

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

48 (4) • 2020

Являются ли функциональные расстройства органов пищеварения клинически значимым коморбидным фактором острых респираторных инфекций у детей?

Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter*

Необычное педиатрическое наблюдение гангренозной пиодермии

Случай успешного хирургического лечения рабдомиомы правого желудочка у новорожденного

Шестилетний опыт выполнения операции Росса у детей с врожденным пороком аортального клапана

Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения)

Синдром Гийена – Барре у ребенка. Описание клинического наблюдения

Синдром инвертированной дупликации и терминальной делеции короткого плеча хромосомы 5

ТЕМА НОМЕРА:

ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ

АЛЪМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 48 • № 4 • 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИП им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салуте Сан-Рафаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Научный редактор выпуска

Мескина Елена Руслановна, д-р мед. наук, заведующая отделением детских инфекций отдела терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПО РАН» (Нижегород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

ТЕМА НОМЕРА:
ДЕТСКИЕ БОЛЕЗНИ

Альманах клинической медицины.
2020; 48 (4)

Содержание

Оригинальные статьи

Мескина Е.Р., Хадисова М.К.

Являются ли функциональные расстройства органов пищеварения клинически значимым коморбидным фактором острых респираторных инфекций у детей? 231

Акатов Д.С., Белов В.А., Хомич Д.Е., Бухарева О.Н., Макаров А.А., Котов С.Н., Шнейдер Ю.А.

Шестилетний опыт выполнения операции Росса у детей с врожденным пороком аортального клапана 240

Обзор, лекция

Карпович Г.С., Краснова Е.И., Васюнин А.В., Комиссарова Т.В., Ениватова Л.И., Гайнц О.В.

Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter* 246

Царева Ю.А., Зрячкин Н.И., Кузнецова М.А., Богачева Е.В.

Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения) 254

Клинические наблюдения

Седова Т.Г., Елькин В.Д., Жукова А.А.

Необычное педиатрическое наблюдение гангренозной пиодермии 263

Соловова О.А., Опарина Н.В., Коталевская Ю.Ю., Калининкова С.Г., Латыпов А.Ш.

Синдром инвертированной дупликации и терминальной делеции короткого плеча хромосомы 5 (описание клинического наблюдения) 271

Тараян М.В., Ефремов Е.С., Бондарева И.О., Шкарина Н.В., Кавайдин С.Н.

Случай успешного хирургического лечения рабдомиомы правого желудочка у новорожденного 280

Рябченко А.Ю., Гранкин Е.В.

Синдром Гийена – Барре у ребенка. Описание клинического случая 285

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2020 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: o_papara@monikiweb.ru

www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 48 • Number 4 • 2020

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI
(Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Elena R. Meskina, MD, PhD, Head of Children's Infectious Disease Department, MONIKI
(Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine,
Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of
Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology,
Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies
of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los
Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital
Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD
(Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of
Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-
Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology,
Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic
Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of
Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of
Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM
(Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical
Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and
Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical
Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University
Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of
Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department,
Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca,
Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of
Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz
Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of
Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of
Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social
Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut
of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS
(Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research
Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the
RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth
People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

TOPIC OF THE ISSUE:
CHILDHOOD DISEASES

Almanac of Clinical Medicine.
2020; 48 (4)

Content

Articles

E.R. Meskina, M.K. Khadisova

Are functional gastrointestinal disorders a clinically significant comorbid factor for acute respiratory infection in children? 231

D.S. Akatov, V.A. Belov, D.E. Khomich, O.N. Bukhareva, A.A. Makarov, S.N. Kotov, Yu.A. Schneider

A 6-year experience of the Ross procedure in children with congenital aortic valve disease 240

Review Article, Lecture

G.S. Karpovich, E.I. Krasnova, A.V. Vasyunin, T.V. Komissarova, L.I. Enivatova, O.V. Gaynts

The hemolytic uremic syndrome: a possible etiological role of *Campylobacter* infection 246

Ju.A. Tsareva, N.I. Zryachkin, M.A. Kuznetsova, E.V. Bogacheva

Leucinosis, or maple syrup urine disease (lecture and a clinical case) 254

Clinical Cases

T.G. Sedova, V.D. Elkin, A.A. Zhukova

An unusual pediatric clinical case of atypical pyoderma gangrenosum 263

O.A. Solovova, N.V. Oparina, Yu.Yu. Kotalevskaya, S.G. Kalinenkova, A.Sh. Latypov

A clinical case of inverted duplication with terminal deletion of the short arm of chromosome 5 271

M.V. Tarayan, E.S. Efremov, I.O. Bondareva, N.V. Shkarina, S.N. Kavaidin

Successful surgery for a right ventricle rhabdomyoma in a neonate 280

A.Yu. Ryabchenko, E.V. Grankin

Guillain-Barré syndrome in a child: a clinical case 285

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2020 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Являются ли функциональные расстройства органов пищеварения клинически значимым коморбидным фактором острых респираторных инфекций у детей?

Мескина Е.Р.¹ • Хадисова М.К.¹

Актуальность. Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) широко распространены у детей во всем мире. Современная патофизиологическая концепция ФРОП подразумевает участие комплекса разнообразных механизмов. Сведения о роли острых респираторных инфекций в развитии ФРОП у детей отсутствуют.

Цель – определить частоту ФРОП у детей, госпитализированных в инфекционный стационар с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), и их взаимосвязь с демографическими, медико-биологическими факторами и клиническими симптомами.

Материал и методы. Проведено наблюдательное поперечное исследование методом сплошной выборки. Включено 180 пациентов с ОРЗ, матери которых согласились заполнить предложенную анкету, содержащую 41 вопрос. Диагностика ФРОП на период госпитализации была проведена на основании клинических данных согласно Римским критериям IV (2016) и путем стандартного сбора сведений от родителей ребенка. Характер стула оценивали по Бристольской шкале. Частоту повторных ОРЗ определяли по индексу резистентности,

превышающему 0,5. Учтены клинические симптомы ОРЗ в момент госпитализации, частота бактериальных осложнений и потребность в антибактериальной терапии.

Результаты. У детей младше 4 лет (n = 134), госпитализированных в стационар с ОРЗ, частота ФРОП составила 35,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 27,0–43,9), у них чаще встречались функциональная диарея – 14,9% (95% ДИ 9,4–22,1) и запор – 14,2% (95% ДИ 8,8–21,3). У детей 4 лет и старше (n = 46) ФРОП были диагностированы в 50% (95% ДИ 34,9–65,1) наблюдений. Преобладала абдоминальная боль – 39,1% (95% ДИ 25,1–54,6), синдром раздраженного кишечника регистрировали с частотой 10,8%. Дети с ФРОП независимо от возраста чаще страдали повторными ОРЗ (на 34,0%, 95% ДИ 20,0–48,1; относительный риск 1,98, 95% ДИ 1,47–2,69; отношение шансов 4,13, 95% ДИ 2,18–7,85) и болели кишечными инфекциями в анамнезе по сравнению с теми, кто не имел гастроинтестинальных жалоб на момент госпитализации. ОРЗ у этих пациентов чаще осложнялись отитом, и им чаще требовалась антибактериальная терапия. Матери младенцев и детей раннего возраста с ФРОП реже имели высшее образование

и были менее удовлетворены своими жилищно-бытовыми условиями, а отцы были более старшего возраста, тип их профессии в большей мере имел отношение к эксплуатации техники и в меньшей – к общению с другими людьми.

Заключение. Острые респираторные инфекции, особенно повторные, могут играть значимую роль в развитии и поддержании ФРОП у детей. Необходимы дальнейшие исследования, результаты которых могут быть полезными для разработки индивидуальной тактики лечения и профилактики.

Ключевые слова: дети, функциональные расстройства органов пищеварения, острые респираторные инфекции

Для цитирования: Мескина ЕР, Хадисова МК. Являются ли функциональные расстройства органов пищеварения клинически значимым коморбидным фактором острых респираторных инфекций у детей? Альманах клинической медицины. 2020;48(4):231–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-020.

Поступила 12.03.2020; доработана 07.04.2020; принята к публикации 16.04.2020; опубликована онлайн 28.04.2020

Функциональные расстройства занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения у детей [1]. В течение первого полугодия жизни у каждого второго ребенка диагностируется по крайней мере одно функциональное расстройство (ФРОП) или ассоциированные с ним симптомы [2]. Частота регистрации ФРОП в младенчестве, по данным разных авторов, варьирует в значительных пределах. Наиболее часто встречаются колики (от 2 до 73%), срыгивания

(от 3 до 87%) и функциональный запор (от 0,1 до 39%) [3, 4]. По мнению экспертов, у детей раннего возраста их глобальная популяционная распространенность составляет 20, 30 и 15% соответственно [3].

ФРОП у детей старше 4 лет и подростков встречаются несколько реже. Недавний систематический обзор 659 публикаций (132 600 участников) показал преобладание синдрома раздраженного кишечника (СРК, 0–45,1%), функционального запора (0,5–86,9%) и циклической



рвоты (0,2–6,2%) [5]. В среднем в разных странах у детей старше 4 лет общая распространенность ФРОП составляет 20–30% с существенным преобладанием функционального запора и СРК, треть пациентов имеет 2 расстройства и более [6–8].

Воздействие ФРОП на общее состояние здоровья изучено скуднее. В основном представлены связанные с ФРОП снижение качества жизни, поведенческие и эмоциональные отклонения (в том числе дефицит дошкольного адаптивного поведения и социальных навыков, когнитивные дисфункции, нарушение сна), проблемы взаимодействия между родителями, депрессивные симптомы у матерей. ФРОП могут влиять на будущее здоровье ребенка, повышая риск аллергических заболеваний, гастроэзофагеального рефлюкса и тем самым становясь значительным экономическим бременем для семьи [2, 3, 9].

Убедительная ассоциация кишечных дисфункций с расстройствами центральной нервной системы соответствует парадигме представлений о взаимосвязи здоровья и заболеваний по двунаправленной оси «мозг – кишечник». В этом контексте современная патофизиологическая концепция ФРОП подразумевает вероятную первичность психических расстройств у некоторых пациентов или, напротив, тревожность и депрессию в качестве производных желудочно-кишечных нарушений у других, а также взаимодействие большого комплекса механизмов. К нему относятся минимальное системное воспаление, инфекции, кишечный дисбиоз, активация иммунной системы, изменение проницаемости кишечника, метаболизм желчных кислот, серотонина, генетические факторы, воздействие внешней среды, диета [10]. Кишечная экосистема в целом вовлечена в патогенез ФРОП [11], ее дисрегуляция и последующие метаболические и иммунные дисфункции (иногда необратимые) ассоциированы с социально значимыми заболеваниями человека [12, 13], могут потенциально влиять на восприимчивость к инфекциям и характер их течения. Ранее в основном изучали роль кишечных инфекций в качестве триггера ФРОП. Однако противоположная область – определение значения ФРОП в качестве фактора риска инфекционных заболеваний (особенно респираторных) – остается неисследованным полем.

Цель исследования – определить частоту ФРОП у детей, госпитализированных в инфекционный стационар с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), и их взаимосвязь с демографическими, медико-биологическими факторами и клиническими симптомами.

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, заведующая отделением детских инфекций отдела терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 121 61 72. E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Хадисова Марима Касумовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения детских инфекций отдела терапии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 264 93 30. E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

Материал и методы

Проведено обсервационное поперечное исследование среди детей, госпитализированных в инфекционный стационар с ОРЗ, для определения клинической роли ФРОП и взаимосвязанных с ними факторов. Методом сплошной выборки в исследование включались все госпитализированные в течение 2018 года пациенты, у которых исследователь был лечащим врачом, а также те, законные представители которых (во всех случаях матери) согласились заполнить предложенную анкету и подписали информированное согласие на проведение исследования. Анкета содержала 41 вопрос. Ответы на них характеризуют медико-социальные факторы, влияющие на здоровье детей: демографические (полнота семьи, возраст родителей, образование и профессия родителей, наличие у членов семьи вредных привычек, жилищно-бытовые условия, материальная обеспеченность семьи), медико-биологические (течение беременности у матери, период раннего развития ребенка, семейный анамнез, заболеваемость). Диагностика ФРОП, соответствующая периоду госпитализации, была проведена на основании клинических данных согласно Римским критериям IV (2016) и путем стандартного сбора сведений от родителей ребенка. Данные о ФРОП в анамнезе были получены также путем опроса родителей. Характер стула оценивали по Бристольской шкале. У пациентов отсутствовали «симптомы тревоги», требующие дополнительного диагностического поиска на момент скрининга. Повторными считали ОРЗ, если индекс резистентности (отношение числа эпизодов ОРЗ к 12 месяцам, предшествующим настоящей госпитализации) превышал 0,5 [14–16].

Кроме того, были оценены клинические симптомы ОРЗ в момент госпитализации, частота бактериальных осложнений и потребность в антибактериальной терапии (антибиотики назначались согласно Федеральным клиническим рекомендациям – рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html).

Критериями исключения были установленные ранее заболевания желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит, воспалительные заболевания кишечника, целиакия), аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе подозрение на них, пороки развития различных органов и систем, оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе, заболевания нервной системы.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Исследование одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 6 от 08.06.2018).

Анализ проведен на материалах анкетирования 180 законных представителей детей от 1 месяца до 18 лет и оценки клинических симптомов ФРОП и респираторной инфекции на момент госпитализации. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного пакета Statistica 6.0. (Stat Soft Inc., США). Дискретные признаки представлены в виде частоты событий, выраженной в процентах от общего числа пациентов в группе. Сравнение 2 групп по качественным признакам проведено с использованием критерия χ^2 , сравнение 3 групп одновременно – с использованием критерия χ^2 для произвольных таблиц. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При наличии статистической разницы дальнейшее попарное сравнение групп проводили с применением поправки Йетса. Для качественной оценки значения разницы были рассчитаны 95% доверительный интервал для доли (95% ДИ, Statistica 6.0.), относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ).

Частота регистрации признаков статистически оценена у 180 детей-респондентов в следующих группах: 1-я группа (группа контроля, $n = 40$) – дети, не имевшие ФРОП ни в анамнезе, ни в настоящее время; 2-я группа ($n = 70$) – имевшие ФРОП в анамнезе (АФРОП), но без гастроинтестинальных жалоб в течение по меньшей мере 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, у детей первого года жизни и в течение 6 месяцев у детей старше года; 3-я группа ($n = 70$) – имевшие ФРОП (диагностика согласно Римским критериям IV) в настоящее время (НВФРОП), а именно в течение 3 и более месяцев до настоящей госпитализации. Учитывая различия спектра ФРОП у детей младше и старше 4 лет, дополнительный анализ частоты регистрации факторов был проведен в подгруппах детей, стратифицированных по возрасту.

Результаты

В исследование было включено 134 (74,4%) ребенка младше 4 лет и 46 (25,6%) 4 лет и старше. Согласно Римским критериям IV, НВФРОП были диагностированы у 70 детей (3-я группа), что от общего числа включенных в исследование пациентов составило 38,9% (табл. 1).

В целом НВФРОП у детей раннего возраста встречались в трети случаев, преимущественно – функциональная диарея и запор (см. табл. 1).

Таблица 1. Частота функциональных расстройств органов пищеварения у детей, госпитализированных в стационар с острыми респираторными заболеваниями

Группа	Абс.	%	95% ДИ
ФРОП отсутствуют	110	61,1	53,6–68,3
ФРОП диагностированы	70	38,9	31,7–46,4
у детей до 4 лет	47	26,1	19,9–33,2
у детей 4 лет и старше	23	12,8	8,3–18,6
ФРОП у детей младше 4 лет ($n = 134$)			
G1. Младенческая регургитация	6	4,5	1,7–9,5
G4. Младенческие колики	2	1,5	0,2–5,3
G5. Функциональная диарея	20	14,9	9,4–22,1
G7. Функциональный запор	19	14,2	8,8–21,3
Всего	47	35,1	27,0–43,9
ФРОП у детей 4 лет и старше ($n = 46$)			
H2. Функциональные абдоминальные боли	18	39,1	25,1–54,6
H2b. СРК	5	10,9	3,6–23,6
с преобладанием запора	3	6,5	1,4–17,9
с преобладанием диареи	2	4,3	0,5–14,8
Всего	23	50	34,9–65,1

ДИ – доверительный интервал, СРК – синдром раздраженного кишечника, ФРОП – функциональные расстройства органов пищеварения

ФРОП в группах, стратифицированных по возрасту, представлены в процентах от числа пациентов данного возраста, включенных в исследование. Диагностика ФРОП проведена на основании клинических данных согласно Римским критериям IV (2016)

Таблица 2. Младенческие функциональные расстройства органов пищеварения в анамнезе у детей, госпитализированных в стационар с острыми респираторными заболеваниями

Признак	Частота, абс. (%)		P (критерий χ^2)
	АФРОП ($n = 70$)	НВФРОП ($n = 70$)	
G1. Младенческая регургитация	12 (17,1)	9 (12,9)	0,636
G4. Младенческие колики	39 (55,7)	16 (22,9)	< 0,001
G5. Функциональная диарея	7 (10)	4 (5,7)	0,530

АФРОП – группа детей, имевших функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) в анамнезе, но без гастроинтестинальных жалоб в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, у детей первого года жизни и в течение 6 месяцев у детей старше года. НВФРОП – группа детей, имеющих ФРОП в настоящее время (в течение 3 и более месяцев до госпитализации). Диагностика ФРОП проведена на основании клинических данных согласно Римским критериям IV (2016)

Отмечена тенденция к более частой регистрации ФРОП у пациентов старше 4 лет ($p = 0,074$) – они диагностированы у каждого второго пациента. Абдоминальная боль была основным симптомом у детей этого возраста, и у 10,8% клиническая картина соответствовала СРК (табл. 2). У 41,4% из них гастроинтестинальные жалобы появились уже в первые месяцы жизни (см. табл. 2).

Регистрировавшиеся в анамнезе ФРОП (не менее 3 месяцев для детей первого года и более

**Таблица 3.** Частота демографических факторов в сравниваемых группах, абс. (%)

Признак	Контроль (n=40)	АФРОП (n=70)	НВФРОП (n=70)	P (критерий χ^2)
Семья				
полная	35 (87,5)	68 (97,1)	60 (85,7)	0,052
неполная	5 (12,5)	2 (2,9)	10 (14,3)	
Возраст матери				
до 20 лет	–	–	–	0,614
от 20 до 30 лет	16 (40)	24 (34,3)	32 (45,7)	
от 30 до 40 лет	21 (52,5)	43 (61,4)	35 (50)	
40 лет и старше	3 (7,5)	3 (4,3)	3 (4,3)	
Возраст отца				
до 20 лет	–	–	1 (1,4)	0,005
от 20 до 30 лет	20 (50)	31 (44,3)	20 (28,6)	
от 30 до 40 лет	11 (27,5)	32 (45,7)	43 (61,4)	
40 лет и старше	9 (22,5)	7 (10)	6 (8,6)	
Образование матери				
среднее	9 (22,5)	19 (27,1)	30 (42,9)	0,045
высшее	31 (77,5)	51 (72,9)	40 (57,1)	
Образование отца				
среднее	13 (32,5)	23 (32,9)	29 (41,4)	0,495
высшее	27 (67,5)	47 (67,1)	41 (58,6)	
Трудовая деятельность матери				
работает	35 (87,5)	63 (90)	69 (98,6)	0,051
домохозяйка	5 (12,5)	7 (10)	1 (1,4)	
Трудовая деятельность отца				
работает	35 (87,5)	63 (90)	65 (92,9)	0,640
не работает	5 (12,5)	7 (10)	5 (7,1)	
Тип профессии матери (у работающих)				
человек – человек	28 (80)	42 (66,7)	51 (73,9)	0,105
человек – техника	7 (20)	17 (27)	18 (26,1)	
человек – художественный образ	–	4 (6,3)	–	
Тип профессии отца (у работающих)				
человек – человек	21 (60)	37 (58,7)	22 (33,8)	0,018
человек – техника	14 (40)	25 (40)	39 (60)	
человек – художественный образ	–	1 (1,6)	4 (6,2)	
Доход семьи (самооценка)				
низкий	1 (5)	9 (12,9)	7 (10)	0,198
средний	39 (95)	61 (87,1)	63 (90)	
высокий	–	–	–	
Социальное положение				
удовлетворены	40 (100)	69 (98,6)	69 (98,6)	0,749
не удовлетворены	–	1 (1,4)	1 (1,4)	
Жилищно-бытовые условия				
удовлетворены	40 (100)	66 (94,3)	61 (87,1)	0,038
не удовлетворены	0	4 (5,7)	9 (12,9)	
Курение				
отец	8 (20)	20 (28,6)	19 (27,1)	0,623
мать	2 (5)	3 (4,3)	4 (5,7)	
пациент	1 (2,5)	–	1 (1,4)	
Продукты быстрого питания и газированные напитки более 2 раз в неделю	1 (5)	7 (10)	9 (12,5)	0,198
Занятия физической культурой				
не занимаются	38 (95)	86 (97,1)	64 (91,4)	0,331
занимаются более 2 раз в неделю	2 (5)	2 (2,9)	6 (8,6)	

АФРОП – группа детей, имевших функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) в анамнезе, но без гастроинтестинальных жалоб в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, у детей первого года жизни и в течение 6 месяцев у детей старше года. НВФРОП – группа детей, имеющих ФРОП в настоящее время (в течение 3 и более месяцев до госпитализации). Контроль – дети, не имевшие ФРОП ни в анамнезе, ни в настоящее время

6 месяцев для детей старше года) отсутствовали к моменту проведения исследования у 38,9% от общего числа включенных в исследование (2-я группа). Главным образом в прошлом (группа АФРОП) регистрировались ФРОП раннего возраста (82,9%), значительно реже после 4 лет – 17,1% (см. табл. 2). Обращает на себя внимание отсутствие жалоб на запор в периоде раннего детства среди пациентов группы АФРОП. Абдоминальные боли, связанные в большинстве случаев с приемом пищи (5,7%), или период склонности к запорам (11,4%) отмечены в анамнезе после 4 лет.

