз «вторичный гипотиреоз», девочке была назначена заместительная гормональная терапия левотироксином.

В 3 года 6 мес (в настоящее время): рост — 103 см (SDS 1,37), масса тела — 19 кг, SDS IMT — 1,42. На фоне получаемой терапии отмечается улучшение психомоторного развития. Отмечаются признаки гипер-

фагии, в связи с чем родителями проводится работа с психологом.

Заключение. СПВ является самой частой генетической причиной ожирения и представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, требующую особого подхода и специальных знаний. Данный клинический случай демонстрирует важность ранней диагностики с целью улучшения качества жизни пациента. Ранняя диагностика (до 24 мес) и своевременное начало терапии необходимы для предотвращения развития ожирения (самая частая причина инвалидизации пациентов с СПВ). Учитывая отсутствие патогенетического лечения и «явных» биомаркеров, свидетельствующих о тяжести СПВ, прогноз заболевания зависит не только от своевременной диагностики и раннего начала лечения, но также от соблюдения рекомендаций, таких как контроль пищевого поведения. При данном синдроме необходимо динамическое наблюдение за состоянием углеводного, жирового обмена, а также проведение полисомнографии для диагностики и лечения расстройств дыхания во сне, особенно при уже развившемся ожирении.

Вторичный цирроз печени на фоне билиарной атрезии у 3-месячного ребенка

Брызгалина С.Ю., Милёхина М.Ю., Попова А.П., Карпикова К.Б.

Научный руководитель: Ларина Л.Е., к.м.н., доцент

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Билиарная атрезия — редкое заболевание неизвестного происхождения, которое характеризуется облитерацией желчевыводящих путей. Оно проявляется в перинатальном периоде и поражает как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные протоки, приводит к вторичному билиарному циррозу, печеночной недостаточности и в конечном итоге, при отсутствии лечения, к смерти в течение первых 2 лет жизни.

Клинический случай. Девочка, 3 мес 23 дня. Ребенок от 3-й беременности, проходившей на фоне резус-конфликта, 3-х срочных родов, масса тела при рождении — 3350 г, длина — 51 см. APGAR — 8/9 баллов.

В 1,5 мес родители обратили внимание на желтушность склер и кожных покровов у девочки с тенденцией к нарастанию, в связи с чем ребенок прошел обследование и лечение в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Был выявлен синдром цитолиза, холестаза и гиперхолестеринемии. Исключены вирусные гепатиты А, В, С; болезни обмена; синдромальная генетическая патология. Выписана с минимальной положительной динамикой с диагнозом: Криптогенный гепатит умеренной активности с холестазом. Пищевая аллергия, гастроинтестинальная и кожная формы. Дефицит массы тела легкой степени тяжести. Гипогликемия неясного генеза.

20.11.2019 (в 3 мес 17 дней) мать отметила вздутие живота у ребенка, плач, отказ от еды. Стул был однократный, светло-коричневого цвета, состояние ребенка после стула не улучшилось, в связи с чем утром 21.11.2019 родители обратились в ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. При проведении УЗИ брюшной полости был диагностирован асцит, по кислотно-щелочному состоянию — гиперлактатемия. По скорой медицинской помощи ребенок экстренно доставлен в Морозовскую детскую городскую

клиническую больницу (МДГКБ) в отделение реанимации и интенсивной терапии. В 1-е сут на фоне нарастания синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) переведена на ИВЛ, тяжелая гиперлактатемия с момента поступления, гипопроотеинемия, гипокоагуляция, общий билирубин — 255,7 мкмоль/л.

Учитывая проявления асцита и абдоминального компартмент-синдрома, выполнен лапароцентез, начата антибиотикотерапия цефоперазоном/сульбактамом. На 2-е сут выполнена лапароскопическая ревизия брюшной полости, биопсия печени. К терапии добавлен меропенем. В послеоперационном периоде развились синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, желудочно-кишечное и легочное кровотечение. В дальнейшем отмечалось нарастание СПОН, анурия, депрессия сердечной деятельности. Была проведена сердечно-легочная реанимация (СЛР) с успешным исходом. Проводилась посиндромная терапия, заместительная плазматерапия, высокочастотная ИВЛ. На фоне прогрессирования СПОН 26.11.2019 остановка сердечной деятельности. 30 мин СЛР без эффекта. 26.11.2019 в 06:29 констатирована биологическая смерть ребенка. Посмертный диагноз: Атрезия желчных протоков. Цирроз печени, декомпенсированный. Функциональный класс С по Чайлд — Пью.

Заключение. Данный клинический случай наглядно показывает, что при ведении детей с затянувшейся желтухой нельзя занимать выжидательную позицию. Причина желтухи должна быть найдена как можно быстрее и скорригирована. У описанного ребенка имела место атрезия желчных протоков, которая очень быстро привела к циррозу печени и декомпенсации состояния пациентки, в то время как своевременно выполненная портоэнтеростомия могла бы снизить вероятность летального исхода.

Наследственный дефицит фактора свертывания — гипофибриногенемия

Головко Е.Д.

Научный руководитель: Ларина Л.Е., к.м.н., доцент

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Гипофибриногенемия — наследственная коагулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся низким содержанием фибриногена в крови. В основе патологии — мутация гена, кодирующего синтез пептидной части молекулы. Гипофибриногенемия и афибриногенемия (полное отсутствие фибриногена) бывают врожденными и приобретенными. Наследственные формы возникают очень редко, и их особенностью является субклиническое течение заболевания. У большей части пациентов имеется геморрагический компонент (экхимозы, петехии, спонтанные кровотечения, образования гематом при малейшей травме). У некоторых пациентов течение может быть бессимптомным, поэтому данная патология в отсутствие диагностики и принятия соответствующих мер может привести к тяжелым кровотечениям и летальному исходу.

Клинический случай. С 05.02.2020 по 11.02.2020 в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу был госпитализирован мальчик, 5 лет, для планового обследования в связи с изменениями в коагулограмме

перед оперативным лечением по поводу аденоидных вегетаций.

Из анамнеза: ранее не было никаких операций, травм и кровотечений. При сборе анамнеза обнаружено, что у бабушки пациента гипофибриногенемия, которая не сопровождалась кровотечениями в течение жизни. При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Status localis: увеличение миндалин II степени. Со стороны остальных органов и систем патологий не выявлено.

В коагулограмме была обнаружена гипофибриногенемия: фибриноген по Клаусу — 0,3 г/л. Пациент был выписан домой 11.02.2020 с рекомендациями наблюдения педиатра и гематолога и гемостатической терапии криопреципитатом перед оперативным вмешательством и при кровотечениях.

Заключение. Гипофибриногенемия не имеет четко очерченной клинической картины, потому что спонтанные кровотечения возникают нечасто, поэтому исследование коагулограммы перед операцией оказалось важным. Ранняя диагностика данной патологии необходима для предотвращения осложнения оперативного вмешательства.

Фульминантная пурпура у ребенка с менингококковой септициемией

Горбенко Т.М.

Научный руководитель: Ларина Л.Е., к.м.н., доцент

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Менингококковая септицемия — генерализованная форма менингококковой инфекции, проявляющаяся бактериемией с массивной гибелью менингококков (*Neisseria meningitidis*).

Клинический случай. Пациент А., 1 год 5 мес., поступил в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) г. Москвы 12.01.2020.

Из анамнеза: около 20:30 11.01.2020 ребенок внезапно стал резко беспокойным, периоды беспокойства повторялись до 3 раз. Лихорадил вечером 11.01 до 37,8 °С. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в приемное отделение МДГКБ. При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное, беспокоен, двигательно расторможен, периодически отмечается монотонный крик. ЧДД — 35/мин, АД — 95/62 мм рт. ст., ЧСС — 118 уд/мин. Локальный статус: по правой боковой поверхности живота единичные атоничные элементы, выявленные при осмотре в приемном отделении. Наличие другой сыпи вечером 11.01.2020 мать отрицает. От менингококковой инфекции не привит.

Спустя 8 ч повышение температуры тела до 39,5 °С, кожный геморрагический синдром в виде множественных крупных геморрагических высыпаний диаметром до 4–5 см на туловище, конечностях, голове. Рвота съеденной пищей, 3 раза. Выявлены менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц, нижний симптом

Брудзинского сомнительный. Печень — +2–3 см от края реберной дуги. Был поставлен предварительный диагноз: Менингококковая септицемия; ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В гемограмме от 12.01.2020 — тромбоцитопения ($101 \times 10^9/\text{л}$), анемия 1-й степени, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты — $10,6 \times 10^9/\text{л}$ (п/я — 7%, с/я — 62%, лф — 22%, мн — 9%)). В единичных нейтрофилах обнаружены бобовидные структуры, похожие на менингококки. В биохимическом анализе крови от 12.01.2020 — выраженные воспалительные изменения: прокальцитонин — более 10 нг/мл, С-реактивный белок — 0,1 г/л.

В коагулограмме от 12.01.2020: гипокоагуляция по факторам протромбинового комплекса (ПТИ — 32%), фибриноген — 1,45 г/л, АЧТВ — 44,6 с, выраженный дефицит естественных антикоагулянтов (в большей степени протеина С (10%) и незначительный — протеина S (60%)), антитромбин III — 77%. SpO_2 — 97%, ребенок переведен на ИВЛ.

В гемограмме от 13.01.2020 — тромбоцитопения до $35 \times 10^9/\text{л}$, в большей степени за счет синдрома потребления, в биохимическом анализе крови от 14.01.2020 — признаки поражения печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, повышение мочевины, многократное повышение трансаминаз, больше

аспартатаминотрансфераз и лактатдегидрогеназ, высокий С-реактивный белок).

На момент осмотра 15.01.2020 динамика состояния отрицательная, крайняя тяжесть состояния обусловлена явлениями полиорганной недостаточности. Периферические отеки диффузные, вплоть до анасарки. Множественные геморрагические высыпания с некротическими элементами на туловище, конечностях и голове, не нарастают. SpO₂ — 90%, тахикардия — 157 уд/мин на фоне гипертермии. Аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы влажные мелкопузырчатые. Гемодинамика нестабильная, тенденция к артериальной гипертензии. АД: 107/61 мм рт. ст., пульс — 157 уд/мин. На рентгенограмме отмечается отрицательная динамика по сравнению с рентгенограммой от 14.01.2020: нарастание инфильтративных изменений в легких с обеих сторон.

На момент осмотра 16.01.2020 состояние крайне тяжелое, без отрицательной динамики, по данным общего анализа крови сохраняются анемия, тромбоцитопения. Печень — +5 см от края реберной дуги. Проведена бронхоскопия, по результатам которой выявлен фибринозно-гнойный двухсторонний эндобронхит 2-й степени. При компьютерной томографии органов грудной полости выявлены ателектаз верхней доли правого легкого, нижней доли левого легкого, полисегментарные инфильтративные изменения в обоих легких.

При осмотре неврологом выявлена умеренно выраженная ригидность затылочных мышц, мышечный тонус гипотоничный, сухожильные рефлексы оживлены. Нельзя исключить течение полинейропатии критических состояний.

На МРТ головного мозга с контрастированием от 23.01.2020 картина участков цитотоксического отека в белом веществе левой лобной и теменной доли субкортикальных отделов левых височной, затылочной и теменной долей.

На ЭхоКГ от 28.01.2020 сравнительно с исследованием от 14.01.2020 выявлено умеренное увеличение левого желудочка без снижения фракции выброса. В динамике выявлено обратное развитие некрозов кожи, отсутствие отеков. SpO₂ — 100%, дыхание жесткое, хрипы проводные, больше справа. Умеренное диспноэ (дыхание больше плечевым поясом), при санации трахеобронхального дерева — значительное количество белесоватой мокроты. Состояние стабильно тяжелое.