Из всех детей, страдавших младенческими коликами в первые месяцы жизни (в сумме 55 пациентов из 2-й и 3-й групп), какие-либо гастроинтестинальные жалобы отсутствовали в периоде дальнейшего развития в 70,9% наблюдений.

Интересно, что родители чаще обращались за медицинской помощью по поводу функциональных расстройств в группе с АФРОП, чем с НВФРОП (57,1 против 35,7% случаев, $p=0,012$). Как правило, отмечались повторные курсы лечения (не менее 2). Комплекс лечения зависел от характера ФРОП и включал пеногасители, пробиотики, коррекцию питания (подбор функциональных заменителей грудного молока), слабительные.

Матери детей с НВФРОП реже в сравнении с двумя другими группами имели высшее образование ($p=0,024$) и были домохозяйками ($p=0,036$, табл. 3). Возраст отцов детей с НВФРОП был старше, чем в других сравниваемых группах, но возраст матерей не отличался. В этой группе профессиональная деятельность отцов чаще была связана с эксплуатацией техники, в двух других группах – с воспитанием, обучением и обслуживанием людей ($p=0,007$). Матери этих пациентов реже были удовлетворены своими жилищно-бытовыми условиями ($p=0,042$, см. табл. 3).

Дети группы НВФРОП выделялись более старшим возрастом, среди них реже, чем в других двух группах, встречались пациенты первого года жизни ($p=0,005$) и чаще – старше 3 лет ($p=0,007$), и они, соответственно, чаще посещали детский коллектив ($p=0,002$, табл. 4). По сравнению с контролем, в анамнезе детей с АФРОП и НВФРОП чаще встречались указания на гипоксическое поражение центральной нервной системы в перинатальном периоде ($p<0,001$). Матери детей группы контроля не указали в анкетах на эпизоды острых кишечных инфекций в анамнезе ($p<0,001$, см. табл. 4).

Дети с НВФРОП чаще на 34,0% (95% ДИ 20,0–48,1); ОР 1,98 (95% ДИ 1,47–2,69); ОШ 4,13 (95% ДИ 2,18–7,85) страдали повторными ОРЗ по

**Таблица 4.** Частота медико-биологических факторов в сравниваемых группах, абс. (%)

Признак	Контроль (n=40)	АФРОП (n=70)	НВФРОП (n=70)	P (критерий χ^2)
Возраст				
до 1 года	6 (15)	14 (20)	2 (2,9)	0,003
от 1 до 3 лет	21 (52,5)	33 (47,1)	30 (42,9)	
от 3 до 7 лет	12 (30)	21 (30)	34 (48,6)	
от 7 до 14 лет	0	1 (1,4)	3 (4,3)	
старше 14 лет	1 (2,5)	1 (1,4)	1 (1,4)	
Возрастная группа				
до 4 лет	31 (77,5)	56 (80)	47 (67,1)	0,193
старше 4 лет	9 (22,5)	14 (20)	23 (32,9)	
Пол				
женский	19 (47,5)	33 (47,1)	36 (51,4)	0,862
мужской	21 (52,5)	37 (52,9)	34 (48,6)	
Посещает детский коллектив	18 (45)	27 (38,6)	46 (65,7)	0,015
Отягощенный акушерский анамнез	8 (20)	17 (24,3)	19 (27,1)	0,751
Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы	2 (6)	22 (31,4)	26 (37,1)	0,048
Родились доношенными	40 (100)	70 (100)	70 (100)	1,0
Задержка психомоторного развития	3 (7,5)	3 (4,3)	8 (11,4)	0,287
Аллергические заболевания в анамнезе	16 (40)	34 (48,6)	31 (44,3)	0,677
Вакцинация				
по календарю	28 (70)	51 (72,9)	54 (77,1)	0,691
частичная	4 (10)	9 (12,9)	9 (12,9)	
отсутствует	8 (20)	10 (14,3)	7 (10)	
Повторные острые респираторные заболевания	13 (32,5)	25 (35,7)	48 (68,6)	< 0,001
Острые кишечные инфекции в анамнезе	–	14 (20)	21 (30)	< 0,001
гастроэнтерит	–	12 (17,1)	19 (27,1)	
энтерит	–	1 (1,4)	2 (2,9)	
колит	–	1 (1,4)	–	

АФРОП – группа детей, имевших функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) в анамнезе, но без гастроинтестинальных жалоб в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, у детей первого года жизни и в течение 6 месяцев у детей старше года.
НВФРОП – группа детей, имеющих ФРОП в настоящее время (в течение 3 и более месяцев до госпитализации). Контроль – дети, не имевшие ФРОП ни в анамнезе, ни в настоящее время

сравнению с теми, кто не имел гастроинтестинальных жалоб на момент госпитализации.

Пациенты с НВФРОП (в сравнении с другими группами) чаще госпитализировались по поводу назофарингита ($p=0,013$), и у них чаще был диагностирован отит ($p=0,019$, табл. 5).

В связи с отличием возрастной структуры ФРОП наблюдавшиеся пациенты были стратифицированы по возрасту. В табл. 6 приведены только те признаки, которые статистически различались

при обобщенном анализе (согласно табл. 3–5). Из ее данных видно, что у пациентов младше 4 лет подтверждены тенденции, выявленные при статистическом анализе наблюдавшихся в целом. И вне зависимости от возраста у детей с жалобами на функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (как в анамнезе, так и в настоящее время) чаще регистрировались повторные ОРЗ, острые кишечные инфекции в анамнезе, им чаще назначалась антибактериальная терапия в стационаре.

Обсуждение

ФРОП широко распространены в педиатрической популяции по всему миру. Однако сохраняется большой спектр нерешенных вопросов. Предложенные методы лечения эффективны не у всех пациентов. Предположительно, это может быть обусловлено многообразием патогенетических механизмов генерации жалоб. Остается неясным, влияют ли ФРОП на заболеваемость ОРЗ у детей и могут ли ОРЗ способствовать формированию ФРОП. Данное исследование представляет собой первую попытку обозначить ключевые точки проблематики.

Результаты работы показали, что у младенцев и детей раннего возраста с ОРЗ, госпитализированных в стационар, частота ФРОП составила 35,1% (95% ДИ 27,0–43,9), что совпадает с полученными ранее популяционными данными в этой возрастной группе. В недавнем систематическом обзоре представлен диапазон суммарной распространенности ФРОП 25–38% [1, 17]. По данным одних авторов, регургитация и функциональные запоры встречаются чаще, достигая 25,9 и 31% соответственно [1, 17], другие исследователи сообщают о преобладании колик и функциональной дисхезии (23 и 15% соответственно) [4]. В нашем исследовании у детей младше 4 лет чаще диагностировали функциональную диарею и запор, что может объясняться большей долей детей старше года и динамикой структуры ФРОП по мере роста [18]. Диагностика ФРОП у детей раннего возраста зависела от сведений, предоставленных матерью, а колики и регургитация относятся к симптомам в пределах ожидаемого поведения здоровых младенцев. Нельзя исключить, что регургитация оценивалась респондентами как физиологическая и не была поводом для беспокойства. Вместе с тем колики регистрировались в анамнезе половины пациентов, и у 70% из них купировались к 6–12 месяцам или раньше. Действительно, регургитация и колики, как правило, носят временный характер и имеют тенденцию исчезать к 12 месяцам [19].

Таблица 5. Частота клинических факторов в сравниваемых группах, абс. (%)

Признак	Контроль (n=40)	АФРОП (n=70)	НВФРОП (n=70)	P (критерий χ^2)
Диагноз				
назофарингит	7 (17,5)	8 (11,4)	21 (30)	0,005
обструктивный ларингит	10 (25)	24 (34,3)	12 (17,1)	
обструктивный бронхит	12 (30)	25 (35,7)	15 (21,4)	
пневмония	11 (27,1)	13 (18,6)	22 (31,4)	
Сопутствующие заболевания				
атопический дерматит	1 (2,5)	2 (2,9)	3 (4,3)	0,501
пиелонефрит	1 (2,5)	–	3 (4,3)	
Острый отит	1 (2,5)	2 (2,9)	9 (12,9)	0,030
Антибактериальная терапия	25 (62,5)	50 (71,4)	54 (77,1)	0,261

АФРОП – группа детей, имевших функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) в анамнезе, но без гастроинтестинальных жалоб в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, у детей первого года жизни и в течение 6 месяцев у детей старше года.
НВФРОП – группа детей, имеющих ФРОП в настоящее время (в течение 3 и более месяцев до госпитализации). Контроль – дети, не имевшие ФРОП ни в анамнезе, ни в настоящее время

Длительный плач ребенка, вызванный коликами, и значительное недомогание, ассоциированное с твердым стулом, – основные поводы обращения за медицинской помощью [17, 18], что нашло подтверждение и в настоящем исследовании.

У половины (50%, 95% ДИ 34,9–65,1) детей с ОРЗ старше 4 лет были диагностированы ФРОП, что выше популяционной распространенности. В различных исследованиях их общая частота варьировала от 23 до 30% [1, 5–7], и не сообщалось о возрастной зависимости структуры ФРОП среди детей старше 4 лет [6]. Функциональные запоры, СРК и абдоминальные боли были наиболее исследованными ранее состояниями. У детей с ОРЗ значительно преобладала абдоминальная боль, что также выше, чем представлено в предшествующих эпидемиологических исследованиях (13,5%) [20]. У 29% детей, имевших младенческие ФРОП, диспепсические жалобы сохранялись и в более старшем возрасте. Похожие сведения были получены и другими авторами [3, 18].

У госпитализированных пациентов с ОРЗ чаще регистрировались острые кишечные инфекции в анамнезе. Вопрос первичности ФРОП, predisполагающих к острым кишечным инфекциям, или ведущей роли острых кишечных инфекций в развитии постинфекционных ФРОП в настоящем исследовании не был поднят, хотя он имеет важное значение для педиатрической практики. В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что через 1–6 месяцев после инфекционного гастроэнтерита у четверти пациентов наблюдается значительное увеличение ФРОП, связанных с болями в животе

и запорами [21–24]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить долю пациентов с ФРОП, у которых острые кишечные инфекции были основным триггером длительных жалоб. Оценка вероятных факторов риска была бы полезна для своевременной коррекции лечения инфекционной диареи с целью предотвратить постинфекционные кишечные расстройства.

Наши результаты показали, что дети с ФРОП страдали повторными ОРЗ чаще по сравнению с теми, кто не имел гастроинтестинальных жалоб в момент госпитализации, на 34,0% (95% ДИ 20,0–48,1); ОР 1,98 (95% ДИ 1,47–2,69); ОШ 4,13 (95% ДИ 2,18–7,85). E.S. McKeown и соавт. изучили частоту постинфекционных ФРОП у взрослых после эпизодов кишечных и некишечных инфекций. СРК был более частым после некишечной инфекции, чем в контрольной группе [25]. В более позднем исследовании H. Paula и соавт. установили наличие независимой связи СРК с некишечными инфекциями, которые лечили антибиотиками [26]. Интересно, что факт использования антибиотиков как таковой приводит к повышенному риску инфекционной диареи у детей [27]. В данном контексте следует подчеркнуть: в нашем исследовании детям с ФРОП чаще назначались антибиотики, и у них чаще был диагностирован отит.

Анализ ассоциации ФРОП с возможными медико-социальными факторами риска выявил некоторые любопытные результаты. В группе детей с ФРОП младше 4 лет возраст отцов был больше, а тип их профессии чаще имел отношение к эксплуатации техники. Матери детей с ФРОП были менее удовлетворены своим материальным положением и реже имели высшее образование. Ранее сообщалось, что взаимодействие между родителем и младенцем, особенно отцом и младенцем, менее оптимально при наличии ФРОП у ребенка. Кроме того, взаимодействие между родителями в этом случае чаще бывает проблемным по сравнению с контрольными семьями [28]. Возможно, дальнейшие исследования оценят, как обнаруженные факторы влияют на психоэмоциональный климат в семье, а также их вероятную роль в восприятии ФРОП родителями.

Среди ограничений нашего исследования надо отметить небольшой размер выборки, который не позволил определенно оценить возможные характеристики детей старше 4 лет с ФРОП. Возраст детей с НВФРОП был смещен в сторону младшего возраста из-за того, что они в большей мере нуждаются в госпитализации по поводу ОРЗ. Возможно, матери, согласившиеся заполнить анкету, были более мотивированы из-за



Таблица 6. Частота медико-социальных и клинических факторов в сравниваемых группах, стратифицированных по возрасту (младше и старше 4 лет), абс. (%)

Признак	Контроль (n=40)	АФРОП (n=70)	НВФРОП (n=70)	P (критерий χ^2)
Возраст детей				
до 4 лет	31 (77,5)	56 (80)	47 (67,1)	0,193
4 года и старше	9 (22,5)	14 (20)	23 (32,9)	
Возраст отца				
возраст ребенка до 4 лет				0,013
до 30 лет	13 (41,9)	27 (48,2)	17 (36,2)	
от 30 до 40 лет	10 (32,3)	27 (48,2)	26 (55,3)	
40 лет и старше	8 (25,8)	2 (3,6)	4 (8,5)	
возраст ребенка 4 года и старше				0,020
до 30 лет	7 (77,8)	4 (28,6)	4 (17,4)	
от 30 до 40 лет	1 (11,1)	5 (35,7)	17 (73,9)	
40 лет и старше	1 (11,1)	5 (35,7)	2 (8,7)	
Образование матери				
возраст ребенка до 4 лет				0,035
среднее	6 (19,4)	17 (30,4)	22 (46,7)	
высшее	25 (80,6)	39 (69,6)	25 (53,2)	
возраст ребенка 4 года и старше				0,379
среднее	3 (33,3)	2 (14,3)	8 (34,8)	
высшее	6 (66,7)	12 (85,7)	15 (65,2)	
Трудовая деятельность матери				
возраст ребенка до 4 лет				0,049
работает	28 (90,3)	49 (87,5)	47 (100)	
домохозяйка	3 (9,7)	7 (12,5)	–	
возраст ребенка 4 года и старше				0,091
работает	7 (77,8)	14 (100)	22 (95,7)	
домохозяйка	2 (22,2)	–	1 (4,3)	
Тип профессии отца (у работающих)				
возраст ребенка до 4 лет				0,023
человек – человек	18 (64,3)	31 (60,8)	15 (32,6)	
человек – техника	10 (35,7)	19 (37,3)	28 (60,9)	
человек – художественный образ	–	1 (2,0)	3 (6,5)	
возраст ребенка 4 года и старше				0,846
человек – человек	3 (42,9)	6 (50,0)	7 (36,8)	
человек – техника	4 (57,2)	6 (50,0)	11 (57,9)	
человек – художественный образ	–	–	1 (5,3)	
Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы				
до 4 лет	1 (3,2)	17 (30,4)	15 (31,9)	0,007
4 года и старше	1 (11,1)	5 (35,7)	11 (47,8)	0,116
Повторные острые респираторные заболевания				
до 4 лет	11 (35,5)	16 (28,6)	28 (59,6)	0,005
4 года и старше	2 (22,2)	9 (64,3)	20 (87,0)	0,003
Острые кишечные инфекции в анамнезе				
до 4 лет	–	8 (15,3)	15 (31,9)	<0,001
4 года и старше	–	6 (42,9)	6 (26,1)	0,074
Отит				
до 4 лет	1 (3,2)	2 (3,6)	5 (10,6)	0,245
4 года и старше	–	–	4 (17,4)	–
Антибактериальная терапия				
до 4 лет	17 (54,8)	46 (82,1)	38 (80,9)	0,011
4 года и старше	8 (88,9)	4 (28,6)	16 (69,9)	0,009

АФРОП – группа детей, имевших функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) в анамнезе, но без гастроинтестинальных жалоб в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, у детей первого года жизни и в течение 6 месяцев у детей старше года.
НВФРОП – группа детей, имеющих ФРОП в настоящее время (в течение 3 и более месяцев до госпитализации). Контроль – дети, не имевшие ФРОП ни в анамнезе, ни в настоящее время

гастроинтестинальных проблем их детей. Мы не имели возможности изучить анамнез детей по медицинским амбулаторным картам, и поэтому данные анамнеза могут быть субъективными. Нами не было проведено дополнительное обследование детей по поводу гастроэнтерологических жалоб, однако у всех пациентов отсутствовали «симптомы тревоги», требующие неотложного диагностического поиска. Для сравнения мы использовали результаты эпидемиологических исследований, в которых изучалась распространенность ФРОП, диагностируемых главным образом по Римским критериям III. Ограниченные исследования, применившие Римские критерии IV, показали значительно более низкую частоту ФРОП, однако относительная частота каждого расстройства не изменилась [29].

Сильной стороной настоящего исследования считаем выявленные тенденции, которые, тем не менее, нуждаются в проверке. Имеются скудные данные о значении некишечных инфекций в развитии ФРОП у взрослых. Вероятно, у детей, которые более восприимчивы к респираторным инфекциям, последние имеют весомую роль, так как наблюдавшиеся нами пациенты с ФРОП чаще болели повторными ОРЗ. Кроме того, среди детей старше 4 лет, госпитализированных в стационар с ОРЗ, частота ФРОП была выше, чем в среднем у детей этого возраста. Определение роли респираторных инфекций, особенно повторных, в качестве триггера ФРОП или фактора, снижающего эффективность лечения, – важная научная и клиническая задача. Ее решение может быть полезным для разработки алгоритма лечения и реабилитации детей с функциональными расстройствами органов пищеварения, которые значительно снижают качество жизни и влияют на психоэмоциональное состояние пациентов.

Выводы

1. У младенцев и детей раннего возраста с ОРЗ, госпитализированных в стационар, частота ФРОП составила 35,1% (95% ДИ 27,0–43,9), чаще встречались функциональная диарея – 14,9% (95% ДИ 9,4–22,1) и запор – 14,2% (95% ДИ 8,8–21,3).
2. У 50% (95% ДИ 34,9–65,1) детей с ОРЗ старше 4 лет были диагностированы ФРОП, что выше популяционных данных. Преобладала абдоминальная боль – 39,1% (95% ДИ 25,1–54,6).
3. Дети с ФРОП страдали повторными ОРЗ чаще на 34,0% (95% ДИ 20,0–48,1); ОР 1,98 (95% ДИ 1,47–2,69); ОШ 4,13 (95% ДИ 2,18–7,85) по сравнению с теми, кто не имел гастроинтестинальных жалоб на момент госпитализации. ☺



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Е.Р. Мескина – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста; М.К. Хадисова – формирование групп

пациентов, набор клинического материала, анализ результатов, статистическая обработка данных, написание текста. Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Shulman RJ, Hyams JS, Palsson O, van Tilburg MAL. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012.
2. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207–16. doi: 10.5223/pghn.2019.22.3.207.
3. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, Harb T, Hegar B, Lifschitz C, Ludwig T, Miqdady M, de Morais MB, Osatakul S, Salvatore S, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Thapar N. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–7. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
4. Chogle A, Velasco-Benitez CA, Chanis R, Mejia M, Saps M. Multicountry cross-sectional study found that functional gastrointestinal disorders such as colic and functional dyschezia were common in South American infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):708–13. doi: 10.1111/apa.14196.
5. Boronat AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3915–27. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915.
6. Peralta-Palmezano JJ, Guerrero-Lozano R. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school children and adolescents. *Korean J Gastroenterol*. 2019;73(4):207–12. doi: 10.4166/kjg.2019.73.4.207.
7. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39–43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.008.
8. Dhroove G, Saps M, Garcia-Bueno C, Leyva Jiménez A, Rodriguez-Reynosa LL, Velasco-Benitez CA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Mexican schoolchildren. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):13–8. doi: 10.1016/j.rgm.2016.05.003.
9. Макарова ЕГ, Украинцев СЕ. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):392–9. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788. [Makarova EG, Ukraintsev SE. [Functional gastrointestinal disorders in infants: Long-term consequences and modern approaches for prevention and treatment]. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):392–9. Russian. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788.]
10. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Dig Dis*. 2017;35 Suppl 1:5–13. doi: 10.1159/000485409.
11. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):256–74. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054.
12. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515–22. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
13. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–44. doi: 10.1126/science.aad9378.
14. Заплатников АЛ, Гирина АА. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(4):215–21. [Zaplatnikov AL, Girina AA. [More on frequently ill children problematics]. *Pediatrics*. 2015;94(4):215–21. Russian.]
15. Самсыгина ГА, Выжлова ЕН. Еще раз о проблемах понятия «Часто болеющие дети». *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(4):209–15. [Samsygina GA, Vyjlova EN. [Once again about the problems of “frequently ill children” notion]. *Pediatrics*. 2016;95(4):209–15. Russian.]
16. Романцов МГ, Мельникова ИЮ. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии. *Поликлиника*. 2014;(6):72–4. [Romantsov MG, Mel'nikova IYu. [Frequently ill children: issues of pharmacotherapy]. *Poliklinika*. 2014;(6):72–4. Russian.]
17. Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6547–58. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6547.
18. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rousteer A, Palsson OS, Kim SM, Whitehead WE. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015;166(3):684–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.039.
19. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(7):1189–93. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01306.x.
20. Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126982. doi: 10.1371/journal.pone.0126982.
21. Pensabene L, Talarico V, Concolino D, Ciliberto D, Campanozzi A, Gentile T, Rutigliano V, Salvatore S, Annamaria Staiano A, Lorenzo CD. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *J Pediatr*. 2015;166(4):903–7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.050.
22. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(2):177–88. doi: 10.1111/apt.13006.
23. Ермоленко КД. Структура функциональной патологии органов пищеварения у детей после вирусных кишечных инфекций. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017;(1):59–63. [Ermolenko KD. [Structure of functional disorders of the digestive system in children, after viral intestinal infections]. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2017;(1):59–63. Russian.]
24. Ермоленко КД, Гончар НВ, Лобзин ЮВ, Григорьев СГ. Предикторы формирования функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта после норовирусной инфекции у детей. *Журнал инфектологии*. 2017;9(2):42–7. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-42-47. [Ermolenko KD, Gonchar NV, Lobzin YV, Grigoriev SG. [Predictors of formation of functional disorders of gastrointestinal tract after norovirus infection]. *Journal Infectology*. 2017;9(2):42–7. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-42-47.]
25. McKeown ES, Parry SD, Stansfield R, Barton JR, Welfare MR. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(9):839–43. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00821.x.
26. Paula H, Grover M, Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ.



Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(11):1580–6. doi: 10.1111/nmo.12655.

27. Kolsin JM, Lopman BA, Payne DC, Wikswo ME, Dunn JR, Halasa NB, Hall AJ. Evaluating previous antibiotic use as a risk factor for acute gas-

troenteritis among children in Davidson County, Tennessee, 2014–2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):e86–91. doi: 10.1093/jpids/piy044.

28. Rähkä H, Lehtonen L, Huhtala V, Saleva K, Korvenranta H. Excessively crying infant in the family: mother-infant, father-infant and mother-father interaction. *Child Care Health Dev.*

2002;28(5):419–29. doi: 10.1046/j.1365-2214.2002.00292.x.

29. Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: Comparison between Rome III and Rome IV criteria. *J Pediatr.* 2018;199:212–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.03.037.

Are functional gastrointestinal disorders a clinically significant comorbid factor for acute respiratory infection in children?

E.R. Meskina¹ • M.K. Khadisova¹

Rationale: Functional gastrointestinal disorders (FGID) are highly prevalent in children worldwide. Current concept of FGID pathophysiology implies contributions from various mechanisms. Information in the role of acute respiratory infections in the development of FGID in children is lacking.

Aim: To determine the prevalence of FGID in children hospitalized to the department of infectious diseases with acute respiratory tract infections (ARTI) and their association with demographic, medical biological factors and clinical manifestations.

Materials and methods: We performed observational and cross-sectional study with continuous patient sampling. The study included 180 ARTI patients, whose mothers agreed to fill in the proposed questionnaire of 41 items. The diagnosis of FGID during in-hospital stay was made based on clinical data in accordance with the Rome criteria IV (2016) and by standard collection of the information from the parents. The stool characteristics were assessed with the Bristol scale. The rate of recurrent ARTI was assessed by the resistance index of above 0.5. We considered clinical symptoms of ARTI at the admittance, the rates of bacterial complications and the need in antibacterial treatment.

Results: The prevalence of FGID in hospitalized children with ARTI below 4 years of age ($n = 134$) was 35.1% (95% confidence interval [CI]) 27.0–43.9); they had higher rates of functional diarrhea (14.9%, 95% CI 9.4–22.1) and constipation (14.2%, 95% CI 8.8–21.3). Among those above 4 years of age ($n = 46$), FGID were diagnosed in 50% (95% CI 34.9–65.1) of the cases; with most frequent symptoms being abdominal pain (39.1%, 95% CI

25.1–54.6) and irritable bowel syndrome (10.8%). Irrespective of their age, the children with FGID had higher rates of ARTI recurrence (by 34.0%, 95% CI 20.0–48.1; relative risk 1.98, 95% CI 1.47–2.69; odds ratio 4.13, 95% CI 2.18–7.85) and intestinal infections in their past history, compared to those without any gastrointestinal symptoms during the index hospitalization. In children with FGID, ARTI were more frequently complicated by otitis and they had higher requirement in antibiotics. The mothers of the infants and toddlers with FGID had lower educational level (smaller proportion of those with high school education) and were less satisfied with their home and living conditions, whereas their fathers were older and more frequently employed in vehicle operations and less frequently were occupied in communication-related professions.

Conclusion: Acute respiratory infections, especially recurring, may play a significant role in the development and maintenance of FGID in children. Further studies are necessary, which may result in useful information for the development of tailored strategies to treatment and prevention.

Key words: children, functional gastrointestinal disorders, acute respiratory infection

For citation: Meskina ER, Khadisova MK. Are functional gastrointestinal disorders a clinically significant comorbid factor for acute respiratory infection in children? *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(4):231–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-020.

Received 12 March 2020; revised 7 April 2020; accepted 16 April 2020; published online 28 April 2020

Elena R. Meskina – MD, PhD, Head of Children's Infectious Disease Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 121 61 72. E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Marima K. Khadisova – MD, PhD, Research Fellow, Children's Infectious Disease Department¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 264 93 30. E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

E.R. Meskina, the study concept and design, data management and analysis, text editing; M.K. Khadisova, patient recruitment, clinical data collection, analysis of the results, statistical analysis, text writing. Both authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Шестилетний опыт выполнения операции Росса у детей с врожденным пороком аортального клапана

Акатов Д.С.¹ • Белов В.А.¹ • Хомич Д.Е.¹ • Бухарева О.Н.¹ • Макаров А.А.¹ • Котов С.Н.¹ • Шнейдер Ю.А.¹

Актуальность. Вопрос выбора оптимального метода коррекции стеноза или недостаточности аортального клапана в детской практике остается дискуссионным. Одни врачи отдают предпочтение транслюминальной баллонной ангиопластике, вторые – открытой комиссуротомии, третьи – протезированию аортального клапана либо пластике с протезированием створок различными материалами, четвертые – операции Росса. Каждая из методик имеет как преимущества, так и недостатки в ближайшем и отдаленном периодах.

Цель – оценить результаты выполнения операции Росса, а также осложнения, выживаемость и риск повторных операций в отдаленном периоде.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 32 операций Росса, выполненных у детей в возрасте от 3 дней до 18 лет в период с конца 2012 по начало 2019 года. Детей

в возрасте до года было 8, из них 1 новорожденный. Всем детям выполняли имплантацию легочного аутографта в аортальную позицию. У 31 пациента использовался гомографт в позиции легочной артерии, 1 пациенту вместо клапана легочной артерии имплантирован аортальный аутографт. Средний возраст детей составил 6,8 года, средний вес – 27,7 кг (3,9–74,6 кг).

Результаты. В ближайшем послеоперационном периоде летальный исход зарегистрирован у 2 (6,25%) детей. В отдаленном периоде было обследовано 26 пациентов, средний период наблюдения составил 2,5 года. Показаний для замены гомографта в период наблюдения не было. У одного ребенка, которому имплантировали аортальный аутографт в легочную позицию, его замена понадобилась через 4,5 года. Данными о летальных исходах в отдаленном периоде мы не располагаем.

Заключение. Операция Росса дает удовлетворительные результаты в ближайшем и средне-отдаленном послеоперационном периодах. Для определения сроков, а также доли повторных операций на легочном гомографте и аортальном клапане необходимо дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: операция Росса, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана

Для цитирования: Акатов ДС, Белов ВА, Хомич ДЕ, Бухарева ОН, Макаров АА, Котов СН, Шнейдер ЮА. Шестилетний опыт выполнения операции Росса у детей с врожденным пороком аортального клапана. Альманах клинической медицины. 2020;48(4):240–5. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-049.

Поступила 25.07.2019; доработана 27.03.2020; принята к публикации 25.09.2020; опубликована онлайн 13.10.2020

Патология аортального клапана встречается в 5–8,8% случаев [1, 2]. У пациентов с поражением аортального клапана применяется операция Росса, которая, в отличие от протезирования аортального клапана, позволяет избежать приема антикоагулянтов. Однако использование легочного аутографта в позиции корня аорты неизбежно сопровождается восстановлением путей оттока из правого желудочка клапанносодержащими биологическими протезами, срок службы которых варьирует от 3 до 7 лет. Но в связи с тем что вмешательство проводится и на пораженном аортальном клапане, и на нормальном клапане легочной артерии, в отдаленном периоде возникает обструкция или недостаточность на клапане легочной артерии. Кроме того, в отдаленном периоде возможно расширение корня неоаорты и впоследствии развитие его недостаточности. Таким образом, возникшие в отдаленном периоде специфические осложнения после

процедуры Росса могут привести к повторным операциям, но уже на двух клапанах сердца.

Цель исследования – оценить результаты операции Росса, а также осложнения, выживаемость и риск повторных операций в отдаленном периоде.

Материал и методы

Мы провели ретроспективное исследование детей в возрасте до 18 лет с недостаточностью, стенозом или комбинированным пороком аортального клапана. Всего с конца 2012 г. выполнено 32 операции Росса. Детей в возрасте до года было 8, из них 1 прооперирован в возрасте 3 дней. Распределение детей по возрасту дано в табл. 1.

Расширение выводного отдела левого желудочка понадобилось в 5 случаях, этим детям выполнялась процедура Росса – Конно. Выбор операции Росса вместо протезирования аортального клапана зависел от полученных результатов



обследования пациентов и от предпочтений их родителей.

Техника операций

У всех детей была выполнена стандартная срединная стернотомия. Искусственное кровообращение подключали с бикавальной канюляцией или канюляцией единой венозной канюлей в правое предсердие и кардиоплегией в корень аорты холодным раствором Кустодиол, левопредсердный катетер – через устье правых легочных вен для разгрузки левых отделов. В случае недостаточности аортального клапана выполнялась селективная кардиоплегия в коронарные артерии после пережатия и поперечного вскрытия аорты. После кардиopleгии проводили ревизию клапана для определения возможности выполнения пластической операции; при невозможности или неудаче пластической коррекции выполнялась процедура Росса. Сначала выделяли легочный аутографт с мышцами выводного отдела правого желудочка без повреждения ствола левой коронарной артерии, ее ветвей и первой септальной ветви передней межжелудочковой артерии. Выделялись коронарные артерии на площадках, иссекались створки аортального клапана и, если необходимо, рассекалось фиброзное кольцо аортального клапана между правой и левой коронарными створками с продолжением на межжелудочковую перегородку. У некоторых детей при выраженном эндокардиальном фиброзе левого желудочка выполняли миоэктомию и парциальную резекцию эндокарда, подшивали аутографт к фиброзному кольцу аортального клапана и реимплантировали коронарные артерии в стенку аутографта, после чего восстанавливали целостность восходящей аорты. Если сопутствующих дефектов не наблюдалось, зажим с аорты снимался, протезирование легочной артерии в ряде случаев проводилось на параллельной перфузии.

Результаты

Летальность на госпитальном этапе

В ближайшем послеоперационном периоде зарегистрировано два летальных исхода. Первый ребенок поступил в возрасте 16 лет с комбинированным стенозом аортального клапана. После операции у него развилась острая сердечная недостаточность на фоне нарушения коронарного кровотока.

Второй ребенок был прооперирован в 8 лет. Он был экстубирован, но на второй день после операции появились признаки острого геморрагического инсульта. Ребенок был переведен

Акатов Денис Сергеевич – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8401-2556>
✉ 238312,
Калининградская область, Гурьевский р-н, пос. Родники, Калининградское шоссе, 4, Российская Федерация. E-mail: adeniss@mail.ru

Белов Вячеслав Александрович – заведующий кардиохирургическим отделением № 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0945-8208>

Хомич Дина Евгеньевна – врач-кардиолог, кардиохирургическое отделение № 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1257-9043>

Бухарева Ольга Николаевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, кардиохирургическое отделение № 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4041-4641>

Макаров Андрей Анатольевич – заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 1¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3112-5191>

Котов Сергей Николаевич – заведующий отделением функциональной диагностики¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

Шнейдер Юрий Александрович – д-р мед. наук, профессор, главный врач¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

¹ ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России (г. Калининград); 238312, Калининградская область, Гурьевский р-н, пос. Родники, Калининградское шоссе, 4, Российская Федерация

на искусственную вентиляцию легких и умер на 48-е сутки на фоне полиорганной недостаточности.

Повторные операции в раннем послеоперационном периоде
Двустворчатый аортальный аутографт имплантировали одному ребенку. После операции у него развилась правожелудочковая недостаточность, что потребовало дополнить операцию наложением двунаправленного кавалепульмонального анастомоза.

Подключение экстракорпоральной мембранозной оксигенации потребовалось одному ребенку, которому была выполнена операция Росса, а впоследствии, по причине прогрессирования признаков сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, операция Беналла – Де Боно.

Еще одному ребенку, поступившему к нам со стенозом аортального и недостаточностью митрального клапана в возрасте 3 лет, имплантировали электрокардиостимулятор. До этого пациенту была выполнена резекция коарктации аорты, транслуминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) рекоарктации аорты, а также неоднократно ТЛБАП аортального клапана. После очередной ТЛБАП у ребенка развилась недостаточность митрального клапана, по месту жительства выполнена пластика аортального и митрального клапанов. При поступлении к нам у ребенка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) диагностированы стеноз аортального клапана и недостаточность митрального клапана, в связи с чем выполнена операция Росса и протезирование митрального клапана биологическим протезом. В табл. 2 приведены осложнения после операции Росса в госпитальном периоде.

У детей в возрасте до 3 лет осложнений не наблюдалось. У двух пациентов, один из которых был новорожденным, проведено отсроченное ушивание грудины.

Результаты в отдаленном периоде

После выписки мы оценивали состояние неоаортального клапана и клапана легочной артерии. Имеется информация о состоянии клапанов легочной артерии и аорты у 26 пациентов, средний период наблюдения составил 865 ± 612 дней. Данные результатов осмотра пациентов по месту жительства и показателей ЭхоКГ получены по электронной почте от родителей или при осмотре пациентов в поликлинике ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России (г. Калининград).

**Таблица 1.** Сводные данные пациентов

Показатель	Количество пациентов, абс.			
	младше 1 года	1–3 года	старше 3 лет	всего
	8	3	21	32
Средний возраст (min–max)	112 дней (3–203 дня)	1,8 года (1,5–2,5 года)	9,8 года (3,1–16 лет)	6,8 года (3 дня – 16 лет)
Вид патологии аортального клапана				
стеноз	7	2	5	14
недостаточность	1	1	7	9
комбинированный порок	0	0	9	9
Операция				
Росса	6	2	18	26
Росса – Конно	2	–	3	5
двойного переключения при операции Росса		1		1
Вес, кг (min–max)	6,4 (4,5–8)	12 (10–14)	38 (15–74,6)	27,7 (3,9–74,6)
Предшествующая операция				
ТЛБАП	2		2	4
пластика аортального клапана	2	2	4	8
реимплантация ПКА			1	1
имплантация электрокардиостимулятора			1	1
резекция коарктации аорты	1			1
Время пережатия аорты, мин	88,2 ± 26,1	86 ± 11	98 ± 36,9	94,75 ± 34,2
Время искусственного кровообращения, мин	111,5 ± 38,4	114 ± 17,9	146 ± 60,5	135 ± 58,1
Нахождение в ОАиР, дни*	3,8 ± 3,3	7 ± 6	1,5 ± 0,96	2,7 ± 3
Госпитальный период, дни*	16,5 ± 6,1	16,6 ± 5,7	9,4 ± 2,16	12 ± 5,2

ОАиР – отделение анестезиологии и реанимации, ПКА – правая коронарная артерия, ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика

* Без учета летальных исходов

Согласно данным литературы, самая частая причина для повторных операций в отдаленном периоде – нарушение функций клапана легочной артерии. Показанием для повторных операций служат клинические проявления сердечной недостаточности, а также выраженная недостаточность или стеноз на легочном клапане по результатам ЭхоКГ-исследований. В соответствии с полученными данными, в нашей серии наблюдений операция была необходима только одному ребенку, которому мы имплантировали в легочную артерию не гомографт, а аортальный аутографт с отсеченной створкой. Через 4,5 года ему реимплантировали гомографт в легочную артерию. В остальных случаях показаний к повторной хирургической коррекции не было.

Вторая проблема в отдаленном периоде после операции Росса – недостаточность аортального клапана. В нашей серии наблюдений недостаточность клапана у пациентов была умеренной или минимальной, в связи с чем в повторных

операциях на аортальном клапане не было необходимости.

Обсуждение

У детей, прооперированных в нашем центре по поводу стеноза или недостаточности аортального клапана, а также их комбинации, мы не увидели разницы в частоте повторных операций в отдаленном периоде.

Во многих центрах методикой выбора признана баллонная ангиопластика. Ее преимущества – быстрота и относительная легкость выполнения, а также более быстрое восстановление после процедуры. J.W. Brown и соавт. [3] получили удовлетворительные результаты в отдаленном периоде после открытой комиссуротомии, тогда как после ТЛБАП с течением времени у многих детей развивалась недостаточность аортального клапана. J.S. Nelson и соавт. в своем многоцентровом исследовании показали, что большинству (41%) детей, которым выполняли операцию Росса, до



этого проводилась ТЛБАП [4]. Мы не выполняем данную процедуру, также предпочитая открытую комиссуротомию. По нашему мнению, «зрячая» и подконтрольная коррекция имеет меньше вероятности повторных операций в будущем. К тому же при невозможности выполнения комиссуротомии в операционной можно применить другую тактику, в том числе Росса или Росса – Конно, для создания удовлетворительного выхода из левого желудочка.

Многие авторы предпочитают протезирование аортального клапана как менее травматичную процедуру. При операции Росса вмешательство осуществляется на двух клапанах – аортальном и легочном, что в отдаленном периоде может привести к необходимости выполнения повторных операций на этих клапанах. Преимущество же хорошо выполненной операции Росса заключается в отсутствии терапии и необходимости применения антиагрегантов, антикоагулянтов и контроля международного нормализованного отношения. Для многих родителей это становится весомым аргументом в пользу операции Росса. Кроме того, при протезировании аортального клапана низкий вес и маленький возраст служат факторами риска неуспешного результата коррекции. В таких случаях операция Росса представляется единственным возможным вариантом.

Таким образом, перемещение легочной артерии с фиброзным кольцом с расширением выводного отдела левого желудочка – процедурой Конно – или без нее выполняется во многих клиниках, особенно у детей в возрасте до года со стенозом или недостаточностью аортального клапана и невозможностью провести пластическую операцию. Мы стараемся выполнить пластическую операцию аортального клапана у всех детей, прежде чем перейти к операции Росса. В операционной проводится чреспищеводная ЭхоКГ, по данным которой осуществляется оценка клапана; при неудовлетворительных результатах делается операция Росса.