На протяжении всего периода пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациент получал антибактериальную терапию: цефтриаксон 100 мг/кг в/в струйно с 12.01 по 18.01.2020; меропенем 40 мг/кг

в/в капельно каждые 8 ч (с 20.01 по 16.02.2020); линезолид 10 мг/кг в/в капельно каждые 8 ч (с 20.01 по 26.02.2020); полимиксин В 2 мг/кг в/в капельно (с 27.01 по 26.02.2020); антикоагулянты: гепарин натрия 12 ЕД/кг/ч в/в капельно (с 24.01 по 13.02.2020); концентрат протеина С 50 ЕД/кг в/в струйно медленно (14.01.2020); трансфузия свежезамороженной плазмы 15 мл/кг (12.01, 14.01.2020); парацетамол суспензия 10 мг/кг перорально при лихорадке; преднизолон 2 мг/кг в/в струйно (12.01, 24.01, 27.01.2020); фуросемид в/в капельно 1 мг/кг (с 20.02 по 26.02.2020); омепразол 1,5 мг/кг в/в струйно (с 29.01 по 26.02.2020).

Находился в состоянии медикаментозной седации на фоне фентанила 5 мг/кг/ч и рокурония бромид 0,6 мг/кг/ч.

Диагноз основной: Генерализованная менингококковая инфекция. Инфекционно-токсический шок. Осложнение основного: Двусторонняя полисегментарная пневмония. Ателектаз верхней доли правого легкого. Синдром полиорганной недостаточности: Дыхательная недостаточность 3-й степени, сердечно-сосудистая недостаточность. Фульминантная пурпура. Асцит. Полинейропатия критических состояний.

Заключение. По литературным данным, заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции достоверно снижается, однако показатели детской заболеваемости превышают показатели заболеваемости совокупного населения практически в 4 раза, что требует настороженности педиатров по отношению к этому заболеванию.

На данный момент при менингитах менингококковой этиологии у детей летальность 10–15%, а при менингококцемии она возрастает до 60%. Вероятность необратимых последствий у детей, перенесших менингококковый менингит, — 10–20%, которые включают в себя нарушения слуха, зрения, умственного развития, массу неврологических расстройств. Также велика вероятность необходимости ампутации вследствие необратимого некроза конечностей, развивающегося на фоне распространенных геморрагических и некротических высыпаний.

В настоящее время вакцинация от менингококковой инфекции не включена в обязательный перечень Национального календаря прививок, однако риски тяжелого течения у детей, в особенности раннего возраста, крайне высоки, и существует необходимость просвещения родителей в данной сфере, стимуляции вакцинации детей.

Синдром Жакена

Гостюхина А.Д., Сас Д.С., Добронравова Е.Д.

Научный руководитель: Ларина Л.Е., к.м.н., доцент

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Синдром Жакена, или врожденное нарушение гликозилирования Ia типа (CDG-Ia), — наследственное заболевание, обусловленное дефектом биосинтеза гликопротеинов. В результате мутации гена *PMM2* нарушается процесс N-гликозилирования, что приводит к недостаточности или дисфункции большого числа гликопротеинов, таких как тироксинсвязывающий глобулин, гаптоглобин, факторы свертывания, антитромбин, холи-

нэстераза, лизосомные ферменты и мембранные гликопротеины. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, точная частота неизвестна. Все заболевания из этой группы — мультисистемные с вовлечением в патологический процесс печени, почек, костной, эндокринной и кровотворной систем, глаз и перикарда. У многих пациентов в клинической картине доминирует поражение нервной системы. Среди неврологических нару-

шений ведущими симптомами могут быть задержка психомоторного развития, мышечная слабость и гипотония, сухожильная арефлексия, косоглазие, пигментная дегенерация сетчатки, судороги и инсультоподобные эпизоды. У некоторых больных наблюдается врожденный гиперинсулинизм с гиперинсулинемическими гипогликемиями в грудном возрасте. Заболевание также сопровождается различными дисморфическими особенностями, такими как челюстно-лицевой дисморфизм, втянутые соски и подкожно-жировые подушечки на ягодицах. В качестве биохимического маркера группы синдромов CDG используют лишенный углеводов аномальный трансферрин, а для дальнейшего уточнения диагноза используют молекулярно-генетический метод. Методов эффективной терапии синдрома Жакена не разработано.

Клинический случай. В Морозовской детской городской клинической больнице (МДГКБ) наблюдается девочка М., 1 год 1 мес. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у матери (получает гормонозаместительную терапию L-тироксина), 2-х срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3390 г, длина тела — 59 см, APGAR — 8/9 баллов. В возрасте 19 сут жизни поступила в отделение неонатологии в состоянии средней тяжести с признаками дыхательной недостаточности 1-й степени и умеренными явлениями инфекционного токсикоза. Проводилась противовирусная терапия с положительным эффектом. На протяжении всей госпитализации отмечались сниженный аппетит, недостаточная прибавка в массе тела, которые нормализовались после коррекции режима и объема кормлений.

В возрасте 5 мес находилась на лечении в МДГКБ с диагнозом: Острая респираторная вирусная инфекция, острый фарингит. Афтозный стоматит. Контактный перианальный дерматит. По результатам УЗИ выявлена гепатомегалия с изменениями паренхимы печени, увеличение линейных размеров почек с диффузным изменением их паренхимы. В биохимическом анализе крови — повышение КФК, ЛДГ, трансаминаз, особенно АСТ (до 6760 Ед/л), снижение глюкозы до 3,1 ммоль/л и повышение лактата до 4,9 ммоль/л.

Ребенок консультирован генетиком, в результате чего исключены такие диагнозы, как недостаточность α -1-антитрипсина, лизосомные болезни накопления, гликогенозы, аминокислотопатии, митохондриальные гепатопатии, однако выявлен аномальный спектр трансферринов, характерный для нарушения гликозилирования I типа. По результатам секвенирования гена *MPI* патогенных вариантов не обнаружено, нарушение гликозилирования Ib типа исключено.

Девочка находится под наблюдением невролога, офтальмолога, гастроэнтеролога и эндокринолога. По данным электроэнцефалографии убедительных результатов о наличии эпилептиформной активности не получено, эпилептические приступы не зарегистрированы. С октября 2019 г. установлен диагноз гипотиреоз (ТТГ — 15,1 мкМЕ/мл, Т4 свободный — 8,74 мкМЕ/мл), инициирована заместительная терапия L-тироксина 18,75 мг/сут с положительным эффектом. Осмотрена офтальмологом, диагноз: ОУ частичная атрофия зрительного нерва, сходящееся содружественное косоглазие, гипоплазия макулы и диска зрительного нерва; миопия

слабой степени. В ноябре 2019 г. находилась на обследовании в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова.

02.12.2019 получены результаты секвенирования гена *PMM2*, выявлены 2 патогенных варианта в гетерозиготном состоянии. Ребенку поставлен диагноз: Нарушение гликозилирования Ia типа.

В контрольном биохимическом анализе крови от 04.12.2019 выявлено нарастание трансаминаз (АСТ — 892,3 Ед/л, АЛТ — 721,4 Ед/л), ребенок экстренно госпитализирован в МДГКБ с целью обследования и коррекции терапии. При осмотре длина тела — 94 см, масса — 7400 г, выявлены множественные стигмы дизэмбриогенеза (микрогнатия, низкий рост волос, высокое небо, запавшая переносица, клинодактилия), мышечный тонус диффузно снижен, сухожильные рефлексы на руках и ногах снижены, определяется патологический рефлекс Бабинского с 2 сторон. Нервно-психическое развитие замедлено, держит голову, переворачивается со спины на живот, не сидит. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. По данным лабораторных исследований наблюдались повышенные уровни щелочной фосфатазы — до 473 Ед/л (N = 124–341 Ед/л), АЛТ — до 499,60 Ед/л (N = 13–45 Ед/л), АСТ — до 530,50 Ед/л (N = 15–60 Ед/л), гипогликемия — до 2,75 ммоль/л, гипокоагуляция без геморрагического синдрома, гипопроотеинемия. По данным инструментальных методов обследования, в частности УЗИ органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства: линейные размеры печени увеличены, паренхима диффузно изменена, определяется кистозное образование неправильной формы 5×4×4,3 мм на границе III и IV сегмента; увеличение линейных размеров селезенки; увеличение линейных размеров обеих почек, паренхима диффузно изменена, снижена кортико-медуллярная дифференциация, при ЦДК — кровоток обеднен, не прослеживается до капсулы, индекс резистентности сосудов увеличен. Скорость клубочковой фильтрации — 113 мл/мин/1,73 м². Иницирована терапия викасолом 4 мг/сут, эналаприлом 0,625 мг/сут с положительным эффектом. Уровень щелочной фосфатазы снизился до 366 Ед/л, АЛТ — до 179,80 Ед/л, АСТ — до 188,30 Ед/л, однако сохранялись удлиненное АЧТВ, гипогликемия (до 2,01 ммоль/л), гипопроотеинемия. Гиперинсулинизм исключен (иммунореактивный инсулин — 41 пмоль/л при N = 13–161 пмоль/л, проба с голоданием отрицательная). Заключительный диагноз: Нарушение гликозилирования Ia типа, обусловленное мутациями в гене *PMM2*, инфантильная форма. Осложнения основного диагноза: Синдром мышечной дистонии, задержка психомоторного развития. ОУ частичная атрофия зрительного нерва, сходящееся содружественное косоглазие, гипоплазия макулы, диска зрительного нерва. ОУ миопия слабой степени. Поражение печени, синдром цитолита, вторичная коагулопатия. Хроническая болезнь почек, 1-я стадия. Субклинический гипотиреоз. Транзиторная гипогликемия.

Выписана 14.12.2019 с улучшением. Терапию викасолом, эналаприлом рекомендовано продолжить в тех же дозировках. Необходимо соблюдать диету с дневными интервалами не более 4–4,5 ч, с ночным перерывом не более 6 ч. По желанию семьи родителям возможно проведение ДНК-диагностики, так как риск рождения ребенка с аналогичной патологией составляет 25% для каждой последующей беременности.

Пансинусит и тромбоз сосудов головы и шеи как осложнения сахарного диабета 1-го типа у подростка

Добронравова Е.Д., Гостюхина А.Д., Рябова А.П., Сас Д.С., Турыгин С.В.

Научный руководитель: Ларина Л.Е., к.м.н., доцент

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Сахарный диабет 1-го типа — эндокринное заболевание, характеризующееся хроническим деструктивным поражением β -клеток поджелудочной железы. Это приводит к абсолютному дефициту инсулина и повышению уровня глюкозы крови. Хроническая гипергликемия сопровождается развитием осложнений со стороны многих органов и систем.

Тромбозы при сахарном диабете — проявление такого позднего осложнения, как диабетическая микроангиопатия. При данном заболевании отмечается протромботическое состояние свертывающей системы крови, а также повышение экспрессии ингибитора активатора плазминогена и молекул клеточной адгезии, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и также способствует повышенному тромбообразованию.

Кроме того, гипергликемия угнетает гуморальное и клеточное звенья иммунитета, что ведет к повышению восприимчивости больных сахарным диабетом к инфекционным заболеваниям.

Клинический диагноз. Девочка Б., 16 лет. Из анамнеза известно, что диагноз сахарного диабета 1-го типа установлен с возраста 7 лет. Гликированный гемоглобин от 12% и более на протяжении всего заболевания. Ребенок находится на инсулинотерапии препаратами инсулин лизпро и инсулин деглудек.