Одни из основных определяющих факторов выбора данной хирургической тактики – возраст ребенка и риски. По данным литературы, дети до года представляют собой группу большего риска, чем дети более старшего возраста. Так, по данным разных авторов [5–7], летальность у маленьких детей может достигать 75%. R.K. Woods и соавт. [8] проанализировали данные 145 новорожденных и детей до года. Госпитальная летальность составила 16%, при этом в группе новорожденных она была чуть выше (29%), чем в группе грудных детей (11%). По нашим результатам, выживаемость

Таблица 2. Осложнения операции Росса в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Количество пациентов, абс.
Кровотечение	2
ОНМК	1
ЭКМО	1
Имплантация электрокардиостимулятора	1
Летальный исход	2

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЭКМО – аппарат экстракорпоральной мембранозной оксигенации

новорожденных в госпитальном периоде составила 100%, а в группах более старшего возраста умерли два ребенка. Таким образом, общая летальность в ближайшем послеоперационном периоде в нашем центре составила 6,25%. Оба ребенка были старше 3 лет. У одного ребенка развилась острая сердечная недостаточность в первые сутки после операции, что было связано с нарушением коронарного кровотока. Это потребовало выполнения протезирования восходящей аорты с реплантацией коронарных артерий. Несмотря на проводимые мероприятия, у ребенка прогрессировала сердечная недостаточность, в связи с чем был подключен аппарат экстракорпоральной мембранозной оксигенации. Через 6 дней констатирована смерть пациента. У второго ребенка в послеоперационном периоде развилась острая недостаточность мозгового кровообращения. При этом показатели гемодинамики, по данным ЭхоКГ и других методов обследования, были удовлетворительными. Пациент находился в коме в течение 46 дней, на 48-е сутки констатирована смерть. В других группах летальных исходов не было.

Тем не менее дети в возрасте до года нуждаются в большем внимании со стороны всех служб как в периоперационном, так и в послеоперационном периодах. Время нахождения на искусственной вентиляции легких, койко-день в отделении реанимации, а также пребывание в кардиохирургическом отделении (госпитальный этап) у детей этой группы больше, чем у детей старше года (см. табл. 1).

Один из вопросов, обсуждаемых в литературе при выборе данной хирургической методики, – длительность работы гомографта и период времени, по истечении которого необходимо его менять в отдаленном периоде. По данным G. Brancaccio и соавт. [5], значительное ухудшение функции гомографта происходит к десяти годам после операции Росса. В нашем центре операция Росса



выполняется с 2012 г., при этом максимальный период наблюдения составил 5 лет (средний – 2,5 года), поэтому в нашем случае рано делать выводы о сроках замены гомографта. Тем не менее отметим, что за этот период нашим пациентам ни в одном случае не понадобилась повторная хирургическая операция на гомографте.

Необходимость замены гомографта и аутографта в отдаленном периоде – аргумент, который приводят оппоненты операции Росса. Если гомографт у большинства детей надо менять через 10 лет, состояние аутографта остается удовлетворительным в течение более длительного периода. По данным литературы, риск повторных операций на аортальном клапане увеличивается через 10–15 лет после операции. Согласно E. Kirkpatrick и соавт. [6], необходимость в выполнении повторных операций на выводном отделе левого желудочка составляет 26,7% у детей, которые были прооперированы в возрасте от 1 до 12 лет. В группе детей, прооперированных в возрасте старше 13 лет, необходимость повторных операций на аортальном клапане составляет 53,9%. Считается, что легочный аутографт, имплантированный в более раннем возрасте, изменяется таким образом, что становится гистологически более сходным с истинным аортальным клапаном [9, 10].

Некоторые авторы предлагают применять операцию, при которой измененный аортальный клапан имплантируется в легочную позицию [11], а нормальный легочный клапан – в аортальную. При этом используются только нативные ткани и нет необходимости применять чужеродную ткань, которую в конечном итоге следует менять.

Авторы аргументировали это мнение тем, что измененный клапан, особенно при его недостаточности, не имеет большого значения вследствие низкого давления и сопротивления в легочной артерии. Мы провели такую операцию у одного пациента. В послеоперационном периоде у него развилась сердечная недостаточность, что потребовало наложения двунаправленного кавапультмонального анастомоза. В конечном итоге у этого ребенка собственный клапан легочной артерии был заменен на гомографт через 4 года после операции. В дальнейшую данную модификацию мы не использовали.

На госпитальном этапе мы получили удовлетворительные результаты. Исходя из имеющихся данных, летальных исходов и показаний для повторных операций по замене легочного клапана у детей, выписанных из стационара, в настоящее время нет. Длительность наблюдения позволяет к настоящему времени провести лишь промежуточную оценку состояния аортального клапана и клапана легочной артерии у наших пациентов.

Заключение

Операция Росса дает удовлетворительные результаты в ближайшем и среднеотдаленном послеоперационном периодах. Для получения полноценных данных необходимо дальнейшее наблюдение, анализ состояния легочного и аортального клапанов в отдаленном периоде, выявление показателей, выступающих факторами риска для более ранних повторных операций в отдаленном периоде, а также сравнение с отдаленными результатами после протезирования аортального клапана у детей разных возрастных групп и взрослых. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Бокерия ЛА, Муратов РМ, Аль-Хаджабед ХФ, Бритиков ДВ, Скопин ИИ, Бабенко СИ, Соболева НН, Макаренко ВН. Первый опыт протезирования аортального клапана легочным аутографтом (операция Росса). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2005;(3):11–5. [Bockeria LA, Muratov RM, Al-Khadzhabed KhF, Britikov DV, Skopin II, Babenko SI, Soboleva NN, Makarenko VN. [The first experience with prosthesis of the aortic valve with a lung autograft (Ross's operation)]. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2005;(3):11–5. Russian.]
2. Караськов АМ, Горбатов ЮН, Ленько ЕВ, Синельников ЮС, Стенин ВГ, Тихонова ИИ. Аутотрансплантация клапана легочной артерии (операция Росса) в хирургическом лечении пороков аортального клапана. Новосибирск: Филиал «Гео» издательства СО РАН; 2005. [Karas'kov AM, Gorbatykh YuN, Len'ko EV, Sinel'nikov YuS, Stenin VG, Tikhonova II. [Autotransplantation of pulmonic valve (Ross procedure) in surgical treatment of aortic valve diseases]. Novosibirsk: Filial "Geo" izdatel'stva SO RAN; 2005. Russian.]
3. Brown JW, Rodefeld MD, Ruzmetov M, El-tayeb O, Yurdakok O, Turrentine MW. Surgical valvuloplasty versus balloon aortic dilation for congenital aortic stenosis: are evidence-based outcomes relevant? Ann Thorac Surg. 2012;94(1):146–53; discussion 153–5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.054.
4. Nelson JS, Pasquali SK, Pratt CN, Yu S, Donohue JE, Loccoh E, Ohye RG, Bove EL, Hirsch-Romano JC. Long-Term Survival and Reintervention After the Ross Procedure Across the Pediatric Age Spectrum. Ann Thorac Surg. 2015;99(6):2086–94; dis-



cussion 2094–5. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2015.02.068.

5. Brancaccio G, Polito A, Hoxha S, Gandolfo F, Giannico S, Amodeo A, Carotti A. The Ross procedure in patients aged less than 18 years: the midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):383–8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.037.

6. Kirkpatrick E, Hurwitz R, Brown J. A single center's experience with the Ross procedure in pediatrics. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(5):894–900. doi: 10.1007/s00246-008-9224-1.

7. Tan Tanny SP, Yong MS, d'Udekem Y, Kowalski R, Wheaton G, D'Orsogna L, Galati JC, Brizard CP, Konstantinov IE. Ross procedure in

children: 17-year experience at a single institution. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000153. doi: 10.1161/JAHA.113.000153.

8. Woods RK, Pasquali SK, Jacobs ML, Austin EH, Jacobs JP, Krolikowski M, Mitchell ME, Pizarro C, Tweddell JS. Aortic valve replacement in neonates and infants: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(5):1084–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.060.

9. Aikawa E, Whittaker P, Farber M, Mendelson K, Padera RF, Aikawa M, Schoen FJ. Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for post-

natal adaptation, pathology, and tissue engineering. *Circulation.* 2006;113(10):1344–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.591768.

10. Pasquali SK, Shera D, Wernovsky G, Cohen MS, Tabbutt S, Nicolson S, Spray TL, Marino BS. Midterm outcomes and predictors of reoperation after the Ross procedure in infants, children, and young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):893–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.12.006.

11. DeLeon SY, Quinones JA, Miles RH, Hofstra J, Bell TJ, Fisher EA, Pifarré R. Use of the native aortic valve as the pulmonary valve in the Ross procedure. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(4):1007–10. doi: 10.1016/0003-4975(94)00738-s.

A 6-year experience of the Ross procedure in children with congenital aortic valve disease

D.S. Akatov¹ • V.A. Belov¹ • D.E. Khomich¹ • O.N. Bukhareva¹ • A.A. Makarov¹ • S.N. Kotov¹ • Yu.A. Schneider¹

Background: The choice of an optimal method for correction of aortic valve stenosis or insufficiency remains the matter of debate. Some clinicians prefer transluminal balloon angioplasty, some would perform an open type commissurotomy, or aortic valve replacement, or to valve leaflets repair with various materials, while others opt for the Ross procedure. Each of these techniques has its advantages and disadvantages both in the early postoperative period and in the long-term.

Aim: To assess the results of the Ross procedure, its complications, survival, and probability of reoperations in the long-term.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the results of 32 Ross procedures performed from the end of 2012 to the beginning of 2019 in children aged from 3 days to 18 years. Eight children were below 1 year of age, including one newborn. A pulmonary autograft was placed into the aortic position in all children. In 31 children, a homograft was placed into the pulmonary artery. In one patient, an aortic autograft was implanted instead of the pulmonary artery valve. The mean patient age was 6.8 years, mean bodyweight 27.7 kg (range, 3.9–74.6 kg).

Results: Two patients died in the early postoperative period (mortality 6.25%). We examined

26 patients at the follow-up, with its mean duration of 2.5 years. There were no indications for replacement of the homograft during the follow-up. One patient, in whom we had implanted an aortic autograft into the pulmonary position, required its replacement after 4.5 years. We have no data on death rates in the long-term.

Conclusion: The Ross procedure provides satisfactory results in the early and intermediate postoperative period. Continuous follow-up is needed to determine the time points and the proportion of repeated interventions with a pulmonary homograft and aortic valve.

Key words: Ross procedure, aortic stenosis, aortic insufficiency

For citation: Akatov DS, Belov VA, Khomich DE, Bukhareva ON, Makarov AA, Kotov SN, Schneider YuA. A 6-year experience of the Ross procedure in children with congenital aortic valve disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(4):240–5. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-049.

Received 25 July 2019; revised 27 March 2020; accepted 25 September 2020; published online 13 October 2020

Denis S. Akatov – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery No. 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8401-2556>

✉ 4 Kaliningradskoe shosse, poselok Rodniki, Gur'evskiy rayon, Kaliningradskaya oblast¹, 238312, Russian Federation. E-mail: adeniss@mail.ru

Vyacheslav A. Belov – Head of Department of Cardiosurgery No. 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0945-8208>

Dina E. Khomich – Cardiologist, Department of Cardiosurgery No. 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1257-9043>

Olga N. Bukhareva – MD, PhD, Cardiologist, Department of Cardiosurgery No. 3¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4041-4641>

Andrey A. Makarov – Head of Department of Anaesthesiology and Intensive Care No. 1¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3112-5191>

Sergey N. Kotov – Head of Department of Functional Diagnostics¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

Yuri A. Schneider – MD, PhD, Professor, Chief Physician¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Federal Center of High Medical Technology (Kaliningrad); 4 Kaliningradskoe shosse, poselok Rodniki, Gur'evskiy rayon, Kaliningradskaya oblast¹, 238312, Russian Federation



Обзор

Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter*

Карпович Г.С.¹ • Краснова Е.И.¹ • Васюнин А.В.¹ • Комиссарова Т.В.² • Ениватова Л.И.² • Гайнц О.В.²

Одна из форм тромботической микроангиопатии гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой тяжелую, urgentную патологию, характеризующуюся развитием неиммунной (Кумбс-отрицательной) анемии, тромбоцитопении и острого почечного повреждения. Для ГУС свойственна гетерогенность форм. Наиболее частая форма – типичный ГУС – связана с бактериями, продуцирующими Шига-токсин (Stx), *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Citrobacter freundii*. Реже встречается ГУС, вызванный стрептококком, продуцирующим нейраминидазу, – пневмококковый ГУС. Наиболее редкая форма – атипичный ГУС, генетическое орфанное заболевание, обусловленное нарушением белка регулятора системы комплемента. ГУС отличается достаточно высокой летальностью, достигающей в среднем 10–15%. Долгосрочный прогноз при ГУС зависит от его типа, а также от глубины первоначального повреждения тканей организма. По данным ГБУЗ НСО ДГКБ № 3 (Новосибирск, Россия), начиная с 1991 г. установлено 44 случая

развития ГУС у детей. Полное выздоровление, без развития каких-либо нарушений, зафиксировано у 25 (56,8%) детей, развитие хронической болезни почек отмечено у 9 (20,5%) пациентов, летально завершился ГУС в 10 (22,7%) случаях. Ранняя диагностика, а также выявление патогенетических механизмов лежат в основе адекватной терапии и прогнозирования исходов заболевания. Одним из новых этиологических агентов ГУС может быть *Campylobacter*. Несмотря на то что в мире регистрируются новые случаи ГУС, связанного с *Campylobacter*, на настоящем этапе не ясны ни сама возможность индукции ГУС данным возбудителем, ни патогенез этого состояния. Нет убедительных доказательств как Stx, так и нейраминидазного механизма развития ГУС при кампилобактерных инфекциях. Учитывая высокую частоту развития при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, таких аутоиммунных патологий, как синдром Гийена – Барре, реактивные артриты, сегодня не представляется возможным исключить аутоиммунный механизм

развития ГУС при этих заболеваниях. Таким образом, роль *Campylobacter* в качестве нового потенциального бактериального агента ГУС, а также патогенез подобных состояний при кампилобактерных инфекциях нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, *Campylobacter*, острое почечное повреждение, педиатрия, инфекционные болезни

Для цитирования: Карпович ГС, Краснова ЕИ, Васюнин АВ, Комиссарова ТВ, Ениватова ЛИ, Гайнц ОВ. Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter*. Альманах клинической медицины. 2020;48(4):246–53. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017.

Поступила 29.10.2019; доработана 03.03.2020; принята к публикации 05.03.2020; опубликована онлайн 13.04.2020

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой особый тип поражения сосудистой стенки мелкого калибра, главным образом проявляющийся в виде тромбоза и воспаления сосудов [1, 2]. Для этой группы заболеваний типичен ряд общих клинико-лабораторных признаков:

- наличие тромбов, образованных фибрином и тромбоцитами в микрососудах различных органов, что ведет к нарушению функции этих органов;

- тромбоцитопения;
- неиммунная (негативная по Кумбсу) гемолитическая анемия.

Среди форм ТМА вычлениют гемолитико-уремический синдром (ГУС) – состояние, при котором отмечается облигатное поражение почек с развитием острого почечного повреждения и нередко поражение других органов и систем. Обычно ГУС характеризуется тяжестью течения, когда необходимо проведение процедуры диализа и переливание компонентов крови, а также



довольно высокой частотой развития тяжелых неврологических осложнений, включая острые нарушения мозгового кровообращения, судорожный синдром, кому [3, 4, 5]. ГУС – одна из ведущих причин острого почечного повреждения у детей [6]. Выделяемые по этиологическому принципу формы ГУС различаются и по патогенезу, и по прогнозу. Следовательно, вопросы этиологии и патогенеза ГУС весьма актуальны с позиции клинической практики, так как лежат в основе ранней и эффективной диагностики, прогнозирования рисков неблагоприятного исхода.

Согласно современным представлениям, ГУС принято разделять на типичный (тГУС) и атипичный (аГУС), а также ГУС, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (пГУС).

Типичный гемолитико-уремический синдром

Будучи наиболее распространенной формой данной патологии, тГУС составляет около 90% от всех случаев ГУС. Согласно данным литературы, общая частота заболеваемости равна 2,1 случая на 100 тыс. населения в год (у детей до 5 лет – 6,1 на 100 тыс. в год) [7].

В странах Америки и Европы ведущим этиологическим агентом, ответственным за развитие тГУС (около 90%), признана *STEC*-инфекция (англ. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*), вызываемая энтерогеморрагическими кишечными палочками [3, 8, 9]. Для стран Латинской Америки *STEC*-инфекция является эндемичной патологией, что объясняется тесным контактом местного населения с крупным рогатым скотом [10]. Для европейского континента характерен меньший уровень заболеваемости *STEC*, а также протекание данных инфекций по типу вспышек. Последняя большая вспышка инфекции, вызванной *STEC*, была зафиксирована в Германии в 2011 г. и привела к заболеванию около 4 тыс. человек, у 800 заболевание осложнилось ГУС [11]. Наиболее часто развитие ТМА вызывает серотип O157:H7 [12, 13]. Способность секретировать Шига-токсин (токсин Шига, шига-подобный токсин – Stx), а значит, вызывать тГУС, обнаружена и у других серотипов *STEC*, в частности O26, O145, O121, O103, O111, O113, O104 [12, 14–17]. Вышеупомянутая вспышка ГУС в Германии была ассоциирована с *E. coli* O104:H4.

Еще один общепризнанный этиологический агент тГУС – Stx, продуцируемый шигеллами серотипа I (*Shigella dysenteriae*). Данный возбудитель наиболее часто становится этиологическим агентом тГУС в странах Азии и Африки [18, 19], а в других играет меньшую роль [20].

Карпович Глеб Сергеевич – ассистент кафедры инфекционных болезней¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>
✉ 630005, г. Новосибирск, ул. Демьяна Бедного, 62, Российская Федерация. Тел.: +7 (913) 725 11 69. E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3168-9309>. E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Васюнин Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4288-5348>. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@yandex.ru

Комиссарова Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, главный врач². E-mail: dgkb3@nso.ru

Ениватова Лилия Ивановна – врач-реаниматолог, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии². E-mail: dgkb3@nso.ru

Гайнц Олег Владимирович – врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии². E-mail: dgkb3@nso.ru

Помимо «классических» возбудителей тГУС описаны и другие микроорганизмы, способные продуцировать Stx. В частности, зафиксирована вспышка кишечной инфекции с развитием ГУС, обусловленная Stx-продуцирующим *Citrobacter freundii* [21]. С нашей точки зрения, принятое в англоязычной литературе определение *STEC*-ГУС как тождественное для тГУС не совсем корректно, учитывая более широкий спектр возбудителей, способных индуцировать развитие тГУС.

В основе патогенеза тГУС лежит прямое повреждение токсином бактерий клеток эндотелия сосудов [22]. Сегодня к токсинам бактерий, способным индуцировать тГУС, относят Stx. Возбудителями, способными секретировать вышеупомянутые токсины, являются *STEC* и *Shigella dysenteriae*. Следует отметить, что изначально токсины, продуцируемые *STEC*, были названы веротоксинами. В дальнейшем доказано наличие двух различных типов веротоксинов, получивших порядковые номера 1 и 2 (V1, V2). Исследования показали высокое сходство веротоксинов с Шига-токсином, который секретируется шигеллами дизентерии первого типа. В результате этого название веротоксинов изменили на шигаподобные токсины (Stx). Stx 1 практически идентичен Шига-токсину (отличие в одной аминокислоте) и на 50% гомологичен Stx 2 [23, 24]. Более высокой патогенностью обладает шигаподобный токсин Stx 2, значительно отличающийся по своей структуре от Шига-токсина [25]. Выявлено, что инфекции, ассоциированные с кишечными палочками, продуцирующими Stx 2, чаще осложнялись развитием ГУС [26, 27]. Несмотря на это, с целью оптимизации терминологии произошло объединение понятий Шига-токсина и шигаподобных токсинов в единый термин Stx – Шига-токсин.