В апреле 2019 г. у девочки отмечался правосторонний конъюнктивит. Позднее, в июле, — ангиопатия сетчатки с 2 сторон.

В сентябре 2019 г. ребенок перенес ОРВИ, которая сопровождалась головными болями.

01.10.2019 девочку с жалобами на отек правого века и артериальную гипертензию (до 170/100 мм рт. ст.) госпитализировали в областную детскую больницу г. Челябинска, где были обнаружены признаки окклюзии внутренней сонной артерии, признаки ишемии на границе правых лобной и теменной долей, признаки тромбоза правой верхней глазничной вены; признаки воспалительных изменений решетчатых и клиновидных пазух, а также поражение правого глазодвигательного нерва и полный птоз справа. До госпитализации никакой антикоагулянтной терапии девочка не получала, лечилась симптоматически.

21.10.2019 ребенок консультирован в НМИЦ эндокринологии в Москве в связи с декомпенсацией сахарного диабета. В дальнейшем были проведены консультации нейроофтальмологом и нейрохирургом НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко: заподозрена болезнь Вегенера. В связи с быстро прогрессирующим и жизнеугрожающим состоянием 24.10.2019 девочка была госпитализирована в эндокринологическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) с последующим переводом в отделение оториноларингологии. При осмотре отмечался птоз правого века. Состояние тяжелое, обусловленное воспалительным процессом и тромбозом.

По результатам УЗИ почек и надпочечников отмечены эхографические признаки диффузных изменений паренхимы почек.

По результатам КТ-исследования придаточных пазух носа с контрастированием от 24.10.2019 выявлено мягкотканное образование верхних отделов правой глазницы, оттесняющее внутреннюю прямую мышцу глаза, с отеком зрительного нерва. Отмечено наличие патологического содержимого с интракраниальным распространением воспалительного процесса и формированием жидкостного компонента, окруженного капсулой, в области прямой извилины лобной доли справа. Обнаружены признаки кистозно-полипозной трансформации левой верхнечелюстной пазухи, а также признаки тромбоза кавернозного синуса и внутренней сонной артерии.

Учитывая данные КТ-исследования, а также отсутствие положительной динамики со стороны интракраниальных структур, 25.10.2019 проведена двусторонняя эндоскопическая эндоназальная этмоидотомия.

По результатам МРТ головного мозга от 05.11.2019 выявлена МР-картина формирующегося абсцесса правой лобной доли, а также снижение кровотока в правой внутренней сонной артерии.

По данным КТ-исследования от 06.11.2019 отмечено тотальное заполнение патологическим содержимым решетчатых и клиновидных пазух; субтотальное — лобных пазух и незначительное количество содержимого в верхнечелюстных пазухах.

07.11.2019 была проведена биопсия слизистой оболочки носа. Морфологическая картина соответствует гнойному синуситу. Данные результаты биопсии позволяют исключить болезнь Вегенера.

По результатам МРТ головного мозга от 13.11.2019 отмечена МР-картина лакунарного инфаркта в задних отделах правой лобной доли.

По заключению невролога от 15.11.2019 установлен диагноз: Тромбоз кавернозного синуса; артериальный ишемический инсульт вследствие тромбоза внутренней сонной артерии справа, глазной артерии справа. Офтальмоплегия, частичная атрофия зрительного нерва, диабетическая ретинопатия. Перенесенный риносинусит, осложненный множественными абсцессами головного мозга.

При динамическом наблюдении по данным МРТ головного мозга отмечена положительная динамика в виде исчезновения одного абсцесса и уменьшения в размерах другого.

Согласно результатам консультации гематолога проводилась антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином. В дальнейшем ребенок был переведен на дальтепарин натрия с достижением целевой гипокоагуляции (анти-Ха-активность — 0,63 ЕД/мл).

По результатам бактериального посева из очага инфекции выделен MRSE. Рекомендована антибактериальная терапия цефепимом (6 г/сут в/в капельно), ванкомицином (2 г/сут в/в капельно) под контролем уровня креатинина и С-реактивного белка в динамике.

15.11.2019 девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии на продолжении антикоагулянтной терапии дальтепаринном натрия под наблюдением педи-

атра, гематолога, невролога и эндокринолога по месту жительства.

27.01.2020 девочка поступила в МДГКБ для планового лечения. При поступлении предъявляла жалобы на затруднение носового дыхания, насморк и птоз справа.

По результатам осмотра отмечалось ограничение движения глазного яблока справа, но по сравнению с состоянием на ноябрь 2019 г. — с улучшением. Глазная щель справа закрыта полностью. При пальпации верхнемедиального угла правого глаза отмечается инфильтрат. На коже в этой области определяется свищ (под корочкой). На антикоагулянтной терапии достигнута целевая гипокоагуляция. 30.01.2020 было проведено иссечение свища верхнего века справа, а также эндоназальная эндоскопическая ревизия околоносовых пазух. Проведено меди-

каментозное лечение дальтепаринном натрия в объеме 5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки. По окончании терапии анти-Ха-активность плазмы составила 0,68 ЕД/мл.

07.02.2020 девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: домашний режим в течение 7 дней, контрольный осмотр по месту жительства через 7 дней, исключение физической нагрузки на 1 мес. Показано продолжение антикоагулянтной терапии в прежней дозе не менее 3 мес.

Заключение. При сахарном диабете возможно развитие состояния декомпенсации, что может привести к смерти в результате быстро прогрессирующих осложнений. Так, по статистике, тромбозы сосудов головного мозга обуславливают 15% смертей у лиц с сахарным диабетом, хотя проявления микроангиопатии при сахарном диабете 1-го типа на первый план выходят редко.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

Доброток А.В., Русакова В.А.

Научный руководитель: Ларина Л.Е., к.м.н., доцент

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) — это генетически детерминированные заболевания, связанные с дефектами одного или нескольких компонентов системы иммунитета, а именно клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента.

Частота встречаемости ПИД составляет от 1:1000 до 1:5000 000 в зависимости от формы. К настоящему времени известны более 140 молекулярно-генетических дефектов, приводящих к стойким иммунным дисфункциям.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией вследствие потери контроля над лимфоцитарным гомеостазом из-за нарушения апоптоза. В настоящий момент в мировой литературе описано более 500 пациентов с диагнозом АЛПС. 75% случаев приходится на дефект гена FAS-рецептора и FAS-лиганда. Остальные могут быть связаны с дефектами генов CASP10, CASP8, FADD, PRKCD, кодирующих белки сигнальных путей апоптоза.

Клинический случай. Пациент А.И., 2 года, 10.10.2019 впервые поступил в отделение гематологии Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) с жалобами на сыпь, вялость, носовое кровотечение.

Anamnesis vitae: от 3-й беременности (1-я — девочка, здорова; 2-я — девочка, здорова), протекавшей без осложнений. 3-и роды в срок, самостоятельные. Масса при рождении — 3450 г, длина — 54 см, APGAR — 8/9 баллов. На первом году жизни рос и развивался по возрасту.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 2 мес жизни, obstructивный острый бронхит, гнойный отит, буллезный отит, лимфаденопатия с 04.2019, ОРВИ, герпетическая инфекция с 09.2019. Наследственность не отягощена. Аллергия на амоксициллин. Хронические заболевания родители отрицают.

Anamnesis morbi: с 6 мес жалобы на лимфаденопатию, неоднократно находился на стационарном лечении в связи с рецидивирующими инфекционными заболеваниями. В ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского установили повышение содержания дважды негативных Т-лимфоцитов

(NCRab+CD3+CD4—CD8—) до 12,6% (N — до 6%), общий витамин B₁₂ — 10590 пг/мл (N — 180–914 пг/мл), гипергаммаглобулинемия IgA 1590 мг/дл (N — 14,0–92,0 мг/дл), IgG 13620 мг/дл (N — 275–1020 мг/дл).

С 19.09.2019 по 28.09.2019 госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с подозрением на ПИД. Рассматривался диагноз АЛПС, однако мутации в гене FAS не были выявлены. Выписан с рекомендацией проведения панельного секвенирования.

Вечером 09.10.2019 у ребенка появилась петехиальная сыпь на нижних конечностях.

10.10.2019 экзантема распространилась на туловище, шею и лицо. Отмечены единичные мелкие экхимозы на бедрах и голени. Появились кровотечения из носа и кровоточивость десен, которые купировались самостоятельно. В этот же день госпитализирован в МДГКБ. При объективном обследовании выявлена лимфаденопатия поднижнечелюстной, переднешейной, заднешейной, подмышечной групп. Лимфоузлы размером до 1 см. В области шеи болезненные при пальпации. На слизистой полости рта геморрагии. Печень увеличена, нижний край гладкий. По данным УЗИ органов брюшной полости от 11.10.2019: эхографические признаки гепатоспленомегалии, мезентериальной лимфаденопатии.

Лабораторные исследования указывают на постгеморрагическую анемию 1-й степени: эритроциты — $3,58 \times 10^{12}/л$, HGB — 92 г/л, RDW 18,1%, анизоцитоз +, микроциты ++, гипохромия +++, относительное количество Rt — 5,21%. Прямая и непрямая пробы Кумбса отрицательные. В миелограмме увеличение клеток эритроидного ростка и снижение лейкоэритробластического отношения. В клиническом анализе крови: тромбоцитопения $1-6 \times 10^9/л$, лимфоцитарный лейкоцитоз и нейтропения. В биохимическом анализе крови: гипериммуноглобулинемия (IgG — 1145 мг/дл, IgA — 134,1 мг/дл), цианокобаламин — более 1500 пг/мл. IgG к *Herpes simplex virus 1*, антитела к Epstein — Barr virus EA, IgG к *Chlamidia pneumonia* сомнительные.

Проведена гемостатическая терапия: этамзилат 250 мг/сут. На фоне терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), а именно иммуноглобулин человека нормальный 2 г/кг/курс, клинико-гематологического эффек-

та не отмечено. По результатам миелограммы данных за дебют гемобластоза не получено, начата пероральная терапия преднизолоном 3 мг/кг/сут. На 20-й день терапии достигнута клинко-гематологическая ремиссия. Ребенок выписан 02.11.2019 в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано продолжить прием преднизолона до 30.11.2019 под контролем гематолога по месту жительства.

24.01.2020 повторное поступление МДГКБ. Экстренная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с тяжелой аутоиммунной гемолитической анемией (эритроциты — $1,58 \times 10^{12}/л$, HGB — 49 г/л, прямая и непрямая пробы Кумбса положительные, гипербилирубинемия за счет прямой и непрямой фракций, повышение активности лактатдегидрогеназы и концентрации ферритина, в миелограмме увеличение клеток эритроидного ростка и снижение лейкоэритробластического отношения).

Жалобы на субфебрилитет, кашель в течение 2 нед, иктеричность кожных покровов, потемнение мочи. По данным УЗИ органов брюшной полости от 27.01.2020: эхографические признаки гепатоспленомегалии, деформации желчного пузыря, портальной лимфаденопатии. В клиническом анализе крови: тромбоцитоз, лимфоцитарный лейкоцитоз, нейтропения. В биохимическом анализе крови: гипериммуноглобулинемия (IgG — 1859 мг/дл, IgA — 163,2 мг/дл), цианокобаламин — более 2000 пг/мл, IgG к *Herpes simplex virus 1*, антитела к Epstein — Barr virus EA, IgG к *Chlamidia pneumoniae* отрицательные.

За время наблюдения на фоне лечения ВВИГ (иммуноглобулин человека нормальный 1 г/кг/курс — 2 курса), пульс-терапии дексаметазоном 0,5 мг/кг и метилпреднизолоном 10 мг/кг 2 р/д в течение 4 дней с последующей терапией преднизолоном 2 мг/кг/сут, гемотрансфузий эритроцитарной взвесью 25.01, 01.02 и 05.02.2020 состояние улучшилось. При выписке HGB — 128 г/л, явления гемолиза купированы (кожные покровы светло-розовые, моча светлая). Выписан 15.02.2019 в удов-

летворительном состоянии. Рекомендовано продолжить прием преднизолона до 03.04.2020.

Заключение. Состояние пациента соответствует критериям диагностики АЛПС:

- персистирующее увеличение периферических лимфатических узлов в 3 и более группах и/или гепатоспленомегалия (с 6 мес жалобы на лимфаденопатию поднижнечелюстной, переднешейной, заднешейной, подмышечной групп, гепатоспленомегалия);
- аутоиммунные гемоцитопении и/или другие аутоиммунные нарушения (24.01.2020 госпитализация в связи с тяжелой аутоиммунной гемолитической анемией);
- повышение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови (с 11.10.2019 гипериммуноглобулинемия IgG и IgA);
- содержание (более 6%) двойных негативных Т-лимфоцитов в периферической крови (ДНТ — до 12,6%);
- повышение уровня цианокобаламина в крови (с 11.10.2019 более 1500 пг/мл).

Отсутствие дефектов в гене *FAS* не исключает наличие мутации в других причинно-значимых генах, подтверждающих АЛПС. Рекомендовано проведение панельного секвенирования.

АЛПС требует как можно более ранней диагностики, начала лечения и профилактики, а также повышенной настороженности врача к прогрессированию и утяжелению заболевания. Необходимы наблюдения педиатра, гематолога, иммунолога с обязательным исследованием гемограммы и реакции Кумбса. Следует соблюдать охранительный режим (избегать травм, переохлаждений, инсоляции, ОРВИ), уделять особое внимание профилактике рецидивов гемолиза при возникновении инфекционных осложнений.

Исключается прием препаратов, блокирующих функции тромбоцитов (препараты салициловой кислоты, пирозолидоновых производных, гепарина, пентоксифиллина).

Вакцинация проводится в период длительной ремиссии.

Ранняя диагностика диастематомии в сочетании с множественными пороками развития у новорожденного ребенка

Егорская А.Т., Кривдина Н.В., Егорская Л.Е., Цыганова Ю.А.

Научный руководитель: Шуткова А.Ю., к.м.н.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

ГБУЗ НО ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1», Нижний Новгород, Российская Федерация

Актуальность. Диастематомия (ДМ) — тяжелый врожденный порок развития (ВПР) спинного мозга (СМ), характеризующийся его удвоением и мозаичными двигательными, чувствительными, трофическими и тазовыми нарушениями в сочетании с аномалиями и пороками развития позвоночника, нижних конечностей, кожи и внутренних органов; своевременно не диагностируется из-за слабой клинической выраженности на 1-м году жизни.

Клинический случай. В январе 2020 г. в Детской городской клинической больнице № 1 г. Нижнего Новгорода обследована новорожденная девочка С. (4 дня).

Проведена оценка соматического, неврологического статусов по стандартным методикам, результатов клинико-лабораторных и инструментальных обследований:

ультразвукового исследования брюшной полости (УЗИ ОБП), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) позвоночника.

Ребенок от 3-й беременности на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, повторных вирусных инфекций в 1, 2, 3-м триместрах, гестационного сахарного диабета, анемии, отеков, многоводия. Роды в срок путем экстренного кесарева сечения (косое положение плода). Масса тела при рождении — 3280 г, длина — 52 см, оценка по шкале APGAR — 6/8 баллов. Спонтанное дыхание с 4-й мин жизни после санации верхних дыхательных путей, тактильной стимуляции, дачи O_2 через маску, со 2-х сут желтуха. При осмотре: состояние средней степени тяжести, иктеричность кожных покровов, на коже спины в области грудного отдела сосудистое

пятно, наклон головы влево, уплощение лица в области нижней челюсти слева, укорочение левой ноги на 5 мм, гипотрофия левой голени, бедра, варусная деформация и укорочение левой стопы на 1 см, ограничение разведения бедер до 80 градусов. Мышечный тонус переменный. Рефлексы новорожденных снижены. ЧДД — 40/мин, ЧСС — 110/мин. Нейросонография: гипоксически-ишемические изменения головного мозга. УЗИ ОБП выявило *spina bifida* в грудном отделе, подковообразную почку. МРТ позвоночника: аномалии развития нотохорды и спинного дизрафизма — ДМ 2-го типа, фиксированный СМ, субдуральная ликворная подушка в грудном отделе позвоночника, аномалии развития тел позвонков и *spina bifida* нижнегрудного отдела позвоночника. КТ позвоночника: нарушение сегментации Th7–Th12, частичная сакрализация L5 слева и его частичная конкресценция с S1 слева, *spina bifida posterior* Th7–Th12, L5–S4. Таким образом, выставлен заключительный диагноз: Неонатальная желтуха; множественные ВПР СМ,

костно-мышечной системы и внутренних органов: ДМ 2-го типа, фиксированный СМ, аномалии количества и дифференцировки позвонков, укорочение левой нижней конечности, варусная деформация левой стопы; подковообразная почка. Консервативное лечение неонатальной желтухи с положительной динамикой. Ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой (11 койко-дней) под наблюдение педиатра, невролога, ортопеда, нейрохирурга, нефролога; показана консультация генетика.

Заключение. При наличии дизрафических признаков у новорожденного показана оценка неврологического статуса, проведение УЗИ, КТ, МРТ для выявления ДМ и сочетанных с ней скрытых ПР позвоночника и внутренних органов. Ранняя диагностика ДМ позволяет врачам разных специальностей (нейрохирург, невролог, ортопед, нефролог) выбрать тактику и сроки лечения для предотвращения развития неврологического дефицита и инвалидизации, ухудшающих качество жизни.

Клинический случай пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардии у ребенка с множественной сопутствующей патологией

Заваркина А.А.

Научные руководители: Тетерина Л.В. врач-кардиолог; Варламова Т.В. к.м.н., доц.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Российская Федерация
ГБУЗ РК «Городская детская поликлиника №2», Петрозаводск, Российская Федерация
ГБУЗ РК «Детская республиканская больница», Петрозаводск, Российская Федерация

Актуальность. Аритмии детского возраста остаются актуальной проблемой здравоохранения, так как, несмотря на значительный прогресс в лечении данных пациентов, остаются одной из основных причин развития сердечной недостаточности и внезапной детской смерти.

Клинический случай. Пациентка А., 15 лет, наблюдается у детского кардиолога Городской детской поликлиники №2 (ГДП №2) г. Петрозаводска по основному диагнозу: Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Состояние после операции электрофизиологического исследования, точечная радиочастотная абляция правого перешейка, точечная радиочастотная абляция очагов эктопических предсердных тахикардий правого предсердия от 07.04.2017. Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность IIA. Сопутствующий: Состояние после оперативной коррекции врожденного порока сердца: ушивание дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) — атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 2-й степени, Мобит 2, в условиях искусственного кровообращения (ИК) от 06.07.2009, реимплантация 10.06.2019. Состояние после операции пластики аорто-правожелудочковой фистулы синтетической заплатой от 19.04.2016. Синдром дисплазии соединительной ткани. Вегетососудистая дистония пубертатного периода. Синдром внутричерепной гипертензии, компенсация. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Левосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника 1-й степени *Spina bifida posterior* S1. Болезнь Келлера 1. Нарушение аккомодации. Миопия слабой степени OU. Вторичный хронический пиелонефрит, вне обострения. Почечная недостаточность 0-й степени. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 3-й степени, вне обострения.

По данным анамнеза, первые признаки основного заболевания проявились в возрасте 3 мес (2006 г.), в виде синкопального состояния, сопровождались цианозом губ, носогубного треугольника, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация ЭКГ не проводились. Сонографически выявлен перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП).

В 3 года (2009 г.) при обследовании выявлены нарушения ритма: предсердная тахикардия, АВ-блокада 2-й степени.

В 2009 г. в Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева) проведено оперативное лечение: ушивание ДМЖП, имплантация двухкамерного ЭКС. Послеоперационный период осложнен: пневмония. Результат проведенного лечения: работа ЭКС эффективна, резидуальный ДМЖП без перегрузок сердца и легочной гипертензии.

В начале 2016 г. обследована в Детской городской больнице №1 г. Санкт-Петербурга, выявлено наличие гемодинамически значимой аорто-правожелудочковой фистулы, рекомендовано оперативное лечение в Федеральном центре высоких медицинских технологий (ФЦВМТ) г. Калининград.

19.04.2016 проведено оперативное вмешательство: пластика аорто-правожелудочковой фистулы синтетической заплатой в условиях искусственного кровообращения. Послеоперационный период осложнен: обильное отделяемое по дренажам, взята в операционную, проведена ревизия средостения. В правой плевральной полости обнаружен старый временный электрод, удален, дренажи промыты. В послеоперационном периоде отмечались нарушения ритма: трепетание предсердий в течение нескольких минут, без субъективных жалоб, купировались

самостоятельно, неоднократно носовые кровотечения. Спустя неделю проведено тестирование ЭКС: кратковременный эпизод трепетания предсердий, включена частотно-адаптивная стимуляция. Проведена коагуляция сосудов в зоне Киссельбаха с 2 сторон. 28.04.2016 в стабильном состоянии выписана из стационара.

19.05.2016 поступила в кардиоревматологическое отделение Детской республиканской больницы (КРО ДРБ) г. Петрозаводска с жалобами на острую боль в грудной клетке слева (проснулась от боли), госпитализирована. По результатам СКТ выявлены поствоспалительные изменения органов грудной полости: плевродиафрагмальные, плевро-перикардиальные спайки с обеих сторон. ЭКГ — ритм ЭКС с постоянной стимуляцией предсердий. Проводилась консервативная терапия с положительной динамикой, болевой синдром купирован. Эхо-КС — полости сердца не расширены, дополнительных образований на электродах нет, сократительная функция удовлетворительная. Выписана на диспансерное наблюдение (ДН) кардиолога.

В январе 2017 г. планово консультирована в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

В феврале 2017 г. родители обратились в ДРБ с жалобами на ухудшение состояния ребенка — головокружение, учащенное сердцебиение, амбулаторно по результатам холтеровского мониторирования (ХМ) выявлены эпизоды пароксизмальной желудочковой тахикардии, от госпитализации родители отказались, амбулаторно повторно выполнено 4-суточное ХМ: ритм кардиостимулятора, синусовый ритм, ЧСС — от 70 до 264/мин, выявлены пароксизмы круговой желудочковой тахикардии стимулятора — 17, ЧСС — от 181 до 261/мин, пароксизмы наджелудочковой тахикардии — 12, ЧСС — от 190 до 261/мин.

Направлена на госпитализацию в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с основным диагнозом: Пароксизмальная форма трепетания предсердий. Пароксизмальная желудочковая тахикардия, неэффективность работы ЭКС.

07.04.2017 в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева проведено электрофизиологическое исследование, точечная радиочастотная абляция правого перешейка, точечная радиочастотная абляция очагов эктопических предсердных тахикардий правого предсердия. Выписана под диспансерное наблюдение по месту жительства.

В дальнейшем неоднократно поступала в КРО ДРБ для контрольного обследования и оценки работы ЭКС.