Патогенез Stx-опосредованного ГУС сложен, многие аспекты остаются неясными по настоящее время. Ключевым звеном патогенеза данного состояния признана токсинемия. Проникновение Stx в кровь осуществляется из кишечника трансцеллюлярными путями при помощи клеток желудочно-кишечного тракта (энтероцитов) [28]. Дальнейшая транспортировка токсина кровью к органам-мишеням является предметом активной дискуссии. Проведенные исследования показали возможность Stx связываться практически со всеми клетками крови: эритроцитами [29], тромбоцитами [30], моноцитами [31]. Однако сегодня главную роль в транспортировке Stx принято отводить нейтрофилам [32], так как они наиболее полно и прочно связываются

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, Российская Федерация

² ФБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3»; 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81, Российская Федерация



с токсином. Органы-мишени при ГУС определяются наличием и сродством специфических рецепторов к Stx в различных тканях. Наибольшее количество рецепторов присутствует в клетках эндотелия клубочков почек. Эти рецепторы имеют в 100 раз более высокий аффинитет, чем рецепторы нейтрофилов, что приводит к повреждению токсином почечного эндотелия и значительно меньшему повреждающему эффекту в кровяном русле. Следует отметить: в зависимости от типа Stx различен уровень токсичности для клеток эндотелия. Так, в эксперименте Stx 2 продемонстрировал токсичность в отношении эндотелия человека, в 1000 раз превосходящую токсичность Stx 1 [25], что подчеркивает ведущую роль второго типа шигаподобного токсина в развитии ГУС.

Связываясь со специфическими рецепторами, Stx способствует развитию лейкоцитозависимого воспаления и, в меньшей степени, инициализации апоптоза. Эти изменения приводят к активации эндотелиальных клеток, повышенной активации и адгезии тромбоцитов и, в конечном итоге, к тромбозу сосудов микроциркуляторного русла. Примечательно, что мелкие сосуды значительно чувствительнее к действию токсина, нежели эндотелий крупных сосудов. Именно поэтому все изменения, характерные для ГУС, регистрируются в основном в сосудах микроциркуляции [33].

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Частота встречаемости аГУС – неуклонно прогрессирующего генетического заболевания – составляет, по разным оценкам, от 1 до 7 случаев на 1 млн населения [34], что позволяет отнести его к числу орфанных. На долю данной формы ТМА приходится менее 5% от всех регистрируемых случаев ГУС. В основе патогенеза лежит дефект белка – регулятора системы комплемента. Он приводит к избыточной активации альтернативного пути комплемента и, как следствие, к развитию всех вышеперечисленных симптомов, характерных для ТМА [6, 35]. Возраст дебюта, как правило, ранний, начиная с периода младенчества, но возможен и у детей дошкольного и школьного возраста.

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией

В большинстве случаев пГУС регистрируется у детей до 2-летнего возраста [34, 36]. В целом данная форма составляет от 5 до 10% всех

случаев развития ГУС [37]. Ее отличает особый механизм развития. Под действием нейраминыдазы пневмококка происходит расщепление силловых кислот, расположенных на поверхности клеток. При этом оголяется холодовой Т-антиген, или Thomsen – Friedenreich antigen – естественный криптоантиген, являющийся компонентом клеточных мембран, главным образом эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток мелких сосудов. Естественные антитела к Т-антигену, имеющиеся у человека, запускают процессы, приводящие к агглютинации эритроцитов, повреждению эндотелия, активации тромбообразования, то есть к развитию ГУС [34, 38–40]. Учитывая, что процесс обусловлен антителами, при пГУС регистрируется иммунный гемолиз эритроцитов, который диагностируется положительной прямой пробой Кумбса (до 90% случаев) [41, 42] и таким образом отличается эту форму ГУС от других. Соответственно, для пГУС характерно уникальное сочетание иммунного и неиммунного микроангиопатического гемолиза. Т-антиген присутствует также на гепатоцитах, чем объясняется развитие у значительного числа пациентов транзиторной печеночной дисфункции [43].

Прогноз при гемолитико-уремическом синдроме

Несмотря на наличие высокоспециализированной медицинской помощи, летальность при ГУС достигает 10–15%. Долгосрочные прогнозы зависят от типа ГУС, а также глубины первоначального повреждения тканей организма. Летальность при тГУС составляет порядка 1–5%, около 10% детей, перенесших тГУС, достигают терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) уже в течение 4 месяцев после острой стадии этой патологии [34]. Большинство пациентов, имеющие факторы риска неблагоприятного течения тГУС (необходимость в гемодиализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней, количество полинуклеаров $> 20\,000 \times 10^9/\text{л}$, поражение центральной нервной системы, тяжелые кишечные осложнения) [38, 44], достигают терминальной стадии ХБП в течение последующих 20 лет [7, 45]. Аналогичные показатели при пГУС превышают таковые тГУС практически вдвое: летальность составляет 12%, развитие терминальной стадии ХБП около 20% [9, 46–48]. Прогноз при аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии равна 5–10%. У 50% пациентов развивается терминальная стадия ХБП, чаще в течение 1 года от начала манифестации [34, 38]. В европейском



регионе среди всех причин терминальной ХБП на ГУС приходится от 3 до 4,6% [49–51].

Несмотря на серьезные прогнозы, в Российской Федерации не ведется общий анализ заболеваемости ГУС, отсутствуют долгосрочные наблюдения за пациентами, его перенесшими. Согласно собственным данным авторов (ГБУЗ НСО ДГКБ № 3), в Новосибирске начиная с 1991 г. установлено 44 случая развития ГУС у детей. Полное выздоровление, без развития каких-либо нарушений, зафиксировано у 25 (56,8%) детей; развитие ХБП отмечено у 9 (20,5%) пациентов, летально завершился ГУС в 10 (22,7%) случаях.

***Campylobacter* и гемолитико-уремический синдром**

В литературе появляются сообщения о новых бактериальных патогенах, которые могут быть ассоциированы с развитием ГУС. Среди них *Campylobacter*, который считается одной из наиболее распространенных в мире бактериальных причин гастроэнтерита у людей [52]. Учитывая миграцию населения, *Campylobacter* занимает, по разным оценкам, 2–4-е место в этиологической структуре диареи путешественников. По данным Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, *Campylobacter* – один из наиболее часто выявляемых из кала микроорганизмов у детей до 2 лет [53]. Известно более 15 видов и подвидов кампилобактерий, вызывающих заболевание у животных и человека, однако наибольшее значение в этиологии кампилобактериоза у людей имеют *C. jejuni*, *C. coli*, *C. laridis*, *C. fetus*. При этом подавляющее большинство случаев заболевания как у взрослых, так и у детей связано с *C. jejuni*. Тем не менее в Российской Федерации уровень лабораторной верификации остается низким, не отражая истинного значения этой инфекции в структуре заболеваемости кишечными инфекциями.

Возможность *Campylobacter* индуцировать развитие ГУС стала предметом активной дискуссии. Многие авторы признают данный возбудитель как этиологический агент ГУС [54, 55]. Зафиксированы случаи развития ТМА у пациентов с кампилобактерной инфекцией. Впервые развитие ГУС при кампилобактериозе зарегистрировано Т. Мау и соавт. в 1986 г. [56]. Авторы из Франции наблюдали случай тяжелого колита у 4-летнего ребенка, в дальнейшем пациенту верифицирован диагноз ГУС, из фекалий выделен *C. jejuni*. В 1996 г. канадские исследователи описали случай развития ГУС у 14-летнего пациента с профузной водянистой диареей [57]. На основании бактериологического обследования была

исключена *STEC*-инфекция, из копрокультуры выделен *C. upsaliensis*, однако при диагностике методом полимеразной цепной реакции, а также при генетическом исследовании не обнаружено наличие Stx. В это же время зафиксирован случай развития ГУС у взрослого пациента во Франции, в качестве этиологического агента идентифицирован *C. jejuni* [58]. В 2000 г. в Египте описан случай развития ГУС у 55-летней пациентки с водянистой диареей [59]. Бактериологическое исследование было отрицательным в отношении *E. coli* O157:H7, возбудителем оказался *Campylobacter*. В норвежском исследовании [60] проанализированы 47 случаев ГУС у детей в период с 1999 по 2008 г., *Campylobacter* значился как возбудитель в 2 случаях (в 2004 и 2006 гг.). Последний случай *Campylobacter*-ассоциированного ГУС зафиксирован Е.Е. Bowen и соавт. у 22-летней женщины в 2016 г. [61].

Механизм развития ТМА при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, не ясен до настоящего времени. В литературе отсутствуют свидетельства о продукции данным микроорганизмом Stx [62]. В этой связи развитие ГУС при кампилобактерной инфекции объясняли коинфекцией с типичными возбудителями тГУС, а именно энтерогеморрагической *Escherichia coli*, не идентифицированной в силу разных причин. Однако накопленные наблюдения описывают не совсем типичную клинику для *STEC* – отсутствие выраженных признаков гемоколита, а нередко и изолированную водянистую диарею. Кроме того, современные наблюдения *Campylobacter*-ассоциированного ГУС подверглись тщательному исключению наличия энтерогеморрагической *Escherichia coli* и других классических возбудителей тГУС. Таким образом, данная теория не в силах объяснить развитие ГУС при кампилобактерной патологии. Возможность реализации Stx-механизма при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, может объясняться следующими особенностями. Способность секретировать Stx 2 у энтерогеморрагической *Escherichia coli* кодируется не ядерными генами, а лямбдовидными бактериофагами [63]. Представляется потенциально возможной межвидовая горизонтальная передача данных генов [63, 64]. Предположительно, *Campylobacter* мог приобрести способность к секреции Stx в ходе эволюционных процессов, но это не имеет достоверного подтверждения.

Предприняты попытки объяснить развитие ГУС при диареях, вызванных *Campylobacter*, нейраминидазным механизмом, характерным для



пГУС, с учетом способности кампилобактерий к секреции данного фермента [55, 65]. Для этого механизма, как упоминалось выше, характерно наличие иммунного гемолиза. Однако практически во всех описаниях ГУС, вызванного кампилобактерной инфекцией, отсутствует информация о характеристике пробы Кумбса в каждом конкретном случае, что не позволяет судить о наличии иммунного механизма гемолиза. В вышеуказанных наблюдениях упоминаются “red cell fragments” (шизоциты), что свидетельствует о наличии неиммунного микроангиопатического гемолиза, но данный факт не исключает сочетание двух механизмов развития гемолитической анемии. Вышесказанное не позволяет исключить нейраминидазный механизм развития ГУС при инфекциях, вызванных *Campylobacter*.

Обсуждение

ГУС – несомненно сложная проблема современной медицины. Гетерогенность патогенетических механизмов развития ГУС обуславливает различные потенциально возможные его исходы. От практикующих врачей требуется настроенность в отношении вероятности развития ГУС у пациентов с инфекционными агентами, включая Stx-продуцирующие бактерии, пневмококковую инфекцию. Ранняя диагностика, основанная на этиологических и патогенетических особенностях течения ГУС, во многом лежит в основе эффективного лечения этого состояния. Следовательно, с практической точки зрения необходимо наиболее полно использовать современные диагностические методики, обеспечивать высокий процент этиологической верификации диагноза. Учитывая сложные патогенетические механизмы развития ГУС, возможное сочетание различных форм гемолиза (как микроангиопатического неиммунного, так и иммунного) при некоторых формах ГУС, целесообразно более широкое применение пробы Кумбса, что приведет к более полному пониманию патогенеза развития ТМА в каждом конкретном случае.

Следует также отметить: при ТМА повреждения реализуются только на уровне мелких сосудов и сосудов микроциркуляции. Таким образом, при ГУС отсутствует системное тромбообразование, что подтверждается практически интактными

показателями гемостаза [66, 67]. Данный факт важен при проведении дифференциальной диагностики ГУС, обусловленного инфекционным агентом, с другой патологией, в частности, с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при септических состояниях. А значит, у пациентов с ГУС необходимо выполнение контроля параметров гемостаза, а также системного бактериологического мониторинга с целью исключения течения генерализованного инфекционного процесса.

Список бактериальных агентов, с которыми может быть ассоциировано развитие ГУС, имеет тенденцию к расширению. Одним из потенциальных претендентов на включение в этот список может быть *Campylobacter*. В мире продолжают регистрироваться новые случаи ГУС, ассоциированного с данным возбудителем. Несмотря на это, как сама возможность индукции ТМА кампилобактером, так и патогенез ее развития на сегодня не ясны [62]. Отсутствуют убедительные данные, доказывающие Stx- либо нейраминидазный механизмы развития ГУС при кампилобактерных инфекциях. Кроме того, с этим возбудителем часто ассоциированы различные аутоиммунные поражения: синдром Гийена – Барре, реактивные артриты и др. [52, 68, 69]. *Campylobacter* – возбудитель с доказанной возможностью антигенной мимикрии [69, 70], особенно к ганглиозидам (эпитопы GM1, GM1b, GD1a, GQ1b, GalNAc-GD1a), что способствует выработке антиганглиозидных антител и развитию аутоиммунных поражений нервной системы, включая синдром Гийена – Барре. Возможно, при развитии ТМА, ассоциированных с кампилобактерными инфекциями, реализуется подобный механизм. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения и подтверждения.

Заключение

ГУС представляет собой полиэтиологичное состояние с различным патогенезом и отдаленным прогнозом. Случаи ГУС, ассоциированные с «новыми» патогенами, в том числе с *Campylobacter*, нуждаются в детальном изучении и описании, так как понимание патогенеза и этиологии ГУС во многом лежит в основе ранней и эффективной диагностики и лечения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература / References

- Fakhouri F, Verce C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2100–6. doi: 10.2215/CJN.13121211.
- Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):199–202. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
- Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003;290(10):1360–70. doi: 10.1001/jama.290.10.1360.
- Mead PS, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7. *Lancet.* 1998;352(9135):1207–12. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01267-7.
- Milford D. The hemolytic uremic syndromes in the United Kingdom. In: *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* New York: Marcel Dekker; 1992. p. 39–59.
- E. coli. World health organization [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>.
- Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60(3):831–46. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060003831.x.
- Center for disease control and prevention. Hemolytic Uremic Syndrome, Post-diarrheal [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/hemolytic-uremic-syndrome-post-diarrheal/>.
- Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):259–72. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038.
- Cobefias CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC. Long-term follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(9):1343–7. doi: 10.1007/s00467-007-0522-2.
- World Health Organization. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany [Internet]. Available from: https://www.who.int/csr/don/2011_05_27/en/.
- Brooks JT, Bergmire-Sweet D, Kennedy M, Hendricks K, Garcia M, Marengo L, Wells J, Ying M, Bibb W, Griffin PM, Hoekstra RM, Friedman CR. Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli O111:H8 infections among attendees of a high school cheerleading camp. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):190–8. doi: 10.1086/380634.
- Caprioli A, Luzzi I, Rosmini F, Pasquini P, Cirrincione R, Gianviti A, Matteucci MC, Rizzoni G. Hemolytic-uremic syndrome and Vero cytotoxin-producing Escherichia coli infection in Italy. The HUS Italian Study Group. *J Infect Dis.* 1992;166(1):154–8. doi: 10.1093/infdis/166.1.154.
- Lopez EL, Diaz M, Grinstein S, Devoto S, Mendilaharsu F, Murray BE, Ashkenazi S, Ruboglio E, Woloj M, Vasquez M, et al. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentine children: the role of Shiga-like toxins. *J Infect Dis.* 1989;160(3):469–75. doi: 10.1093/infdis/160.3.469.
- McCarthy TA, Barrett NL, Hadler JL, Salsbury B, Howard RT, Dingman DW, Brinkman CD, Bibb WF, Cartter ML. Hemolytic-Uremic Syndrome and Escherichia coli O121 at a Lake in Connecticut, 1999. *Pediatrics.* 2001;108(4):E59. doi: 10.1542/peds.108.4.e59.
- Sonntag AK, Prager R, Bielaszewska M, Zhang W, Fruth A, Tschäpe H, Karch H. Phenotypic and genotypic analyses of enterohemorrhagic Escherichia coli O145 strains from patients in Germany. *J Clin Microbiol.* 2004;42(3):954–62. doi: 10.1128/jcm.42.3.954-962.2004.
- Thorpe CM. Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1298–303. doi: 10.1086/383473.
- Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(3):284–8. doi: 10.1007/bf00867477.
- Guerin PJ, Brasher C, Baron E, Mic D, Grimont F, Ryan M, Avaitisland P, Legros D. Shigella dysenteriae serotype 1 in west Africa: intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone. *Lancet.* 2003;362(9385):705–6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14227-4.
- Houdouin V, Doit C, Mariani P, Brahimi N, Loirat C, Bourrillon A, Bingen E. A pediatric cluster of Shigella dysenteriae serotype 1 diarrhea with hemolytic uremic syndrome in 2 families from France. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):e96–9. doi: 10.1086/383474.
- Tschape H, Prager R, Streckel W, Fruth A, Tietze E, Böhme G. Verotoxinogenic Citrobacter freundii associated with severe gastroenteritis and cases of haemolytic uraemic syndrome in a nursery school: green butter as the infection source. *Epidemiol Infect.* 1995;114(3):441–50. doi: 10.1017/s0950268800052158.
- Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):658–69. doi: 10.1038/nrneph.2012.196.
- Fraser ME, Fujinaga M, Cherney MM, Melton-Celsa AR, Twiddy EM, O'Brien AD, James MN. Structure of shiga toxin type 2 (Stx2) from Escherichia coli O157:H7. *J Biol Chem.* 2004;279(26):27511–7. doi: 10.1074/jbc.M401939200.
- Tesh VL, Burris JA, Owens JW, Gordon VM, Wadolkowski EA, O'Brien AD, Samuel JE. Comparison of the relative toxicities of Shiga-like toxins type I and type II for mice. *Infect Immun.* 1993;61(8):3392–402.
- Louise CB, Obrig TG. Specific interaction of Escherichia coli O157:H7-derived Shiga-like toxin II with human renal endothelial cells. *J Infect Dis.* 1995;172(5):1397–401. doi: 10.1093/infdis/172.5.1397.
- Jenkins C, Willshaw GA, Evans J, Cheasty T, Chart H, Shaw DJ, Dougan G, Frankel G, Smith HR. Subtyping of virulence genes in verocytotoxin-producing Escherichia coli (VTEC) other than serogroup O157 associated with disease in the United Kingdom. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 11):941–7. doi: 10.1099/jmm.0.05160-0.
- Siegler RL, Obrig TG, Pysker TJ, Tesh VL, Denkers ND, Taylor FB. Response to Shiga toxin 1 and 2 in a baboon model of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(2):92–6. doi: 10.1007/s00467-002-1035-7.
- Acheson DW, Moore R, De Breucker S, Lincicome L, Jacewicz M, Skutelsky E, Keusch GT. Translocation of Shiga toxin across polarized intestinal cells in tissue culture. *Infect Immun.* 1996;64(8):3294–300.
- Bitzan M, Richardson S, Huang C, Boyd B, Petric M, Karmali MA. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from Escherichia coli bind to P blood group antigens of human erythrocytes in vitro. *Infect Immun.* 1994;62(8):3337–47.
- Cooling LL, Walker KE, Gille T, Koerner TA. Shiga toxin binds human platelets via globotriaosylceramide (Pk antigen) and a novel platelet glycosphingolipid. *Infect Immun.* 1998;66(9):4355–66.
- van Setten PA, Monnens LA, Verstraten RG, van den Heuvel LP, van Hinsbergh VW. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. *Blood.* 1996;88(1):174–83.
- te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ, Vermeer MA, Preyers F, Demacker PN, van Den Heuvel LP, van Hinsbergh VW. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2000;95(11):3396–402.
- Ohmi K, Kiyokawa N, Takeda T, Fujimoto J. Human microvascular endothelial cells are strongly sensitive to Shiga toxins. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251(1):137–41. doi: 10.1006/bbrc.1998.9417.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. М.; 2015. 27 с. [Интернет]. Доступно на: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/>



- gus.pdf. [Ministry of Healthcare of Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. Federal Clinical Guidelines on Rendering Help to Children with Hemolytic Uremic Syndrome. Moscow; 2015. 27 p. [Internet]. Russian. Available from: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/gus.pdf>.]
35. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676–87. doi: 10.1056/NEJMra0902814.
36. Nathanson S, Deschênes G. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(4):362–5. doi: 10.1007/s004670100564.
37. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976–82. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
38. Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ. 2015;17(3):242–64. [Russian Dialysis Society. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome]. *Nephrology and Dialysis*. 2015;17(3):242–64. Russian.]
39. Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):317–21. doi: 10.1007/s00467-003-1382-z.
40. Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(7):608–10. doi: 10.1097/01.inf.0000223494.83542.ad.
41. von Vigier RO, Seibel K, Bianchetti MG. Positive Coombs test in pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome. A review of the literature. *Nephron*. 1999;82(2):183–4. doi: 10.1159/000045396.
42. von Vigier RO, Fossali E, Crosazzo L, Bianchetti MG. Positive Coombs test in postpneumococcal hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11):1028–9. doi: 10.1097/01.inf.0000187032.38556.b3.
43. Pan CG, Leichter HE, Werlin SL. Hepatocellular injury in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(6):690–3. doi: 10.1007/bf00868713.
44. Шпикалова ИЮ, Панкратенко ТЕ, Эмирова ХМ, Зверев ДВ, Толстова ЕМ. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014;16(3):328–38. [Shpikalova IYu, Pankratenko TE, Emirova KhM, Zverev DV, Tolstova EM. [Neurological involvement in patients with STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS): modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment modalities (Review)]. *Nephrology and Dialysis*. 2014;16(3):328–38. Russian.]
45. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1303–8. doi: 10.1007/s00467-008-0799-9.
46. Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae* – Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Classification and the Emergence of Serotype 19A. *Pediatrics*. 2010;125(1):e174–82. doi: 10.1542/peds.2007-2017.
47. Proulx F, Sockett P. Prospective surveillance of Canadian children with the haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(6):786–90. doi: 10.1007/s00467-005-1843-7.
48. Vanderkooi OG, Kellner JD, Wade AW, Jadavji T, Midgley JP, Louie T, Tyrell GJ. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection causing hemolytic uremic syndrome in children: Two recent cases. *Can J Infect Dis*. 2003;14(6):339–43. doi: 10.1155/2003/219027.
49. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, Jankauskiene A, Lukosiene V, Molchanova EA, Mota C, Peco-Antić A, Ratsch IM, Bjerre A, Rousinov DL, Sukalo A, Topaloglu R, Van Hoeck K, Zagazdzn I, Jager KJ, Van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA registry. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(12):2403–10. doi: 10.1007/s00467-014-2884-6.
50. Grisaru S, Midgley JP, Hamiwka LA, Wade AW, Samuel SM. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health*. 2011;16(6):337–40. doi: 10.1093/pch/16.6.337.
51. Robitaille P, Clermont MJ, Mérouani A, Phan V, Lapeyraqe AL. Hemolytic uremic syndrome: late renal injury and changing incidence – a single centre experience in Canada. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:341860. doi: 10.6064/2012/341860.
52. World Health Organization. *Campylobacter* [Internet]. Available from: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/foodborne-diseases/campylobacter/en/.
53. World Gastroenterology Organisation. *Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective*. February 2012 [Internet]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
54. Макарова ТП, Мрасова ВК, Шакиров ИД, Сенек СА, Осипова НВ. Гемолитико-уремический синдром у детей. *Практическая медицина*. 2006;(5):18–20. [Makarova TP, Mrasova VK, Shakirov ID, Senek SA, Osipova NV. [Hemolytic uremic syndrome in children]. *Practical Medicine*. 2006;(5):18–20. Russian.]
55. Keenswijk W, Degraeuwe E, Dhont E, Raes A, Vande Walle J. Hemolytic Uremic Syndrome Associated With Non-Shigatoxin-producing Infectious Agents: Expanding the Shigatoxin Theory. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(3):e179–81. doi: 10.1097/MPH.0000000000001196.
56. May T, Gerard A, Voiriot P, Schmit JL, Lion C, Canton P. Entérite à *Campylobacter jejuni* associée à un syndrome hémolytique et urémique [Campylobacter jejuni enteritis associated with hemolytic-uremic syndrome]. *Presse Med*. 1986;15(17):803–4. French.
57. Carter JE, Cimolai N. Hemolytic-uremic syndrome associated with acute *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis. *Nephron*. 1996;74(2):489. doi: 10.1159/000189403.
58. Chamovitz BN, Hartstein AI, Alexander SR, Terry AB, Short P, Katon R. *Campylobacter jejuni*-associated hemolytic-uremic syndrome in a mother and daughter. *Pediatrics*. 1983;71(2):253–6.
59. Soper CP, Sampson SA, Velasco N. Renal thrombotic microangiopathy, campylobacter gastroenteritis and anti-cardiolipin antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8):1261–2. doi: 10.1093/ndt/15.8.1261-a.
60. Jenssen GR, Vold L, Hovland E, Bangstad HJ, Nygård K, Bjerre A. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect Dis*. 2016;16:285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7.
61. Bowen EE, Hangartner R, Macdougall I. *Campylobacter*-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Pulmonary-Renal Syndrome. *J Gen Intern Med*. 2016;31(3):353–6. doi: 10.1007/s11606-015-3403-6.
62. Smith JL, Gunther Iv NW. Commentary: *Campylobacter* and Hemolytic Uremic Syndrome. *Foodborne Pathog Dis*. 2019;16(2):90–3. doi: 10.1089/fpd.2018.2513.
63. Шуляк БФ. Энтерогеморрагические штаммы *E. Coli*: обзор. *Альманах клинической медицины*. 2011;25:72–6. [Schuljak BF. [Enterohaemorrhagic strains of *E. coli*: Review]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2011;25:72–6. Russian.]
64. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in



- Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771–80. doi: 10.1056/NEJMoa1106483.
65. Cheng J, Yu H, Lau K, Huang S, Chokhawala HA, Li Y, Tiwari VK, Chen X. Multifunctionality of *Campylobacter jejuni* sialyltransferase CstII: characterization of GD3/GT3 oligosaccharide synthase, GD3 oligosaccharide sialidase, and trans-sialidase activities. Version 2. *Glycobiology*. 2008;18(9):686–97. doi: 10.1093/glycob/cwn047.
66. Vincent JL, Castro P, Hunt BJ, Jörres A, Praga M, Rojas-Suarez J, Watanabe E. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know. *Crit Care*. 2018;22(1):158. doi: 10.1186/s13054-018-2073-2.
67. Краснова ЕИ, Гайнц ОВ, Лоскутова СА, Васюнин АВ. Гемолитико-уремический синдром при острых кишечных инфекциях у детей. *Детские инфекции*. 2011;10(2):63–7. [Krasnova EI, Gaints OV, Loskutova SA, Vasyunin AV. [Hemolytic uremic syndrome in acute intestinal infections in children]. *Children Infections*. 2011;10(2):63–7. Russian.]
68. Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, salmonella and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(3):299–307. doi: 10.3329/jhpn.v31i3.16515.
69. Dua K, Banerjee A. Guillain-Barré syndrome: a review. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010;71(9):495–8. doi: 10.12968/hmed.2010.71.9.78159.
70. Winer JB. Guillain-Barré syndrome: clinical variants and their pathogenesis. *J Neuroimmunol*. 2011;231(1–2):70–2. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.09.017.

The hemolytic uremic syndrome: a possible etiological role of *Campylobacter* infection

G.S. Karpovich¹ • E.I. Krasnova¹ • A.V. Vasyunin¹ • T.V. Komissarova² • L.I. Enivatova² • O.V. Gaynts²

Hemolytic uremic syndrome (HUS), one of the forms of thrombotic microangiopathy, is a severe emergency with non-immune (Coombs negative) anemia, thrombocytopenia and acute renal injury. HUS is heterogeneous, and its most common form, the typical HUS, is associated with Shiga toxin (Stx) producing bacteria, such as *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, and *Citrobacter freundii*. Less frequent is HUS, caused by a neuraminidase producing streptococcus (pneumococcal HUS). The most uncommon form is the atypical HUS, which is a genetic orphan disease associated with an abnormality in the regulatory protein of the complement system. HUS has a fairly high mortality rate, amounting to 10–15% on average. The long-term outcomes of HUS depend on its type, as well as on the degree of the primary body tissue damage. According to the data from Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No 3 from 1991, 44 cases of HUS in children have been identified. Complete recovery, without any residual abnormalities, was registered in 25 children (56.8% of the cases). Nine children (20.5%) developed chronic kidney disease and 10 (22.7%) of all HUS cases were fatal. Early diagnosis, as well as the identification of pathogenetic mechanisms, is the basis for adequate therapy and outcome prediction. *Campylobacter* may be one of the causative agents

of HUS. Despite new cases of *Campylobacter*-associated HUS being registered in the world, the very possibility of HUS induction by this pathogen and its pathophysiology are currently unclear. There is no convincing evidence for both Stx and the neuraminidase-related mechanism of HUS in *Campylobacter* infections. Given the high incidence of autoimmune disorders like Guillain-Barré syndrome and reactive arthritis in *Campylobacter* infections, it is currently impossible to exclude an autoimmune mechanism of HUS in these diseases. Thus, the role of *Campylobacter*, as a new potential bacterial agent of HUS, as well as the pathogenesis of such conditions in *Campylobacter* infections, requires further study.

Key words: hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, *Campylobacter*, acute kidney injury, pediatrics, infectious diseases

For citation: Karpovich GS, Krasnova EI, Vasyunin AV, Komissarova TV, Enivatova LI, Gaynts OV. The hemolytic uremic syndrome: a possible etiological role of *Campylobacter* infection. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(4):246–53. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017.

Received 29 October 2019; revised 3 March 2020; accepted 5 March 2020; published online 13 April 2020

Gleb S. Karpovich – MD, Assistant, Chair of Infectious Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>

✉ 62 Dem'yana Bednogo ul., Novosibirsk, 630005, Russian Federation. Tel.: +7 (913) 725 11 69. E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Elena I. Krasnova – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Infectious Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3168-9309>. E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Aleksandr V. Vasyunin – MD, PhD, Professor, Chair of Infectious Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4288-5348>. E-mail: aleksandr.vasyunin1949@yandex.ru

Tatiana V. Komissarova – MD, PhD, Head Physician². E-mail: dgkb3@nso.ru

Liliya I. Enivatova – MD, Resuscitator, Head of Intensive Care Unit². E-mail: dgkb3@nso.ru

Oleg V. Gaynts – MD, Resuscitator, Intensive Care Unit². E-mail: dgkb3@nso.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved its final version before the publication.

¹Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

²Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 3; 81 Okhotskaya ul., Novosibirsk, 630040, Russian Federation



Лекция

Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения)

Царева Ю.А.¹ • Зрячкин Н.И.¹ • Кузнецова М.А.¹ • Богачева Е.В.²

Царева Юлия Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Центра подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3483-7170>

✉ 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 340 85 89. E-mail: jutsareva@gmail.com

Зрячкин Николай Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Центра подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1953-0389>. E-mail: nizryach@yandex.ru

Кузнецова Марина Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии Центра подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4372-4132>. E-mail: kma1961@yandex.ru

Богачева Екатерина Васильевна – врач-педиатр участковый, детская поликлиника². E-mail: bogachevaev1958@yandex.ru

Болезнь кленового сиропа (лейциноз, короткоцепочечная кетоацидурия, болезнь разветвленных кислот, разветвленноцепочечная кетонурия) обусловлена дефицитом дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют пять форм заболевания: классическую, промежуточную, интермиттирующую, тиамин-зависимую и ЕЗ-дефицитную. При лейцинозе регистрируются высокие уровни короткоцепочечных аминокислот (лейцина, изолейцина и валина) в плазме и высокие уровни короткоцепочечных кетокислот, а также лактата и пирувата в моче. В качестве скрининга у новорожденных может применяться тандемная масс-спектрометрия. Легкие формы заболевания посредством скрининга не выявляются. Диагностику необходимо осуществлять методом тандемной масс-спектрометрии крови и проводить аминокислотный анализ с помощью газовой хроматографии мочи. Для пренатальной диагностики необходимо выполнение молекулярно-генетического исследования. Лечебные мероприятия при болезни кленового сиропа направлены на достижение нормальных концентраций

короткоцепочечных аминокислот в плазме и имеют два основных аспекта: пожизненная диетотерапия и активное лечение эпизодов метаболической декомпенсации. Благоприятное течение заболевания возможно лишь при раннем (досимптомном) начале терапии. Развитие когнитивной функции зависит от уровня лейцина в плазме. Приводится клиническое наблюдение, в котором лейциноз, несмотря на раннюю клиническую манифестацию, был распознан с запозданием, что привело к необратимым последствиям для пациента.

Ключевые слова: болезнь кленового сиропа, дефицит дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью, лейциноз, обзор, короткоцепочечная кетоацидурия

Для цитирования: Царева ЮА, Зрячкин НИ, Кузнецова МА, Богачева ЕВ. Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения). Альманах клинической медицины. 2020;48(4):254–62. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-018.

Поступила 19.12.2019; доработана 04.03.2020; принята к публикации 05.03.2020; опубликована онлайн 28.04.2020

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

² ГУЗ СО «Аткарская районная больница»; 412423, Саратовская область, г. Аткарск, ул. Вали Макеевой, 23, Российская Федерация



Блезнь кленового сиропа (лейциноз, короткоцепочечная кетоацидурия, болезнь разветвленных кислот, разветленноцепочечная кетонурия) представляет собой расстройство, затрагивающее алифатические/короткоцепочечные аминокислоты. В основе болезни лежит дефицит дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью (далее – дегидрогеназного комплекса), осуществляющего второй этап катаболизма трех короткоцепочечных аминокислот: лейцина, изолейцина и валина. Дефицит характеризуется задержкой психомоторного развития, дистрофией и запахом кленового сиропа мочи. Заболевание впервые было описано в 1954 году [1].

Эпидемиология

Болезнь кленового сиропа встречается с частотой от 1:86 800 до 1:185 000 [2–4]. Обычно регистрируется в популяциях с высокой частотой родственных связей, где заболеваемость может достигать 1:200 [5].

Патофизиология

Лейцин, изолейцин и валин относятся к незаменимым аминокислотам с гидрофобными боковыми цепями и являются основным субстратом глюконеогенеза, производства энергии и синтеза жирных кислот и холестерина [6].

На первом этапе метаболизма короткоцепочечных аминокислот происходит их преобразование посредством цитозольных и митохондриальных аминотрансфераз в соответствующие альфа-кетокислоты (альфа-кетоизокапроновую, альфа-кето-бета-метилвалериановую и альфа-кетоизовалериановую). Альфа-кетокислоты, в свою очередь, подвергаются декарбоксилированию дегидрогеназным комплексом с образованием изо-валерил-кофермента А (Co A), альфа-метилбутирил-Co A и изобутирил-Co A соответственно, а в конечном итоге – ацетил-Co A, ацетоацетата и сукцинил-Co A [6, 7].

Дефицит одной из двух аминотрансфераз может приводить к варибельному увеличению короткоцепочечных аминокислот, хотя к настоящему моменту описаны лишь отдельные случаи [8, 9].

Дегидрогеназный комплекс расположен на внутренней мембране митохондрий и состоит из трех каталитических компонентов (E1, E2 и E3) [10]. E1-компонент катализирует декарбоксилирование трех альфа-кетокислот и опосредуется тиамин-пирофосфатом. Он состоит из двух отдельных субъединиц (альфа и бета), которые образуют

альфа-2-бета-2-гетеротетрамер. Липоевая кислота, или ацилтрансфераза в E2-компоненте помогает переносить ацильную группу от E1-компонента коферменту А. E3-компонент, или дегидрогеназа является флавопротеином, которому необходимы в качестве кофакторов липоамид, флаavin и флаavin-/никотинамидадениндинуклеотид (FAD/NAD). Он восстанавливает липоильную часть в активную окисленную форму. Этот компонент также связан с дегидрогеназными комплексами альфа-кетокислот, пируватдегидрогеназой и альфа-кетоглутаратдегидрогеназой [6].

Дегидрогеназный комплекс также связан с двумя регуляторными ферментами: фосфатазой и киназой. Они контролируют активность данного комплекса путем обратимого фосфорилирования и дефосфорилирования [10].

Снижение активности дегидрогеназного комплекса при болезни кленового сиропа приводит к повышению в плазме концентрации короткоцепочечных аминокислот и соответствующих кетокислот. Метаболит изолейцина заставляет мочу пахнуть как кленовый сироп [1, 7, 9].

Механизмы нейротоксикоза при лейцинозе плохо изучены. Предполагается, что поражение нервной системы обусловлено прежде всего накоплением лейцина и его метаболитов в клетках центральной нервной системы. Повышенные концентрации лейцина приводят к набуханию клеток за счет перераспределения натрия и воды между сосудистым руслом и клетками [5, 11]. Снижение осмолярности крови может ускорить развитие жизнеугрожающего отека мозга у новорожденных и детей более старшего возраста. Другим механизмом нейротоксикоза может быть увеличение продукции глутамата, глутамина и гамма-аминомасляной кислоты, вызванное быстрым прониканием лейцина через гематоэнцефалический барьер [6, 11].

Наследование

Тип наследования данной патологии – аутосомно-рецессивный. Гены, кодирующие компоненты дегидрогеназного комплекса, E1-альфа, E1-бета, E2 и E3 были картированы на хромосомах человека 19q13.1-q13.2 (ген *BCKDHA*), 6p22-p21 (ген *BCKDHB*), 1p31 (ген *DBT*) и 7q31-q32 (ген *DLD*) соответственно [12–15]. Последовательности всех генов, включая регуляторные элементы, полностью описаны. Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в любом из этих генов могут вызывать лейциноз [16]. Клиническая картина зависит от остаточной активности ферментов дегидрогеназного комплекса [17].



Клинические проявления

Существует пять различных клинических фенотипов лейциноза: классический, промежуточный, интермиттирующий, тиамин-зависимый и E3-дефицитный [10, 18]. В большинстве случаев фенотипы не связаны с типом мутаций. Фенотип определяется возрастом начала заболевания, тяжестью клинических симптомов и ответом на лечение тиамином [17, 19–21].

Классический лейциноз и недостаточность дигидролипоамид-дегидрогеназы обычно характерны для новорожденных. Промежуточная, интермиттирующая и тиамин-зависимая формы могут встречаться и в младенческом, и в детском возрасте, нередко провоцируются инфекцией или стрессом. Промежуточный лейциноз у взрослых встречается редко [14].

У всех пациентов отмечаются повышенные уровни короткоцепочечных аминокислот (лейцина, изолейцина и валина) в плазме крови, включая аллоизолейцин, а также соответствующих короткоцепочечных кетокислот, лактата и пирувата в моче [1, 2, 6].

Классический лейциноз – наиболее распространенная форма патологии (у 50–75% пациентов с лейцинозом) [22]. Она связана с мутациями в генах E1-альфа, E1-бета и E2, которые ведут к низкой остаточной активности фермента (менее 3%). В течение 48 часов после рождения развивается кетонурия, появляется гипервозбудимость, рвота и дистония [5]. К четырехдневному возрасту гипервозбудимость начинает чередоваться с вялостью, прогрессирует дистония, возникают апноэ и судороги, появляются признаки отека головного мозга. Начальный период длится от 4 до 7 дней (в зависимости от количества белка в рационе питания ребенка). Грудное вскармливание может замедлить появление симптомов до второй недели жизни. У детей старше года и у находящихся на управляемом питании могут развиваться приступы метаболической интоксикации, связанные с увеличением катаболизма эндогенного белка на фоне интеркуррентных заболеваний, физических нагрузок, травм, хирургических вмешательств или голода [5, 23]. Приступы характеризуются эпигастральной болью, рвотой, анорексией и мышечной усталостью. Иногда развивается панкреатит. Неврологически могут наблюдаться гиперактивность, нарушение сна, оцепенение, снижение когнитивной функции, дистония и атаксия. Больной может погибнуть от отека и вклинения мозга [24, 25].

Промежуточный лейциноз связан с мутациями в E1-альфа-компоненте дегидрогеназного

комплекса [10], остаточная активность которого составляет от 3 до 30% от нормы. Считается, что около 30% случаев относятся к промежуточному типу [26]. Симптомы заболевания могут появляться в любом возрасте в зависимости от степени ферментативной активности (при более высокой – позже) [14, 18, 27]. Клиническая картина характеризуется острыми неврологическими симптомами (гипервозбудимость, дистония) и различной степенью задержки развития. У некоторых пациентов могут развиваться судороги. Приступы острой метаболической декомпенсации редки [12].

Интермиттирующий лейциноз может быть диагностирован только во время метаболической декомпенсации, в связи с чем данные о его истинной распространенности отсутствуют [28]. Пациенты не имеют отклонений в росте и развитии. Кетоацидоз развивается во время приступов катаболического стресса на фоне интеркуррентных заболеваний (например, среднего отита) или повышенного потребления белка. Во время таких эпизодов прогрессируют симптомы нейротоксикоза, в том числе атаксия, вялость, судороги и кома. Без своевременной диагностики и лечения больной может погибнуть [20].

Тиамин-зависимый лейциноз связан с мутациями в компоненте E2 дегидрогеназного комплекса [15, 29]. Клиническими проявлениями он сходен с промежуточной формой. Изолированное введение тиамин неэффективно, несмотря на название данной формы. Для достижения метаболического контроля необходимо диетическое ограничение короткоцепочечных аминокислот [29].