Состоит на диспансерном учете у педиатра, детского кардиолога, невролога, ортопеда, нефролога, гастроэнтеролога, офтальмолога ГДП №2.

16.03.2018 госпитализирована в НМИЦ им. В.А. Алмазова для решения о замене ЭКС. Проведено обследование, минимальный расчетный срок службы ЭКС составляет 6 мес, в сентябре рекомендована повторная консультация.

По результатам дальнейших наблюдений и консультаций 10.06.2019 в НМИЦ им. В.А. Алмазова была проведена замена ЭКС.

14.01.2020 на приеме детского кардиолога ГДП №2 состояние удовлетворительное, стабильное без медикаментозной терапии. На ЭКГ от 28.08.2019 — ритм синусовый, самостоятельный, ЧСС — 77/мин, PQ — 0,18. ЭКГ от 06.03.2020 — ритм синусовый, самостоятельный, ЧСС — 74/мин.

Заключение. Благодаря своевременной диагностике, преемственности работы республиканских медицинских учреждений и центральных баз к настоящему моменту состояние ребенка удалось стабилизировать.

Клинический случай тяжелого течения некомпактного миокарда левого желудочка у ребенка 1 года

Карпикова К.Б., Милёхина М.Ю., Брызгалина С.Ю., Попова А.П.

Научные руководители: Котлукова Н.П., д.м.н., профессор; Ларина Л.Е., к.м.н., доцент; Максимьяк Л.А., к.м.н., ассистент

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — первичная, генетически гетерогенная кардиомиопатия, являющаяся следствием нарушения развития сердечной мышцы на этапе эмбриогенеза. Характеризуется наличием незрелого (губчатого) миокарда с располагающимся под ним компактным слоем, повышенной трабекулярностью миокарда и наличием глубоких межтрабекулярных пространств (лакун). Заболевание может иметь дилатационный или гипертрофический фенотип, проявляться симптомами сердечной недостаточности (СН), аритмиями и эпизодами тромбоэмболий. В трети случаев возможно бессимптомное течение кардиомиопатии. Далее представлен клинический случай тяжелого генетически обусловленного НМЛЖ у ребенка 1 года.

Клинический случай. Мальчик И., 1 год 1 мес. Из анамнеза известно, что ребенок от матери 35 лет, от 1-й беременности, во время которой диагностирован гипотиреоз (получала терапию L-тироксин). При плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода на 32–33-й нед гестации выявлены увеличение размеров сердца и нарушение сердечного ритма у ребенка.

Проводилась дифференциальная диагностика между врожденным пороком сердца (коарктация аорты) и кардитом. По результатам повторного УЗИ на 34–35-й нед подтверждены дилатация обоих желудочков сердца с резким снижением их сократительной способности, признаки некомпактного миокарда. В связи с высоким риском гибели плода на 35–36-й нед гестации проведено экстренное кесарево сечение. Масса тела при рождении — 2400 г, длина — 47 см, оценка по APGAR — 5/6 баллов.

На 6-е сут жизни ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, где верифицирован диагноз некомпактного миокарда обоих желудочков (соотношение некомпактного слоя к компактному 2:1) с дилатационным фенотипом. Отмечалось снижение сократительной способности сердца (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — 50%), признаки нарушения диастолической функции ЛЖ по 1-му типу, относительная недостаточность митрального клапана тяжелой степени и трехстворчатого клапана умеренной степени, резидуальная легочная гипертензия. Клинически отмечались симптомы недоста-

точности кровообращения (НК) IIA–Б степени. Учитывая ранний дебют заболевания, исключались врожденные пороки сердца (в том числе синдром Бланта — Уайта — Гарланда), миокардит. Был уточнен семейный анамнез: установлено, что у сестры матери имеется подозрение на наличие кардиомиопатии (не обследована), а дедушка ребенка по материнской линии умер в возрасте 40 лет от инфаркта миокарда. Это позволило заподозрить генетический характер заболевания у ребенка. Подбиралось лечение с применением инотропных препаратов (допамин, а затем дигоксин в поддерживающей дозе), каптоприла, диуретиков с целью гемодинамической разгрузки (спиронолактон, фуросемид), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота). Мальчик был выписан с рекомендациями продолжения назначенной терапии. Затем ребенок еще дважды планово госпитализировался для динамического наблюдения и коррекции терапии с учетом прибавки массы. Однако, несмотря на проводимое активное лечение, отмечалось дальнейшее снижение ФВЛЖ до 28%. На фоне гиперволемии в малом круге кровообращения у ребенка развивались неоднократные пневмонии, также служившие поводом для госпитализации в стационар. Подтвержден генетический характер заболевания — выявлена мутация в гене *MYH7*, приводящая к патологии тяжелых цепей β -миозина.

В возрасте 7 мес жизни ребенок находился в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Проведено повторное генетическое исследование, подтвердившее предыдущие результаты. Выявлено также носительство генов тромбофилии (гетерозигота *ITGB3* (интегрин бета-3), *SERPINE1* (*PLANH1*) (ингибитор активатора плазминогена), гомозигота *MTRR* (метионин-синтаза-редуктаза). По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) — признаки НМЛЖ с увеличением левых отделов сердца, аневризматическое выпячивание в апикальном сегменте ЛЖ, ФВЛЖ — 20%, относительная недостаточность митрального клапана — до 3-й степени. Проведена коррекция терапии: для профилактики ремоделирования миокарда и с целью нейрогуморальной разгрузки продолжена терапия каптоприлом, а также назначен β -блокатор (карведилол). Дигоксин был постепенно отменен, диуретическая терапия продолжена в прежнем объеме. Клинически удалось достичь уменьшения проявлений НК, по ЭхоКГ — ФВЛЖ увеличилась до 37%.

Настоящая госпитализация в отделение экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии

Морозовской детской городской клинической больницы состоялась в декабре 2019 г. с жалобами на одышку, отеки. При осмотре обращали на себя внимание отечный синдром (отеки в параорбитальных областях, пастозность голеней), одышка с частотой дыхания до 60/мин, имело место расширение границ относительной сердечной тупости влево (до средней подмышечной линии), глухость тонов сердца, увеличение размеров печени до +4 см по правой среднеключичной линии. На рентгенограмме органов грудной клетки имело место усиление легочного рисунка за счет венозного компонента, значительное расширение тени сердца, кардиоторакальный индекс (КТИ) — 70%. По ЭхоКГ: НМЛЖ (отношение некомпактного слоя к компактному 2,5:1) с дилатационным фенотипом (эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, расширение полостей ЛЖ и левого предсердия), выраженная диффузная гипокинезия ЛЖ, глобальная сократимость ЛЖ снижена (ФВЛЖ — 28–30% по Тейхольцу, 35% — по Симпсону), относительная недостаточность митрального клапана тяжелой степени и трикуспидального клапана умеренной степени, расчетное давление в правом желудочке (ПЖ) — 50–52 мм рт. ст. (норма — 25 мм рт. ст.), расширение легочной артерии. В стационаре была усилена диуретическая терапия, на фоне чего удалось добиться положительного клинического эффекта в виде купирования отечного синдрома, сокращения размеров печени. В стабильном состоянии ребенок был выписан с рекомендациями продолжения назначенного лечения и наблюдения в динамике.

Закключение. Настоящим описанием хотелось продемонстрировать вариант тяжелого течения первичной кардиомиопатии — НМЛЖ. Заболевание обусловлено патологией тяжелых цепей β -миозина на фоне мутации в гене *MYH7*, что привело к развитию выраженной дилатации полостей сердца и систолической дисфункции уже во внутриутробном периоде. Ребенок требует регулярного наблюдения и коррекции терапии в условиях крупных многопрофильных стационаров, отмечается недостаточная эффективность базисного кардиологического лечения, сохраняется тяжелый прогноз. Выявление кардиомиопатии с ранним дебютом является показанием для генетического обследования с последующим консультированием ребенка и родственников относительно вопросов планирования семьи.

Синдром Иценко — Кушинга

Марьяна О.И.

Научный руководитель: Лопатникова Е.Н., к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Актуальность. Синдром Иценко — Кушинга — комплекс клинических симптомов, возникающих вследствие избытка глюкокортикоидов. По данным американских исследователей, синдром Кушинга чаще всего вызывается экзогенным поступлением глюкокортикоидов. Эндогенная причина встречается редко и в 90% случаев развивается в 25–40 лет. Ежегодная заболеваемость эндогенным синдромом Кушинга составляет 13 случаев на 1 000 000 человек. Из этого числа 70% случаев вызваны АКТГ-продуцирующей опухолью гипофиза (кортикотропинома, болезнь Иценко — Кушинга), 15% случаев — АКТГ-продуцирующей опухолью иной локализации и 15% случаев — опухолью надпочечника. Заболеваемость

среди детей составляет 0,2 случая на 1 000 000 человек в год.

Клинический случай. Пациентка М., 14 лет, поступила в эндокринологическое отделение Областной детской клинической больницы г. Ярославля с жалобами на увеличение веса, задержку роста и полового развития, частые головные боли, повышенное артериальное давление, периодические боли в области спины.

Anamnesis morbi: С раннего возраста отмечается гипертрихоз конечностей, спины. Впервые обследована эндокринологом по месту жительства в возрасте 12 лет в связи с выраженным гипертрихозом; на момент осмотра эндокринной патологии не выявлено. С 12 лет у ребен-

ка отмечается отставание в росте, появление выраженных головных болей, прогрессивный набор массы тела, повышение артериального давления. Обследована неврологом в условиях стационара, установлен диагноз: вегетососудистая дистония, мигренеподобный синдром по гипертоническому типу, получала симптоматическую терапию.

В марте 2019 г. — компрессионный перелом позвоночника (Th4, Th7), возникший при падении с высоты собственного роста. В июле 2019 г. обследована в эндокринологическом отделении по месту жительства. В гормональном профиле отмечались повышение уровня кортизола (723 нмоль/л), нарушения ритма секреции кортизола (20,00–747,3 нмоль/л), по результатам перорального глюкозотолерантного теста выявлено нарушение толерантности к глюкозе (5,9–10,6–12,2–9,6), по данным офтальмологического осмотра — ангиопатия по гипертоническому типу, установлен диагноз: Болезнь Иценко — Кушинга (?), стероидный диабет, симптоматическая артериальная гипертензия. Специфического лечения не получала. По представленным выпискам по месту жительства уровень АКТГ не исследован, МРТ головного мозга не проводилась. В ноябре 2019 г. при обследовании рост составлял 140 см (SDS –3,35), отмечалось перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, климактерический горбик, выраженный матронизм, задержка полового развития,

умеренная артериальная гипертензия. По данным рентгенденситометрии выявлено значительное снижение костной плотности (z-score — 4,8), отмечалась задержка костного возраста (костный возраст составлял 11,5 лет при паспортном возрасте 14 лет). По данным МСКТ органов брюшной полости выявлено объемное образование левого надпочечника (клинически кортико-стерома). На основании выраженной задержки роста, клинической картины гиперкортизолизма, данных гормонального профиля (повышение уровня кортизола в утреннее (699 нмоль/л) и вечернее (515 нмоль/л) время, снижение уровня АКТГ (1 пг/мл), данных УЗИ, МСКТ надпочечников (аденома левого надпочечника) установлен диагноз «синдром Иценко — Кушинга» и рекомендовано проведение оперативного лечения.

В декабре 2019 г. проведена левосторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Гистологически опухоль соответствовала аденоме с высокой функциональной активностью. В послеоперационном периоде получала терапию препаратами глюкокортикоидов с постоянным снижением дозы.