E3-дефицитный лейциноз обусловлен мутациями в гене, кодирующем компонент E3 дегидрогеназного комплекса [30]. У пациентов с такой формой патологии имеется комбинированная недостаточность дегидрогеназного комплекса, пирувата и альфа-кетоглутарат-дегидрогеназы. Клинические проявления сходны с промежуточной формой. Однако симптомы возникают в периоде новорожденности и сопровождаются лактоацидозом.

Диагностика

У новорожденных, младенцев и детей с энцефалопатией и периодами кетоацидоза на фоне интеркуррентных заболеваний, длительного голодания или травм необходимо исключить лейциноз [31]. Неонатальный скрининг лейциноза в настоящее время в России не проводится, однако выполняется в США, Канаде, 22 европейских,



2 латиноамериканских странах и 8 странах Азиатско-Тихоокеанского региона [31]. Для диагностики классического лейциноза достаточно простого скрининга посредством tandemной масс-спектрометрии. Методом второго уровня считается обнаружение аллоизолейцина в сухих пятнах крови [32]. Наиболее важным для выявления лейциноза признано обнаружение повышенных уровней короткоцепочечных аминокислот (лейцина, изолейцина и валина) и аллоизолейцина (метаболита лейцина). Повышение уровня аллоизолейцина может не регистрироваться до шестидневного возраста, даже при повышенных уровнях лейцина. Симптомы заболевания иногда появляются у новорожденных в ожидании результатов тестов. Легкие или варианты формы расстройства при скрининге у новорожденных могут не обнаруживаться [27, 33].

Для дополнительного подтверждения диагноза можно проводить анализ органических кислот мочи с целью обнаружения короткоцепочечных аминокислот и кетокислот. При этом выявления высокого уровня аллоизолейцина в плазме достаточно для установления диагноза лейциноза, и исследования мочи в этом случае не обязательны [16, 32].

Обнаружение аллоизолейцина также помогает в дифференциальной диагностике лейциноза и кетоацидотической гипогликемии. При кетоацидотической гипогликемии концентрации короткоцепочечных аминокислот могут быть временно повышенными, тогда как аллоизолейцин отсутствует [33].

Альтернативным методом подтверждения диагноза, прогнозирования реакции на тиамин является молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мутаций и для последующей пренатальной диагностики в семье [16, 34].

У новорожденных с семейным анамнезом по лейцинозу может быть выполнен поиск ранее идентифицированных мутаций [35]. Если генетические дефекты неизвестны, у новорожденных с высоким риском развития заболевания можно проводить ДНК-диагностику и поиск мутаций в генах *BCKDHA*, *BCKDHB* и *DBT* [34].

При выявлении причинных мутаций семье может быть предложена пренатальная диагностика для следующей беременности [17].

Симптомы лейциноза сходны с проявлениями гипоксических поражений центральной нервной системы (внутричерепными кровоизлияниями, внутриутробными инфекциями) и другими формами наследственных органических ацидурий [25]. Неонатальная энцефалопатия может

развиваться при наличии дефектов цикла мочевины, некетогической гиперглициемии, органических ацидопатиях (метилмалоновой, пропионовой и других); гидроксиметилглутаровой ацидурии и дефиците бета-кетотиолазы. Базовые лабораторные исследования, которые выполняются у пациентов с предполагаемой врожденной ошибкой метаболизма, помогут исключить большинство расстройств. Тесты включают анализ газового состава крови, электролитов (соотношения анионов), молочной кислоты, аммиака, бета-гидроксibuтирата, а также кетонурии. Для заключительной диагностики необходим специализированный анализ органических кислот мочи и ацилглицина, плазменных аминокислот и ацилкарнитина [31].

Лечение

Лечебные мероприятия у детей с лейцинозом имеют два основных аспекта: диетотерапия, способствующая нормальному росту и развитию ребенка, и активное лечение приступов острой метаболической декомпенсации [24].

В лечении больного лейцинозом должны участвовать специалист по метаболическим заболеваниям и диетолог.

Цели диетотерапии – уменьшение количества токсических метаболитов; достижение концентрации короткоцепочечных аминокислот в плазме, особенно лейцина, в пределах целевого диапазона; поддержание нормального роста; сохранение интеллектуальной функции и ее развитие. Это достигается путем ограничения приема данных аминокислот при использовании специализированных продуктов питания, обеспечивающих энергетические потребности, до максимально переносимого уровня. Для обеспечения физиологических потребностей в других аминокислотах и необходимых нутриентах могут использоваться специализированные аминокислотные смеси. Исключают голодание, приводящее к активации катаболических процессов, в связи с чем показаны частые дробные кормления, особенно у детей грудного и раннего возраста. Такие диетические ограничения сохраняются на протяжении всей жизни [36].

Для усиления связывания накапливающихся органических кислот может назначаться левокарнитин.

Мониторинг состоит из измерения концентраций аминокислот в плазме каждые 1–2 недели в течение первых 6–12 месяцев. По результатам этих измерений для пациента могут быть подобраны индивидуальные дозы лейцина, валина



и изолейцина. С возрастом частота исследований уменьшается в зависимости от метаболической стабильности и соблюдения диеты. Для пациентов старше года целесообразны ежемесячные исследования до стабилизации с дальнейшим тестированием каждые 3–6 месяцев.

Концентрации плазменного лейцина должны поддерживаться от 75 до 200 мкмоль/л у детей до 5 лет и от 75 до 300 мкмоль/л для пациентов старше 5 лет для благоприятного интеллектуального развития [23]. Концентрации валина и изолейцина в плазме должны поддерживаться на уровне от 200 до 400 мкмоль/л [36].

Всем пациентам с лейцинозом, за исключением гомозигот по мутации 1312T>A, или с мутациями, приводящими к менее чем 3% остаточной активности фермента, в дополнение к диетотерапии следует назначать тиамин (от 50 до 200 мг/сут) в течение 4 недель. На фоне терапии необходимо контролировать уровень короткоцепочечных аминокислот в крови и толерантность к вводимым аминокислотам. У пациентов с тиамин-зависимой формой патологии добавление тиамина к диетотерапии должно продолжаться [36].

Для поддержания концентрации натрия в сыворотке в нормальном диапазоне и снижения риска возникновения отека головного мозга возможно добавление в терапию хлорида натрия [5]. В случае экстренной госпитализации по клиническим показаниям концентрация натрия в крови должна определяться каждые 12–24 часа [37].

Эпизоды метаболической декомпенсации следует лечить активно. Плазменные и тканевые концентрации лейцина должны быть быстро снижены за счет подавления катаболизма и усиления синтеза белка посредством активной терапии, которая включает инфузии глюкозы с инсулином (при гликемии более 7,2 ммоль/л) или без него и введение комплекса предшественников свободных аминокислот. Потребление белка обычно прекращается на 24–48 часов [5, 36].

Энергетическая потребность увеличивается по меньшей мере в 1,25 раза. Нутритивная поддержка осуществляется посредством комбинации энтерального и парентерального путей введения. Для поддержания в периоде острой декомпенсации плазменной концентрации изолейцина и валина на уровне от 400 до 600 мкмоль/л следует дополнительно вводить данные аминокислоты (от 20 до 120 мг/кг/сут каждой). Внутривенное введение жидкости показано во время эпизодов метаболической декомпенсации, так как усиление диуреза может способствовать детоксикации. Гипотонические растворы не используются

во избежание изменения осмолярности, а концентрация натрия должна поддерживаться в физиологических пределах (138–145 мг-экв/л) [37].

При развитии гипонатриемического отека головного мозга следует вводить гипертонические солевые растворы, маннит и фуросемид [37]. В редких случаях для удаления аминокислот с разветвленной цепью и кетокислот могут потребоваться гемодиализ или перитонеальный диализ [38–40].

Примерно 10% ферментативной активности дегидрогеназного комплекса осуществляется в печени [41]. Именно поэтому для лечения классической формы лейциноза применяется трансплантация печени [42–45], хотя у большинства пациентов из-за высоких рисков постоперационных осложнений диетотерапия считается более подходящим вариантом коррекции [35, 36]. Показаниями для трансплантации печени служат низкий метаболический контроль и низкое качество жизни, о чем свидетельствуют значительные психомоторные нарушения и часто развивающаяся острая метаболическая декомпенсация, требующая госпитализации [43].

После трансплантации активность дегидрогеназного комплекса становится сопоставимой с легкими формами лейциноза, и пациенты перестают нуждаться в диетических ограничениях. Трансплантация снижает риск метаболической декомпенсации при катаболических событиях или при белковой нагрузке. Следует понимать, что трансплантация может предотвратить дальнейшие повреждения головного мозга, но не восстановит уже свершившиеся [42–44].

Исход

При лейцинозе возможен благоприятный исход [5], который зависит от сроков начала лечения (до развития симптомов или сразу после их появления). Развитие когнитивных функций и интеллектуальный статус зависят от плазматической концентрации лейцина [23].

Острая метаболическая декомпенсация может привести к повреждению мозга, соответственно, для предупреждения неврологических осложнений требуется быстрое начало лечения. Даже при активном лечении лейциноз может привести к летальному исходу уже в периоде новорожденности или позже, во время острой декомпенсации.

Таким образом, качество жизни пациента во многом зависит от степени дефицита фермента дегидрогеназного комплекса, адекватной и своевременной начатой терапии, пожизненного строгого диетического контроля.



Приводим клиническое наблюдение, в котором лейциноз был распознан в возрасте 1 года 1 месяца, несмотря на раннюю клиническую манифестацию.

Клиническое наблюдение

Ребенок N., мужского пола, в семье второй. Родился от III беременности (первая беременность закончилась рождением здорового ребенка, вторая – медабортом), протекавшей на фоне анемии, отечного варианта гестоза второй половины беременности; II срочных родов, в головном предлежании. По шкале Апгар ребенок был оценен в 8 баллов. Антропометрические показатели при рождении соответствовали сроку гестации: масса 4000 г, длина тела 51 см, окружность головы 35 см, окружность грудной клетки 34 см. Состояние после рождения было удовлетворительным, и ребенок был выписан из роддома на 4-е сутки. Вскармливание грудное до 3 месяцев, затем по инициативе матери искусственное. Брак родителей неродственный. Аллергологический анамнез отсутствовал. Наследственность по хронической патологии отягощена (по линии отца в семье глухонемой родственник). Мать без хронических заболеваний, но активная курильщица.

Задержка психомоторного развития стала отмечаться у ребенка с раннего возраста: зрительное сосредоточение, улыбка, первое произношение звуков появились к 2 месяцам жизни, голову ребенок не держал до 4 месяцев. С месячного возраста наблюдался неврологом по поводу тонусных нарушений. Несмотря на проводимую физиотерапевтическую коррекцию, мышечная дистония с выраженной слабостью в плечевом поясе на фоне гипертонуса мышц в нижних конечностях нарастала. Отмечалась микроцефалия (окружность головы в 6 месяцев 39 см, окружность грудной клетки 47 см), краниостеноз.

Динамика нервно-психического развития ребенка на первом году жизни отражена на рисунке. Из него видно, что во II полугодии после введения прикорма, перенесения кишечной инфекции и очаговой пневмонии темпы психомоторного развития еще более замедлились, мышечная дистония сменилась диффузной гипотонией, снизилась двигательная активность на фоне сохраняющейся эмоциональной скудости. С 10-месячного возраста присоединились приступы салаамовых судорог (до 5–7 в сутки). Зрительное сосредоточение было непродолжительным, слежение отсутствовало. Окулист диагностировал частичную атрофию дисков зрительных нервов с обеих сторон. В год ребенок не сидел, на ноги не опирался. Обращенную речь не понимал, активная речь была в виде звуков или отдельных слогов. Прогрессировала микроцефалия: к 1 году при весе в 11 кг и росте 75 см

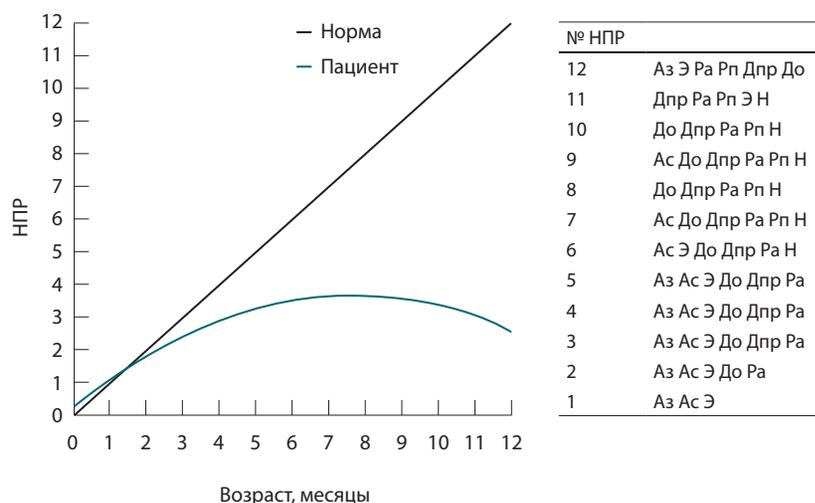
окружность головы составляла 43,5 см, тогда как окружность грудной клетки была 51 см.

Клиническое обследование на базе ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» в возрасте 1 года 1 месяца выявило гипохромную анемию легкой степени; умеренное повышение щелочной фосфатазы, амилазы сыворотки крови; легкий гидроцефальный синдром (эхеоэнцефалография), неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (электрокардиография).

Тогда же был проведен аминокислотный селективный скрининг крови и мочи доступным на тот момент методом тонкослойной хроматографии, который выявил: в крови – лейцин, изолейцин; в моче – лейцин, изолейцин; альфа-изомасляную кислоту (+), кетомасляную кислоту (+). Полученные результаты позволили диагностировать у ребенка лейциноз (болезнь кленового сиропа).

С момента диагностики лейциноза ребенку была назначена низкобелковая диета (до 30 г/сут с ограничением высокобелковых прикормов), стала проводиться симптоматическая терапия (дегидратация с помощью мочегонных сборов, Актовекин, сосудистые средства, ноотропы, корригирующий массаж, противосудорожные препараты). Рекомендации по питанию не выполнялись, что обусловлено низким социальным статусом семьи. Ввиду отдаленности места проживания ребенка от областного центра за медицинской помощью к специалистам обращались редко. Специализированного питания ребенок не получал.

На фоне ухудшения неврологической симптоматики в биохимических анализах крови отмечалось повышение щелочной фосфатазы, амилазы, в общих анализах крови – умеренное снижение гемоглобина.



Динамика нервно-психического развития (НПР) ребенка N. на первом году жизни; Аз – зрительный анализатор, Ас – слуховой анализатор, До – движения общие, Дпр – движения правой рукой, Н – навыки, Ра – активная речь, Рп – пассивная речь, Э – эмоции



В возрасте 3 лет стал самостоятельно сидеть. В это же время рецидивировал судорожный синдром в виде кратковременных тонико-клонических судорог, в связи с чем корректировались диета и противосудорожная терапия антиконвульсантами.

Психомоторное развитие шло крайне низкими темпами. Ходить с посторонней помощью ребенок стал в 7 лет. Навыки самообслуживания не формировались, контакту был недоступен. Активная и пассивная речь не развивалась. Уровень умственного развития соответствовал олигофрении в стадии имбецильности.

В настоящее время пациенту 19 лет. У него наблюдается грубое отставание психоречевого развития (без какой-либо динамики), моторного развития (с несущественным прогрессированием). С возрастом появились патологические отклонения в поведении: «дурашливость» с приступами необоснованного смеха сменяется агрессией и аутоагрессией. Пациент нуждается в постоянной посторонней помощи.

Дополнительная информация

Согласие пациента

Родитель пациента (мать) дала письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации своего ребенка в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Заключение

Клинический пример свидетельствует о том, что диагностика болезни кленового сиропа представляет сложную задачу и может занимать длительное время. Несмотря на редкость заболевания, наличие проявлений неврологической симптоматики у детей на первом году жизни определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики с лейцинозом. Запоздавшая диагностика и длительная метаболическая декомпенсация приводят к необратимым изменениям и значимо ухудшают прогноз. В большинстве случаев пациенты с лейцинозом нуждаются в паллиативной помощи.

Вместе с тем диагностика наследственных болезней за последние 20 лет значительно улучшилась. Появились возможности использования специализированных продуктов питания. Разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению данной патологии, что существенно облегчает работу врача. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Ю.А. Царева – анализ и обзор литературы, написание текста; Н.И. Зрячкин – концепция работы, утверждение итогового варианта статьи; М.А. Кузнецова – написание и редактирование текста; Е.В. Богачева – курация пациента, оформление рисунка. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics*. 1954;14(5):462–7.
2. Naylor EW. Newborn screening for maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Bickel H, Guthrie R, Hammersen G, editors. *Neonatal screening for inborn errors of metabolism*. Berlin: Springer Verlag; 1980. p. 19–28. doi: 10.1007/978-3-642-67488-4_3.
3. Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;15:106–9. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.03.011.
4. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio F, Gaspar A, Sequeira S, Amorim A, Prata MJ. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab*. 2010;100(4):385–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.04.007.
5. Puffenberger EG. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;121C(1):18–31. doi: 10.1002/ajmg.c.20003.
6. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet*. 2014;23(R1):R1–8. doi: 10.1093/hmg/ddu123.
7. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006;136(1 Suppl):207–11S. doi: 10.1093/jn/136.1.207S.
8. Wang XL, Li CJ, Xing Y, Yang YH, Jia JP. Hypervalinemia and hyperleucine-isoleucinemia caused by mutations in the branched-chain-amino-acid aminotransferase gene. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(5):855–61. doi: 10.1007/s10545-015-9814-z.
9. Cole JT. Metabolism of BCAAs. In: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, editors. *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. New York: Springer; 2015. Vol. 1. p. 13–24. doi: 10.1007/978-1-4939-1923-9_2.
10. Chuang DT. Maple syrup urine disease: it has come a long way. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 2):S17–23. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70523-2.
11. Korein J, Sansaricq C, Kalmijn M, Honig J, Lange B. Maple syrup urine disease: clinical, EEG, and plasma amino acid correlations with a theoretical mechanism of acute neurotoxicity. *Int J Neurosci*. 1994;79(1–2):21–45. doi: 10.3109/00207459408986065.
12. Zhang B, Zhao Y, Harris RA, Crabb DW. Molecular defects in the E1 alpha subunit of the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex that cause maple syrup urine disease. *Mol Biol Med*. 1991;8(1):39–47.