Заключение. Вследствие большой разнонаправленной группы симптомов и редкой встречаемости данной патологии у детей возникают трудности в диагностике и постановке правильного диагноза, что влечет за собой ухудшение состояния пациента, развитие осложнений и уменьшение шансов на выздоровление.

Клинический пример: синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции

Мещанинова Н.В., Бондаренко Д.А., Матиева Д.В.

Научные руководители: Анущенко А.О.; Шилова М.М., к.м.н., доцент

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Глюкозо-галактозная мальабсорбция — редкое обменное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся нарушением всасывания глюкозы и галактозы в тонком кишечнике и, как следствие, тяжелым течением с первых дней жизни с осмотической диареей и гипогидратацией. Нарушение всасывания глюкозы и галактозы обусловлено дефектом натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа, который обеспечивает активный транспорт глюкозы и структурно сходной с ней галактозы из просвета тонкой кишки в энтероциты. Кроме того, натрий-глюкозный котранспортер-1 способствует реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек. Трудность диагностики обусловлена редкой встречаемостью данной патологии и большим количеством заболеваний, протекающих с синдромом мальабсорбции.

Клинический случай. Ребенок Х., 5 лет 11 мес, от близкородственного брака (мать и отец — двоюродные брат и сестра). Из анамнеза известно, что у ребенка на грудном вскармливании с рождения после каждого кормления жидкий, водянистый, периодически жирный стул. В связи с чем в возрасте 1 мес последовательно переведен на безлактозные смеси, среднецепочечные триглицериды, соевую смесь. Постоянно получал ферментотерапию, антибактериальную терапию. С 8 мес переведен на парентеральное питание, энтерально получал безмолочную смесь, за счет чего отмечалось незначительное клиническое улучшение.

В 11 мес впервые поступил в гастроэнтерологическое отделение. При осмотре состояние тяжелое, жалобы на отсутствие прибавки в массе, частый жидкий непереваренный стул до 10 раз, раздражительность, капризность, беспокойство после еды, выраженное вздутие живота. Лихорадка, интоксикация, выраженность кишечного синдрома и белково-энергетическая недостаточность. На фоне проведенной инфузионной терапии появились изменения: ребенок прибавлял в массе, купировалась воспалительная активность, но выраженность кишечного синдрома и функциональные расстройства сохранялись. В ходе комплексного обследования были исключены целиакия, муковисцидоз, анэндокриноз кишечника, аминоацидопатии. Учитывая гистологическое заключение, высокие титры аутоантител, наличие аллергического компонента, полностью исключить аутоиммунное поражение кишечника не представлялось возможным, в связи с чем ребенку назначены глюкокортикостероиды из расчета 1 мг/кг внутривенно с переходом на пероральный прием — с умеренной положительной динамикой.

На основании данных осмотра, отсутствия выраженной положительной динамики на фоне проводимой терапии, органической патологии и гистологических изменений, наличия нефрокальциноза, а также консультаций диетолога, генетика, нефролога нельзя исключить течение глюкозо-галактозной недостаточности. Из рациона исключили продукты, содержащие глюкозу, сахарозу,

галактозу и лактозу. На 4-е сут от начала диеты отмечалась выраженная положительная динамика: частота стула сократилась до 5 раз, а через неделю — до 1–2 раз. Стул оформленный, вздутие и газообразование купировались. Учитывая положительную динамику, улучшение общего состояния, нормализацию эмоционального фона, купирование кишечного синдрома, объемы парентерального питания постепенно уменьшены до полной отмены, на фоне чего общее состояние ребенка оставалось стабильным, в массе постепенно прибавлял, кишечный синдром отсутствовал. Затем начато снижение дозы глюкокортикостероидов до полной отмены. С 11 мес на фоне подобранной диеты сохранял клинико-лабораторную ремиссию.

Настоящая госпитализация в нефрологическое отделение НМИЦ здоровья детей в возрасте 5 лет 11 мес в связи с гиперкальциемией. С целью замедления прогрессирования нефрокальциноза назначена терапия — цитратная смесь. Переведен в гастроэнтерологическое отделение. При осмотре: масса — 21,3 кг, рост — 116,3 см (SDS +0,5). Физическое развитие среднее, гармоничное. ИМТ — 15,75, SDS ИМТ +0,2. Живот выступающий, при

пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул оформленный и кашеобразный, 1–3 раза в день, без патологических примесей. Проведен глюкозотолерантный тест, результат которого соответствует плоской сахарной кривой, что не исключает мальабсорбцию глюкозы. В результате молекулярно-генетического исследования в экзоне 15-го гена *SLC5A1* выявлен нуклеотидный вариант *c.1916del (chr22:32506121del; NM_000343.3)* в гомозиготном состоянии. Нуклеотидный вариант описан в Международной базе данных HGMD professional у пациентов с глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *SLC5A1* описаны у пациентов с глюкозо-галактозной мальабсорбцией (OMIM #606824), наследуемой по аутосомно-рецессивному типу.

Заключение. Сочетание синдрома мальабсорбции глюкозы, галактозы, сахарозы и лактозы, нефрокальциноза и положительной динамики на фоне элиминационной диеты позволило сузить диагностический поиск и своевременно поставить диагноз, впоследствии подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием. Прогноз благоприятный.

Всегда ли фармакорезистентная эпилепсия просто эпилепсия?

Никитская А.С., Митрофанова В.Д., Верещак Д.П.
Научный руководитель: Соболев В.Б.

ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Синдром Хаберленда — крайне редкий нейрокожный синдром из группы факоматозов. Впервые данный синдром был описан в 1970 г. Хаберлендом и Перу, и на данный момент в профессиональной литературе представлено порядка 60 случаев, среди которых только у половины были эпилептические приступы. Основными клиническими критериями этого синдрома являются: 1) односторонние липоматозные кожные новообразования; 2) алопеция; 3) ипсилатеральные офтальмологические и неврологические пороки развития; 4) другие висцеральные пороки в виде коарктации аорты, опухолей челюсти, костных кист.

Клинический случай. В клинику г. Москвы для обследования в связи с наличием фармакорезистентных эпилептических приступов поступил пациент 5 лет (11.07.2012 г.р.). Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в I триместре. С рождения наблюдается кардиологом с диагнозом «коарктация аорты». Среди висцеральных аномалий развития диагностированы: 1) аномалия развития почек — тазовые почки; 2) опухоль нижней челюсти. Очаговые длительные эпилептические приступы в виде стереотипных моторных тонических движений появились в возрасте 3 мес. Попытка подбора терапии эпилепсии в течение нескольких лет безуспешна. Были использованы этосуксимид, руфинамид, клобазам, вальпроовая кислота, карбамазепин и окскарбазепин, топирамат в стандартных для возраста ребенка дозировках. На момент обследования получал левитирацетам 1000 мг/сут. В ходе лечения эпилепсии было обращено внимание на кожные образования, был заподозрен факоматоз, в связи с чем ребенок был консультирован дерматологом. Была выполнена биопсия образований кожи для подтверждения предполагаемого диагноза.

По результатам биопсии определены очаговый фиброз кожи, повышенное количество подкожного жира, распространяющегося в верхнюю ретикулярную дерму. При осмотре выявлены стигмы дизэмбриогенеза: череп асимметричный, лицевые дисморфии, бородавчатые образования в области верхних век (липоматозная гамартома века справа), нарушенный рост ресниц справа, визуализируется эпибульбарный дермоид (в виде очагового периферического помутнения роговицы — зрение на уровне светоощущения), участки линейной гиперпигментации на коже конечностей, туловища, подкожная липома в лобной области справа. Имеют место умственная и речевая задержка, дистоническая разгибательная установка стоп, мышечный тонус со склонностью к гипотонии. При проведении МРТ выявлена атрофия с ангиоматозом и полимикригией в правом полушарии. Видео-ЭЭГ показало стереотипные очаговые моторные тонические приступы без зоны инициации на ЭЭГ.

Таким образом, фенотипически и клинически у данного пациента определяются следующие диагностические критерии синдрома Хаберленда (диагностические критерии Moog для ECCL): 1) офтальмологические расстройства (хористомы роговицы); 2) кожные поражения (подкожная липома в лобно-височной области, узловые кожные поражения на веках); 3) поражения других органов (коарктация аорты, опухоль нижней челюсти); 4) расстройства центральной нервной системы (атрофия с ангиоматозом и полимикригией в правом полушарии), что позволяет на основании вовлечения 3 систем с двумя и более основными критериями поставить диагноз «синдром Хаберленда».

Заключение. Данный клинический случай является ярким примером того, что любое резистентное к стандартной терапии заболевание у ребенка требует углубленного

и нестандартного обследования маленького пациента. При наличии множества отклонений и неочевидности диагноза должна быть проведена консультация не только врача-генетика с хромосомным и генетическим анализом, но

и консультация специалиста по орфанным заболеваниям, так как не всегда, даже имея на руках данные генетического исследования, можно точно поставить такой сложный наследственный диагноз, как «синдром Хаберленда».

Острый миелит инфекционной этиологии как причина синдрома острого вялого паралича в детском возрасте

Омельченко С.В., Турчинец А.М., Рускин В.О.

Научный руководитель: Холин А.А., д.м.н., профессор

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Одним из важнейших этапов принятой в 1988 г. ВОЗ Программы ликвидации полиомиелита являлось проведение надзора за синдромом острого вялого паралича. Синдром острого вялого паралича (ОВП) — это любое острое заболевание у ребенка до 15 лет с ОВП или сходное с полиомиелитом заболевание у больного любого возраста. Ряд заболеваний сопровождается развитием синдрома ОВП, в том числе инфекционные поражения периферической нервной системы и спинного мозга (вызванные полиовирусами, неполиоэнтеровирусами, герпесвирусами), синдром Гийена — Барре, острый поперечный миелит, болезни двигательного нейрона, реже — травматические невриты, нарушения кровоснабжения и опухоли спинного мозга. Выявление всех случаев заболеваний, проявляющихся синдромом ОВП, как потенциальных случаев полиомиелита требует проведения немедленного эпидемиологического расследования и является показателем эффективности системы эпидемиологического надзора и сохранения высокого уровня настороженности медицинских работников в отношении полиомиелита. Проведение дифференциальной диагностики синдрома ОВП представляет большие трудности, о чем свидетельствует следующий клинический случай.

Клинический случай. Пациентка Т. (29.12.2015 г.р.). Наследственность неотягощена. От 1-й беременности, протекавшей физиологически. Роды самостоятельные, в срок. При рождении масса тела — 3150 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Наблюдалась педиатром и кардиологом по поводу врожденного порока сердца (открытое овальное окно). Моторное и речевое развитие по возрасту. Вакцинирована в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. В 3 года 8 мес (конец августа 2019 г.) перенесла осложненную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса 1-го типа, получала лечение ацикловиром.

С 07.09.2019 отмечалось повышение температуры до 38 °С в течение 2 дней, кашель; была назначена антибактериальная терапия.

09.09.2019 упала с горки высотой около 1 м, на следующий день вечером подъем температуры до 38,5 °С, ночью беспокойно спала, утром появились жалобы на нарушение активных движений и чувствительности в левой руке, слабость в ногах, головокружение. Пациентка была госпитализирована в стационар, 18.09.2019 появились ограничения активных движений в проксимальных отделах правой руки, отмечался болевой синдром в левой руке. Во время пребывания в отделении дважды был жидкий стул, при исследовании кала и мазка из ротоглотки (12.09.2019) выделена РНК энтеровируса. КТ головного мозга и шейного отдела позвоночника — без патологии. КТ органов грудной полости (11.09.2019) — признаки очагово-инфильтративных

изменений обоих легких в области SX, повторная КТ (20.09.2019) — с положительной динамикой. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) (27.09.2019) — признаков нарушения проведения по сенсорным волокнам периферических нервов верхних конечностей не получено, нельзя исключить переднероговое поражение. МРТ спинного мозга шейного отдела с внутривенным контрастированием (01.10.2019) не выявило патологии и участков накопления контрастного вещества. За время пребывания в стационаре с 10.09 по 08.10.2019 получила антибактериальную терапию, иммуноглобулин (в/в 1 г/кг/сут) витамин В. На фоне проводимого лечения появились движения в правой руке, стала хорошо ходить, сохранялись явления левосторонней верхней моноплегии.

С 09.10 по 07.11.2019 находилась на лечении в Инфекционной клинической больнице №1 с диагнозом «острый вялый парализ с преобладанием слева». В связи с подозрением на синдром ОВП был проведен анализ кала (02.11.2019) — патогенные энтеробактерии не обнаружены, 2 пробы на полиомиелит негативные. С 07.11 по 04.12.2019 находилась на лечении в Российской детской клинической больнице (РДКБ). По данным поверхностной и стимуляционной ЭНМГ (14.11.2019) отмечается смешанный характер нарушения электрогенеза мышц на уровне C5–Th1 слева по переднероговому типу, аксонально-демиелинизированная полинейропатия левой верхней конечности с преобладанием аксонопатии, миелінопатии правых срединного и лучевого нервов в дистальных отделах, миелінопатии правого локтевого нерва — в проксимальных отделах. По данным МРТ спинного мозга (03.12.2019) — нельзя исключить незавершенные воспалительные изменения спинной хорды. При неврологическом осмотре: асимметрия верхнего плечевого пояса за счет гипотрофии слева, ограничение объема движений в левой руке, моноплегия в дистальных отделах в правой руке — умеренное ограничение в проксимальных отделах при осуществлении активных движений кисти при сжатии кулака. Со слов мамы, отмечается положительная динамика: пациентка стала поднимать правую руку на уровень плеча и выше горизонтали, вверх, движения в кисти в значительном объеме, берет и удерживает предметы, сопротивляется при пробах с кистью. Сила мышц снижена в левой руке до 0–1 балла дистально, до 1–2 баллов проксимально, в правой руке — до 4–5 баллов в дистальных отделах. Гипотрофия мышц в области левого плеча, умеренная в области левой кисти, симптом «обсосанных пальчиков», умеренная мозаичная гипотрофия мышц ладонной поверхности, гипо-атония левой руки за счет периферического пареза (плегии). Сухожильные рефлексы слева — вызывается непостоянный рефлекс с бицепса, кар-

порадиальный, с трицепса не вызывается. Умеренно выраженные акрогипертермия, акрогипергидроз в левой руке. Были проведены дополнительные исследования для осуществления диагностического поиска, который включал: оптикомиелит Дейвика (однако на офтальмологическую симптоматику отсутствуют жалобы, клинические данные и заключение окулиста), другие миелиты вирусной этиологии, аутоиммунные миелиты.

Анализ ликвора (06.12.2019) — антитела к аквапину 4 и анти-MOG в пределах референсных значений. Анализ ликвора (09.12.2019) — белок (0,84 г/л ↑), глюкоза (2,51 ммоль/л ↓), 44 лимфоцита, 38 моноцитов-макрофагов, HSV simple 1 IgG (Negative). Анализ венозной крови (09.12.2019) — HSV simple 1 IgG (Positive). Анализ ликвора (12.12.2019) — методом ПЦР энтеровирус не обнаружен, ДНК вируса Эпштейн–Барра, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов в крови и ликворе отрицательны.

Получала лечение — ипидакрина гидрохлорид, АТФ с кокарбоксилазой, пульс-терапия метилпреднизолоном + физиологический раствор №5 в течение 4–5 ч. Получала курс иммуноглобулина (10% иммуноглобулин

человека нормальный) в дозе 1 г/кг на курс с выраженным положительным эффектом — улучшились двигательные функции, увеличился объем активных движений в левой конечности (в проксимальных отделах, предплечье), отмечено улучшение трофики мышц, увеличение мышечной силы. Было рекомендовано введение ежемесе-сячных курсов высокоочищенного иммуноглобулина для внутривенного введения ежемесячно 1 г/кг/курс.

27.02.2020 поступила в РДКБ с жалобами на ограничение движений в правой руке, слабость, ограничение движений в левой руке для планового обследования и продолжения лечения.

Заключение. Синдром ОВП требует проведения дифференциальной диагностики с рядом инфекционных поражений спинного мозга, с травматическими, аутоиммунными и онкологическими поражениями. Представленный клинический случай демонстрирует сложность проведения диагностического поиска, важность ранней постановки диагноза и своевременного начала терапии, что определяет исход заболевания, вызвавшего развитие синдрома ОВП, и влияет на качество жизни пациента.

Клинический случай пациента с болезнью Эрдгейма — Честера с изолированным поражением головного мозга

Русский В.О., Турчинов А.М.

Научные руководители: Холин А.А., д.м.н., профессор; Соловьев В.Б.

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Введение. Болезнь Эрдгейма — Честера — это редкое мультисистемное заболевание, характеризующееся сверхпродукцией и накоплением гистиоцитов в различных органах и тканях. Гистиоциты — это компоненты моноцитарного ростка, являющиеся тканевыми макрофагами. В типичных случаях заболевание характеризуется поражением скелета, эндокринной системы, почек, центральной нервной системы (ЦНС).

Актуальность. Точных данных о частоте встречаемости болезни Эрдгейма — Честера нет в связи с редкостью данной патологии, в мировой литературе описано около 500 больных. В большинстве случаев заболевание начинается с боли в костях, впоследствии присоединяются слабость в нижних конечностях, экзофтальм, диабет и неврологические симптомы. Данный случай демонстрирует крайне редкое проявление болезни Эрдгейма — Честера с изолированным поражением ЦНС. Стоит отметить, что симптомы поражения других систем не появились на протяжении длительного периода времени (8 лет).

Клинический случай. Ребенок от 1-й беременности. Акушерский анамнез не отягощен. Раннее развитие по возрасту.

Дебют заболевания в 2012 г. в возрасте 11 лет с генерализованного тонико-клонического приступа, находился на стационарном лечении, где было проведено МРТ-исследование и выявлено объемное образование левой височной доли, расценено как астроцитомы. В дальнейшем в течение 5 лет находился на динамическом

наблюдении, 1 раз в год проводилась позитронно-эмиссионная — томография с метионином, отрицательной динамики не наблюдалось. До 2017 г. получал препараты вальпроовой кислоты в дозировке 21 мг/кг/сут. Приступы сохранялись в виде остановки активности, фиксации взора длительностью до 5–10 с частотой несколько раз в год. В дальнейшем рекомендациям не следовал, дозировку антиэпилептических препаратов не соблюдал. В августе 2018 г. отмечалась серия генерализованных тонико-клонических приступов в ответ на повышение температуры. Был госпитализирован в отделение реанимации, где состояние было стабилизировано, после чего ребенок был переведен в отделение неврологии и выписан с рекомендациями приема вальпроовой кислоты 900 мг × 2 р/сут. В октябре 2018 г. состояние ухудшилось — приступы повторялись с частотой 4 раза/сут, в связи с чем было принято решение о нейрохирургическом вмешательстве. В декабре 2018 г. было проведено хирургическое удаление объемного образования левой височной доли. По результатам гистологии от января 2019 г.: картина гистиоцитарного поражения головного мозга, соответствует болезни Эрдгейма — Честера. Исход хирургического лечения — IA по Engel.

Заключение. Данный клинический случай является уникальным примером изолированного поражения ЦНС при болезни Эрдгейма — Честера без проявления симптомов поражения других органов и систем с катамнезом в 8 лет.

Поражение костной системы в дебюте врожденного сифилиса. Трудности диагностики

Шахильдян Л.Д., Смирнова Л.А.

Научный руководитель: Шахильдян С.В.

Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Наиболее характерными признаками врожденного сифилиса являются поражения кожи и слизистых оболочек, которые обнаруживаются уже при рождении или появляются в первые дни жизни. Однако тенденцией последних лет является течение раннего врожденного сифилиса без характерных проявлений со стороны кожи с преимущественным вовлечением опорно-двигательного аппарата, что ведет к трудностям в своевременной постановке диагноза.

Клинический случай. Пациент М., 2 мес, поступил в отделение с направляющим диагнозом «острый вялый верхний парапарез». Ребенок от II беременности, протекавшей физиологически, 2-х срочных родов. В женской консультации мать не наблюдалась. Масса тела при рождении — 3000 г, длина — 51 см. С рождения на грудном вскармливании. В роддоме выполнена вакцинация против гепатита В, ВСГ. Выписан на 3-и сут в удовлетворительном состоянии.

В возрасте 1 мес отмечались локальные гиперемия и отек правого предплечья, ограничение движений в правой руке. Предположен перелом. На рентгенографии костей предплечья изменений не выявлено. Симптомы расценены как аллергическая реакция, назначена десенсибилизирующая терапия, на фоне которой выявлена незначительная положительная динамика в виде нарастания объема активных движений.

В возрасте 2 мес при сохраняющемся ограничении движений в правой руке присоединилось ограничение движений в левой. Неврологом дано направление на госпитализацию для исключения вялого пареза.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Лихорадки, интоксикации не было. При осмотре выявлены ограничение движений, снижение мышечного тонуса в обеих руках при сохранных сухожильных и периостальных рефлексах. Пассивные движения в верхних конечностях болезненны. Для исключения невритического поражения проведена электронейромиография — патологии не выявлено. При рентгенографии шейного отдела позвоночника в 2 проекциях и ультразвуковым

исследовании спинного мозга шейного отдела патологии также не выявлено. Диагноз острого вялого паралича был снят.

В соматическом статусе обращала на себя внимание гепатоспленомегалия (печень +6 см, селезенка +5 см). В общем анализе крови гемоглобин — 73 г/л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 237×10^9 /л, лейкоциты — $10,7 \times 10^9$ /л, п/я — 3%, с/я — 27%, лимфоциты — 35%, моноциты — 13%, атипичные мононуклеары — 20%, СОЭ по Вестергрену — 45 мм/ч. В биохимическом анализе крови С-реактивный белок — 96 мг/л, АСТ — 312 Ед/л, АЛТ — 244 Ед/л. Показатели общего анализа мочи в норме.

На рентгенограмме костей предплечий — изменения структуры эпифизов обеих костей, характерное для сифилитического остеохондрита. При осмотре окулиста выявлено снижение фотореакции, зрачок Аргайла — Робертсона. Проведено обследование матери и ребенка на сифилис: положительные реакции микропреципитации, РПГА, РИБТ, РИФ, антитела класса IgM у матери и ребенка. У ребенка диагностирован ранний врожденный сифилис с вовлечением костей, печени, селезенки. Назначена противомикробная терапия пенициллином 100000 МЕ 6 раз в день в течение 2 нед с положительной динамикой в виде исчезновения болевого синдрома, увеличения объема активных движений в руках.

Ребенок по требованию родителей выписан под амбулаторное наблюдение по месту жительства.

Заключение. Под маской вялого паралича может скрываться масса различных патологических состояний, начиная от опухолей, нарушений кровообращения и заканчивая инфекционными поражениями различной этиологии. Редкой патологией является специфическое сифилитическое поражение костей, что вызывает большие трудности в диагностике. Данный пример демонстрирует сложности постановки диагноза раннего врожденного сифилиса при отсутствии соответствующего анамнеза у матери и подчеркивает важность обследования беременных на подобную инфекцию.

Знаменательные и юбилейные даты истории педиатрии России 2021 года*

300 лет

Указ Петра I об устройстве в Москве госпиталей для незаконнорожденных младенцев (1721).

250 лет

Воспитательный дом в Петербурге и Родильный институт при нем (1771).

175 лет

«Друг матерей, или Полное руководство, как предупреждать, распознавать детские болезни и лечить их» (Грум-Гржимайло К.И., 1846).

125 лет

Первый отечественный педиатрический журнал «Детская медицина» (1896–1905).

125 лет

Высшие научные курсы воспитательниц и руководителей физического образования, организованные П.Ф. Лесгафтом в Петербурге (1896).

125 лет

Японское педиатрическое общество (Токио, 1896).

100 лет

Декрет Совета Народных Комиссаров РСФСР «О детском питании» (1921, 22 июля).

100 лет

Декрет Совета Народных Комиссаров РСФСР «Об охране здоровья подростков и детей» (1921, 15 сентября).

75 лет

«Бруцеллез у детей» (О.Д. Соколова-Пономарева, 1946).

50 лет

«Детская эндокринология» (М.А. Жуковский, 1971).

50 лет

«Наследственные болезни у детей» (Л.О. Бадалян, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев, 1971).

* Составители: ведущий научный сотрудник, к.и.н. Егорышева И.В., старший научный сотрудник, к.и.н. Шерстнева Е.В. (Отдел истории медицины ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» / FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health»); otdelistorii@rambler.ru

225 лет

Со дня рождения Степана Фомича ХОТОВИЦКОГО (1796–1885, род. в мест. Красилов Старокопанинского уезда Волынской губернии), отечественного акушера и педиатра, одного из основоположников педиатрии в России.

Создал (1836) в Медико-хирургической академии в Петербурге и возглавил (1836–1847) самостоятельную кафедру акушерства с учением о женских и детских болезнях. Автор около 30 печатных работ по акушерству, женским болезням, педиатрии, инфекционным болезням и гигиене. Его фундаментальный труд «Педиатрика» (1847) — первое в России руководство по педиатрии. Внес вклад в развитие в стране гигиенической науки. Был редактором «Военно-медицинского журнала» (1833–1839).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; БСЭ. 3-е изд.; БРЭ; Биктимиров В.В., Шевчук С.Н. Новые данные о жизни и деятельности С.Ф. Хотовицкого // Сов. здравоохран. 1989. № 5. С. 70–73; Микиртичан Г.Л., Суворова Р.В. Первый русский педиатр С.Ф. Хотовицкий // Фельдшер и акушерка. 1987. № 2. С. 58–61.

150 лет

Со дня рождения Корнелии Катарини ДЕ ЛАНГЕ (C.C. De Lange 1871–1950), нидерландского педиатра.

Дала подробное описание врожденного системного заболевания (впервые описанного в 1916 г. В. Брахманом) с комбинацией множественных дегенеративных аномалий (1938, синдром де Ланге I). В 1934 г. детально описала врожденную мышечную гипертрофию и врожденное поражение головного мозга, впервые представленные Ф. Бруком (синдром Брука — Де Ланге).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд. Т. 7. С. 89. Де Ланге синдромы; Wie is dat? Gravenhage, 1948.

100 лет

Со дня рождения Галины Николаевны СЕРДЮКОВСКОЙ (1921–2004, род. в Москве), российского гигиениста, академика РАМН.

С 1963 по 1996 г. — директор НИИ гигиены детей и подростков. Научные труды посвящены изучению влияния факторов окружающей среды на развитие, формирование и здоровье человека в детском и подростковом возрасте, в частности в условиях Крайнего Севера и Сибири, разработке гигиенических аспектов проектирования и оборудования школ и детских учреждений, исследованию гигиены физического воспитания и спорта; проблемам профессиональной ориентации и профессионального отбора подростков. Удостоена премии им. Ф.Ф. Эрисмана за монографию «Социальные условия и состояние здоровья школьников» (1979).

Соч.: см. БМЭ. 3-е изд.; Психогигиена детей и подростков. М.: Медицина, 1985. 224 с. (Совместно с др.); Здоровье, развитие, личность. М.: Медицина, 1990. 332 с. (Совместно с др.).

Лит.: Г.Н. Сердюковская // 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004.

80 лет

Со дня рождения Валерия Юрьевича АЛЬБИЦКОГО (род. 14 апреля 1941 г. в Казани), российского педиатра и историка медицины.

В.Ю. Альбицкий — известный ученый, внесший значительный вклад в изучение состояния здоровья, инвалидности и смертности детского населения Российской Федерации, а также в изучение истории отечественной медицины. Один из основоположников социальной педиатрии в нашей стране. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки Российской Федерации и Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор. Автор более 520 научных публикаций, в том числе 60 книг и учебных пособий, имеет несколько свидетельств о регистрации программ для ЭВМ. Им подготовлено 23 доктора и 49 кандидатов медицинских наук.

Соч.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. 1986. (соавт. А.А. Баранов). История Казанского государственного медицинского университета. 2006 (совместно с др.); История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук. 2013 (соавт. Баранов А.А., Шер С.А.); Актуальные проблемы социальной педиатрии. Избранные очерки. Изд. 2-е, доп. 2020.

80 лет

Со дня рождения Александра Александровича БАРАНОВА (род. 15 июля 1941 г. в деревне Арзаматово Шарангского района Кировской области), российского педиатра, академика РАН (член Президиума РАМН 2014–2018 гг.).

С 1979 г. — директор Горьковского НИИ педиатрии. В 1987–1992 гг. — заместитель (с 1990 г. — 1-й заместитель) министра здравоохранения СССР. С 1989 г. — заведующий кафедрой детских болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и одновременно президент Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка, директор НИИ гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи. С 1998 по 2018 г. — директор Научного центра здоровья детей РАМН (с 2017 г. — Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей МЗ РФ). С 2004 г. — главный внештатный специалист педиатр МЗ РФ. Основные научные исследования посвящены фундаментальным проблемам роста и развития детей, разработке новых технологий диагностики и лечения болезней органов пищеварения, профилактике социально значимых болезней детей и подростков, снижению младенческой смертности в стране. Главный редактор журналов «Российский педиатрический журнал», «Вопросы современной педиатрии». Член Научного совета при Совете безопасности РФ, член Совета при Президенте РФ по науке, технологиям и образованию. Лауреат премий РАМН имени Н.Ф. Филатова за лучшую научную работу по педиатрии и имени А.А. Богомольца за лучшую научную работу по патологической физиологии, премии Правительства РФ в области науки и техники.

Соч.: Пропедевтика детских болезней: учебник. М.: Медицина, 1998. (Совместно с др.); Здоровье детей России: (Состояние и проблемы). М., 1999. (Совместно с др.); Детские болезни: учебник. М.: Медицина, 2001. (Совместно с др.); Здоровье, обучение и воспитание детей: История и современность (1904–1959–2004). М., 2006. (Совместно с др.); Пути оптимизации стационарной помощи детям. М., 2006. (Совместно с др.); Смертность детского населения России. 3-е изд. — М., 2009. (соавт. В.Ю. Альбицкий).

Лит.: А.А. Баранов // 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004. С. 348–349; БРЭ; Альбицкий В.Ю. К юбилею академика РАМН А.А. Баранова // Вестник РАМН. 2011. № 6. С. 5–7.

80 лет

Со дня рождения Николая Николаевича ВАГАНОВА (род. 24 октября 1941 г. в гор. Родники Ивановской области), российского педиатра, известного организатора здравоохранения.

1987–1989 гг. — заместитель начальника Главного управления лечебно-профилактической помощи детям и матерям Минздрава СССР. 1989–1996 — заместитель министра здравоохранения РСФСР/РФ. С 1991 г. — заведующий кафедрой медико-социальных проблем охраны материнства и детства Российской медицинской академии последипломного образования. В 90-е гг. внес весомый вклад в разработку стратегии службы охраны материнства и детства. Возглавляя с 1998 по 2016 г. Республиканскую (ныне Российскую) детскую клиническую больницу (РДКБ), создал Ассоциацию детских больниц России, основал научно-практический журнал «Детская больница». За годы работы в РДКБ удалось значительно улучшить все основные показатели деятельности больницы: в 4 раза снизить летальность, увеличить число госпитализаций детей из регионов России с 10 до 20 тыс. в год. Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор. Автор более 190 научных публикаций, 5 монографий.

80 лет

Со дня рождения Валерия Тимофеевича МАНЧУКА (род. 7 июня 1941 г. в селе Абан Абанского района Красноярского края), российского педиатра, члена-корреспондента РАН.

В 1976–1989 гг. — руководитель отделения и одновременно (1989–1992) заместитель директора, с 1992 г. — директор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Научные исследования посвящены вопросам адаптации детского организма к экстремальным условиям высоких северных широт, особенностям формирования здоровья детей коренного и пришлого населения Сибири и Севера.

Соч.: Особенности вакцинопрофилактики кори в условиях Крайнего Севера // Сибирский мед. журнал (Иркутск). 2002. № 6. С. 74–78; Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы и их профилактика. Новосибирск: Наука, 2005. (Совместно с др.); Дети Севера: проблемы психического здоровья. Иркутск, Красноярск, 2006. (Совместно с др.).

Лит.: 60 лет Российской академии медицинских наук. М.: 2004. С. 461.



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2021 г.

Название конференции	Дата проведения	Организаторы	Место проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва	congress2021@pediatr-russia.ru
Всероссийская конференция «Клиническая электрокардиография в педиатрии»	29 апреля	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	апрель–май	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Рычкова Любовь Владимировна: rychkova.nc@gmail.com
Школа педиатра: орфанные заболевания	май	Региональное отделение в Республике Северная Осетия — Алания	Владикавказ	Борачева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Всероссийская конференция «Инфекционно-воспалительные заболевания в практике педиатра и терапевта»	27 мая	Мордовское региональное отделение	Саранск	Балыкова Лариса Александровна: larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить», посвященная пациентам с иммунодефицитными состояниями и пациентам пожилого возраста	03 июня	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru

Уральский форум «Здоровая семья — здоровая Россия»: вопросы междисциплинарного взаимодействия во имя охраны здоровья подрастающего поколения	июль	Свердловское областное региональное отделение	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна: vachlova-61@mail.ru
Первый съезд педиатров Приволжского федерального округа	июль	Нижегородское региональное отделение	Нижний-Новгород	taras.al@mail.ru
VI Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить», посвященная школьной медицине и гриппу	26 августа	Союз педиатров России совместно с Томским региональным отделением	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	сентябрь	Союз педиатров России	Томск	conference2021@pediatr-russia.ru
Межрегиональный образовательный онлайн-проект «Педиатр педиатру»: школы педиатрии — традиции, опыт, инновации	октябрь	Свердловское областное региональное отделение	Екатеринбург	Вахлова Ирина Вениаминовна: vachlova-61@mail.ru
Школа педиатра: болезни с мультисистемным поражением	октябрь	Региональное отделение в Республике Северная Осетия — Алания	Владикавказ	Бореева Татьяна Темирболатовна: 23510krok@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей»	21 октября	Иркутское областное региональное отделение	Иркутск	Петрова Алла Германовна: rudial75@gmail.com
VI Национальная ассамблея «Защищенное поколение»	21–22 октября	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru
Всероссийская конференция «Редкий случай», посвященная школьной медицине и гриппу	02 декабря	Союз педиатров России	Москва	Хомич Анна Владиславовна: info@ormiz.ru