13. Zhang B, Edenberg HJ, Crabb DW, Harris RA. Evidence for both a regulatory mutation and a structural mutation in a family with maple syrup urine disease. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1425–9. doi: 10.1172/JCI114033.
14. Nellis MM, Danner DJ. Gene preference in maple syrup urine disease. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):232–7. doi: 10.1086/316950.
15. Zhang B, Kuntz MJ, Goodwin GW, Edenberg HJ, Crabb DW, Harris RA. cDNA cloning of the E1 alpha subunit of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase and elucidation of a molecular basis for maple syrup urine disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;573:130–6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb14991.x.
16. Куркина МВ, Байдакова ГВ, Захарова ЕЮ. Высокая частота гомозиготных мутаций в генах ВСКДНА, ВСКДНВ при болезни с запахом кленового сиропа мочи у российских пациентов. Тезисы XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):198. [Kurkina MV, Baydakova GV, Zakharova EYu. High frequency of homozygotic mutations in the BCKDHA, BCKDHB genes in maple syrup urine disease in the Russian patients]. Abstracts of XV Russian Congress “Innovative Technologies In Pediatrics and Pediatric Surgery”. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016;61(4):198. Russian.]
17. Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Saxena R, Kohli S, Dua-Puri R, Verma J, Thomas E, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Deb R, Verma IC. Identification of mutations, genotype-phenotype correlation and prenatal diagnosis of maple syrup urine disease in Indian patients. *Eur J Med Genet.* 2015;58(9):471–8. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.08.002.
18. Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, Langenbeck U, Wendel U. Variant maple syrup urine disease (MSUD) – the entire spectrum. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):716–24. doi: 10.1007/s10545-006-0276-1.
19. Oyarzabal A, Martínez-Pardo M, Merinero B, Navarrete R, Desviat LR, Ugarte M, Rodríguez-Pombo P. A novel regulatory defect in the branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex due to a mutation in the PPM1K gene causes a mild variant phenotype of maple syrup urine disease. *Hum Mutat.* 2013;34(2):355–62. doi: 10.1002/humu.22242.
20. Guo Y, Liming L, Jiang L. Two novel compound heterozygous mutations in the BCKDHB gene that cause the intermittent form of maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis.* 2015;30(6):1395–400. doi: 10.1007/s11011-015-9711-z.
21. Simon E, Fingerhut R, Baumkötter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):532–7. doi: 10.1007/s10545-006-0315-y.
22. Classic maple syrup urine disease [Internet]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=268145.
23. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res.* 2006;59(1):17–20. doi: 10.1203/01.pdr.0000190571.60385.34.
24. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, Shellmer D, Moser AB, Morton DH. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):333–45. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.12.007.
25. Manara R, Del Rizzo M, Burlina AP, Bordugo A, Citton V, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Burlina AB. Wernicke-like encephalopathy during classic maple syrup urine disease decompensation. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):413–7. doi: 10.1007/s10545-012-9456-3.
26. Intermediate maple syrup urine disease [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20169&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=intermediate-MSUD&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Intermediate-maple-syrup-urine-disease&title=Intermediate%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20169&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=intermediate-MSUD&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Intermediate-maple-syrup-urine-disease&title=Intermediate%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease_Search_Simple).
27. Bhattacharya K, Khalili V, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening may fail to identify intermediate forms of maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):586. doi: 10.1007/s10545-006-0366-0.
28. Intermittent maple syrup urine disease [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20170&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Intermittent-MSUD&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Intermittent-maple-syrup-urine-disease&title=Intermittent%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20170&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Intermittent-MSUD&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Intermittent-maple-syrup-urine-disease&title=Intermittent%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease_Search_Simple).
29. Scriver CR, Mackenzie S, Clow CL, Delvin E. Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. *Lancet.* 1971;1(7694):310–2. doi: 10.1016/s0140-6736(71)91041-5.
30. Haag A, Saada A, Berger I, Mandel H, Joseph A, Feigenbaum A, Elpeleg ON. Molecular basis of lipoamide dehydrogenase deficiency in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet.* 1999;82(2):177–82. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990115)82:2<177::aid-ajmg15>3.0.co;2-9.
31. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):171–87. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.
32. Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA, Tortorelli S, Rinaldo P, Matern D. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem.* 2008;54(3):542–9. doi: 10.1373/clinchem.2007.098434.
33. Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, Levine S, Chang R, Wang RY, Abdenur JE. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab.* 2010;100(2):136–42. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.11.010.
34. Ali EZ, Ngu LH. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;17:22–30. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.08.006.
35. Wessel AE, Mogensen KM, Rohr F, Erick M, Neilan EG, Chopra S, Levy HL, Gray KJ, Wilkins-Haug L, Berry GT. Management of a Woman With Maple Syrup Urine Disease During Pregnancy, Delivery, and Lactation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(7):875–9. doi: 10.1177/0148607114526451.
36. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):210–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.
37. Köse M, Canda E, Kagnici M, Uçar SK, Çoker M. A Patient with MSUD: Acute management with sodium phenylacetate/sodium benzoate and sodium phenylbutyrate. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:1045031. doi: 10.1155/2017/1045031.
38. Aygun F, Aygun D, Erbek Alp F, Zubarioglu T, Zeybek C, Cam H. The impact of continuous renal replacement therapy for metabolic disorders in infants. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(1):85–90. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.04.004.
39. Demirkol D, Şık G, Topal N, Çıtak A, Zeybek Ç, Tüten A, Bilge I. Continuous venovenous hemodiafiltration in the treatment of maple syrup urine disease. *Blood Purif.* 2016;42(1):27–32. doi: 10.1159/000443783.
40. Puliyaanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(4):239–42. doi: 10.1007/s00467-001-0801-2.



41. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(12):723–36. doi: 10.1038/nrendo.2014.171.
42. Yasui T, Suzuki T, Hara F, Watanabe S, Uga N, Naoe A, Yoshikawa T, Ito T, Nakajima Y, Miura H, Sugioka A, Kato Y, Tokoro T, Tanahashi Y, Kasahara M, Fukuda A, Kurahashi H. Successful living donor liver transplantation for classical maple syrup urine disease. *Pediatr Transplant.* 2016;20(5):707–10. doi: 10.1111/ptr.12738.
43. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, Mazariegos GV; American Association for the Study of Liver Diseases; American Society of Transplantation; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):112–31. doi: 10.1097/MPG.0000000000000431.
44. Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, Fujiki R, Fukao T, Mizuta K, Fuchigami T, Takahashi S. A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2017;21(5). doi: 10.1111/ptr.12948.
45. Díaz VM, Camarena C, de la Vega Á, Martínez-Pardo M, Díaz C, López M, Hernández F, Andrés A, Jara P. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(5):636–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000469.

Leucinosi, or maple syrup urine disease (lecture and a clinical case)

Ju.A. Tsareva¹ • N.I. Zryachkin¹ • M.A. Kuznetsova¹ • E.V. Bogacheva²

Maple syrup urine disease (leucinosi, short-chain ketoaciduria, branched-chain disease, branched-chain ketonuria) is an autosomal recessive disorder which is a consequence of the deficient branched-chain alpha ketoacid dehydrogenase complex. There are five subtypes of the disease: classical, intermediate, intermittent, thiamine-dependent and E3-deficient. Leucinosi is characterized by high plasma levels of branched-chain amino acids (leucine, isoleucine and valine) and high urine levels of branched-chain ketoacids, as well as of lactate and pyruvate. Tandem mass spectrometry can be used as a screening method in newborns. Mild disease cannot be identified at screening. The diagnosis should be based on tandem mass spectrometry of a blood sample and aminoacid analysis by gas chromatography of a urine sample. Prenatal diagnosis requires molecular genetic tests. Treatment of maple syrup urine disease is aimed at normalization of plasma branched-chain amino acids levels and includes two main components, namely, life-long diet therapy and

active treatment of acute metabolic deterioration episodes. A favorable course of the disease is possible only with early (pre-symptomatic) initiation of treatment. The development of cognitive functions depends on plasma leucine levels. We present a clinical case of delayed diagnosis of leucinosi, despite its early clinical manifestation, leading to irreversible consequences for the patient.

Key words: maple syrup urine disease, branched-chain ketoaciduria, ketoacid decarboxylase deficiency

For citation: Tsareva JuA, Zryachkin NI, Kuznetsova MA, Bogacheva EV. Leucinosi, or maple syrup urine disease (lecture and a clinical case). *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(4):254–62. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-018.

Received 19 December 2019; revised 4 March 2020; accepted 5 March 2020; published online 28 April 2020

Julia A. Tsareva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Center of Continuing Professional Education¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3483-7170>

✉ 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 340 85 89. E-mail: jutsareva@gmail.com

Nikolay I. Zryachkin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Center of Continuing Professional Education¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1953-0389>. E-mail: nizryach@yandex.ru

Marina A. Kuznetsova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Pediatrics, Center of Continuing Professional Education¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4372-4132>. E-mail: kma1961@yandex.ru

Ekaterina V. Bogacheva – MD, District Pediatrician of Child Welfare Clinic². E-mail: bogachevaev1958@yandex.ru

Informed consent statement

The patient's parent (mother) has given her informed consent for the publication of anonymized personal medical information from her child in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

Ju.A. Tsareva, analysis and review of the literature, text writing; N.I. Zryachkin, the concept and design of the paper, approval of the final version of the manuscript; M.A. Kuznetsova, text writing, editing of the manuscript; E.V. Bogacheva, patient counseling, figure preparation. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

² Atkarsk District Hospital; 23 Vali Makeevoy ul., Atkarsk, Saratovskaya oblast', 412423, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Необычное педиатрическое наблюдение гангренозной пиодермии

Седова Т.Г.¹ • Елькин В.Д.¹ • Жукова А.А.¹

Гангренозная пиодермия (ГП) относится к группе нейтрофильных дерматозов с неизвестной этиологией и малоизученным патогенезом. У детей ГП преимущественно ассоциирована с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). К настоящему времени в мире описано 355 случаев ГП, из них 15 – у детей с вовлечением в патологический процесс слизистой полости рта. Клинические проявления заболевания разнообразны и зависят от формы, стадии и сопутствующих условий. При такой редкой форме ГП, как вегетирующий пиодерматит – пиостоматит, наблюдаются сочетанные поражения слизистой полости рта и кожи. Авторы приводят данные по истории

изучения заболевания, этиологии, патогенезу, факторам риска, клинической картине. Представлено описание редкого клинического наблюдения: тяжелой формы атипичного варианта ГП, вегетирующего пиодерматита – пиостоматита, у ребенка 10 лет. Уникальность описанного наблюдения заключается в многообразии клинических проявлений заболевания, течение которого осложнилось развитием келоидных рубцов и частичной рубцовой сгибательной контрактуры верхних и нижних конечностей, формированием микростомы и кахексии. Выявлена ассоциация вегетирующего пиодерматита – пиостоматита с болезнью Крона. Отсутствие знаний клинических симптомов редкого заболевания привело

к диагностическим ошибкам и поздней постановке диагноза.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия, вегетирующий пиодерматит – пиостоматит, клиника, осложнения

Для цитирования: Седова ТГ, Елькин ВД, Жукова АА. Необычное педиатрическое наблюдение гангренозной пиодермии. Альманах клинической медицины. 2020;48(4):263–70. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-021.

Поступила 15.01.2020; доработана 15.04.2020; принята к публикации 20.04.2020; опубликована онлайн 28.04.2020

Гангренозная пиодермия (ГП), или *dermatitis ulcerosa*, хроническая язвенная серпигинирующая пиодермия, молниеносная язвенная пиодермия и др., – редкое хроническое воспалительное заболевание, относящееся к группе нейтрофильных дерматозов и представляющее собой нейтрофильную васкулопатию [1–3]. Впервые описана французским дерматологом L. Brocq в 1916 г. как *phagedenisme geometrique*. Позднее сотрудники отделения дерматологии клиники Майо (L.A. Brunstig и соавт., 1930) ввели термин «гангренозная пиодермия», который употребляется и в настоящее время [1, 4, 5].

Точные эпидемиологические данные о распространенности ГП неизвестны. В среднем заболеваемость составляет 3–10 случаев в год на 1 млн населения. Наиболее часто заболевание регистрируют в возрасте от 20 до 50 лет, среди больных преобладают женщины, доля детей составляет до 4% случаев от общего числа пациентов [1, 4, 6].

Этиология ГП дискутируется, а патогенез до настоящего времени остается не установленным. В основе патогенеза могут лежать первичные

и вторичные иммунодефицитные состояния [1, 2, 5]. Кроме того, имеются данные, указывающие в качестве дополнительных патогенетических механизмов формирование перекрестной реакции аутоантител, направленных на антигены, общие для кожи, кишечника и/или суставов и других органов [2, 6, 7]. По данным ряда авторов, у больных ГП выявлялись разнообразные гематологические заболевания (лейкозы, множественная миелома, моноклональная гаммапатия, лимфома, миелодиспластический синдром, X-сцепленная агаммаглобулинемия), аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, аутоиммунный гепатит, васкулиты), заболевания опорно-двигательного аппарата (эрозивный серонегативный артрит, не связанный с HLA-B27 и псориазом; серопозитивный спондилоартрит, олигоартрит), патология печени и желчевыводящих путей (вирусный гепатит С, склерозирующий холангит, перихолангит) и другие висцеральные и системные заболевания [8–10]. В каждом втором случае ГП ассоциировалась с воспалительными заболеваниями кишечника – язвенным колитом (ЯК),



болезнью Крона (БК) [1, 8, 9]. У ряда больных ГП прослеживается генетическая предрасположенность, описанная в контексте аутовоспалительных синдромов, таких как PAPA (стерильный гнойный артрит, ГП и гангренозные акне), PASH (ГП, конглобатное акне, гнойный гидраденит, анкилозирующий спондилоартрит), PASH (гнойный артрит, акне, ГП и гнойный гидраденит) и PFAPA (лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом, шейным лимфаденитом) [11–13]. Крайне редко встречалась паранеопластическая ГП у пациентов с раком толстой кишки, простаты, молочной железы и бронхов [1, 4]. В некоторых случаях ГП развивается вследствие терапии определенными лекарственными средствами: ароматическими ретиноидами и биологическими препаратами [1, 6]. Заболевание может возникать после перенесенных хирургических и пластических операций, на месте незначительных кожных травм [1, 2, 6].

В зависимости от клинической картины выделяют следующие формы ГП: классическая (язвенная), пустулезная, вегетирующий пиодерматит – пиостоматит (ВПП), буллезная и поверхностная гранулематозная (злокачественная) [1, 2, 4].

Вегетирующий пиодерматит – пиостоматит впервые описал F.H. Hallopeau в 1889 г. как *pyodermite vegetante*. Термин «вегетирующий пиостоматит» предложил F.P. McCarthy в 1949 г. [1, 7]. Отличительными особенностями ВПП от других форм ГП считаются тяжелые сочетанные поражения слизистой оболочки рта, кожи, внутренних органов и систем [14–16].

У детей ВПП регистрируется крайне редко. В текстовых базах данных медицинских публикаций E-library и PubMed мы встретили описание этой формы ГП всего у 15 больных в возрасте до 17 лет [17–19].

По данным ряда авторов, ВПП расценивают в качестве маркера воспалительных заболеваний кишечника [7, 20]. У детей (преимущественно у мальчиков) в 48–50% случаев ВПП регистрировали при БК. Из них у 60% больных поражение полости рта предшествовало заболеванию кишечника [20, 21]. У части детей наблюдали ассоциацию ВПП с ювенильным идиопатическим или гнойным артритом, васкулитами, акне, аутовоспалительными синдромами, разнообразными гематологическими и иммунными нарушениями, гепатолиенальным синдромом, синдромом мальабсорбции с дефицитом цинка, болезнью Бехчета [22–24]. Крайне редко фиксировали случаи идиопатического ВПП [1, 7, 18].

Клиническая картина ВПП характеризуется поражением кожи в 58–60% всех случаев [1, 14,

Седова Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2660-0536> ✉ 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация. Тел.: +7 (908) 249 91 99. E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Елькин Владимир Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4727-9531>

Жукова Анастасия Александровна – ассистент кафедры дерматовенерологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1750-3360>

16]. Поражения слизистой полости рта нередко сочетаются с кожной симптоматикой [7, 18, 21]. Наиболее часто поражаются губы, десны, твердое и мягкое небо, миндалины. Дно полости рта и язык не вовлекаются в патологический процесс. Крайне редко могут поражаться слизистые оболочки глаз, носа. Поражения слизистой оболочки полости рта характеризуются экзофитными округлыми или овальными пустулами с эритематозным венчиком и легко вскрывающейся крышкой. Образовавшиеся эрозии и язвы напоминают след улитки, и поверхность их со временем покрывается вегетациями. Субъективно пациентов беспокоит боль и/или дискомфорт разной степени выраженности при приеме пищи и/или разговоре [1, 7, 21]. Высыпания на коже, как правило, асимметричны, могут локализоваться на разных участках кожного процесса. Кожный процесс характеризуется эволюционным полиморфизмом. Сыпь представлена стерильными пустулами, папуло-пустулами с воспалительным галом, везикулами и толстыми, грубыми, многослойными корками. Высыпания склонны к слиянию и быстро трансформируются в вегетирующие бляшки, формирующие фигуры неправильной формы [1, 18, 19].

Дифференциальный диагноз нередко оказывается затруднительным и может приводить к диагностическим ошибкам. Клиническая картина ВПП может маскировать такие заболевания, как вегетирующая и вульгарная пузырчатка, болезнь Бехчета, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая и др. [1, 9, 20].

Диагноз основывается на клинических данных, результатах патоморфологического исследования и лабораторных параметрах [6]. Гистологическая картина ВПП неспецифична и характеризуется поверхностным дефектом эпидермиса, акантозом (увеличение количества клеток и рядов шиповатого слоя эпидермиса), псевдоэпителиоматозной гиперплазией, спонгиозом (межклеточный отек с разрывом полудесмосом клеток мальпигиева слоя эпидермиса) с эозинофильным или нейтрофильным инфильтратом, интра- и/или субэпидермальными нейтрофильными абсцессами. В дерме отмечается плотный периваскулярный воспалительный инфильтрат из нейтрофилов, плазмочитов и лимфоцитов [1, 2, 6]. В периферической крови пациентов часто имеет место нейтрофильный лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [1, 2, 6].

К основным диагностическим критериям ГП, в том числе ВПП, относят возникновение

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация



быстро прогрессирующих болезненных язв, образующихся вслед за незначительными травмами (положительный феномен патергии); клинические особенности высыпаний (болезненные неправильной формы язвы с элевирующими краями застойного фиолетового цвета), а также отсутствие роста патогенной микрофлоры при бактериологическом исследовании высыпаний [1, 3]. Дополнительными критериями считаются характерные патоморфологические изменения в краевой зоне очага (нейтрофильная инфильтрация с признаками васкулита); частые ассоциации с ЯК, БК, ревматоидным артритом, болезнями крови и другими аутоиммунными заболеваниями; отсутствие положительной динамики от традиционной терапии антибиотиками и другими препаратами; положительный ответ на системную терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками [1, 3].

В настоящее время в терапии ГП не существует золотого стандарта. При ВПП используют ароматические ретиноиды, иммуносупрессивные и цитостатические средства, системные глюкокортикостероиды, препараты цинка, биологические препараты [1–3]. Рецидивы возникают в 30–40% случаев и провоцируются травмами, оперативными вмешательствами [1, 2, 6].

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение запущенного случая атипичной формы ГП, вегетирующего пиодерматита – пиостоматита, у ребенка с тяжелыми осложнениями заболевания, возникшими вследствие несвоевременно установленного диагноза.

Клиническое наблюдение

Больной Х., мальчик (10 лет), направлен на консультацию в ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» с жалобами на многочисленные высыпания в виде язв, покрытых толстыми корками, на коже туловища и конечностей, ограничение активных движений вследствие наличия грубых рубцов в области крупных суставов конечностей, невозможность принимать твердую пищу из-за болезненности и сужения ротового отверстия.

Из анамнеза болезни известно следующее. Болен с 3-летнего возраста, когда впервые появились обширные язвенные дефекты на слизистой полости рта, возникшие через несколько месяцев после хирургического удаления 6-го пальца левой стопы. С 5 лет отмечалось распространение патологических очагов на туловище, верхние и нижние конечности и перианальную область. Получал неоднократные курсы антибактериальной и противовирусной терапии – без положительной динамики.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, отягощенной акушерским анамнезом (угроза невынашивания, гестоз). В течение последующих лет у пациента отмечались частые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ, рецидивирующий лабиальный герпес), инфекционные болезни кожи и слизистых (фурункулез, пиодермия).

При осмотре ребенка наблюдались распространенные симметричные высыпания с локализацией на коже верхних и нижних конечностей, в области суставов и на коже туловища. Кожный процесс представлен язвенными дефектами, диаметром 1–1,5 см, с неровными, возвышающимися отечными краями синюшно-красного цвета. Большинство язв было покрыто вегетациями и толстыми рупиоидного характера корками. Вокруг корок располагались грубые, резко возвышающиеся, деформирующие кожу келоидные рубцы, а также грыжеподобно возвышенные участки кожи от 1 до 3 см в поперечнике, желтовато-белого цвета. При пальпации имело место ощущение проваливания в подлежащие ткани – очаги вторичной анетодермии (рис. 1–3). При осмотре слизистой в области щек и мягкого нёба отмечено несколько язвенных дефектов неправильной формы до 1,5 см в диаметре, покрытых фибринозным налетом. Отверстие рта резко сужено за счет сросшейся в углах рта красной каймы губ (микростомы), пропускает только кончик шариковой ручки (рис. 4).

Пациенту поставлен диагноз: гангренозная пиодермия, вегетирующий пиодерматит – пиостоматит. Микростомы. Келоидные рубцы. Частичная сгибательная контрактура конечностей.

Сопутствующий диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эндоскопически негативная. Хронический поверхностный гастрит с повышенной кислотообразующей функцией. Хронический дуоденит в стадии обострения. Реактивные изменения поджелудочной железы. Аномалия развития желчного пузыря (фиксированный перегиб). Лямблиоз кишечника (в анамнезе). Хронический неспецифический неязвенный колит.

Пациенту проведено обследование: в общем анализе крови уровень эритроцитов ($5,0 \times 10^{12}/л$), гемоглобина (149 г/л) и тромбоцитов ($300 \times 10^9/л$) не нарушен. Установлено увеличение количества лейкоцитов ($11,1 \times 10^9/л$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 80%, лимфоциты – 13%, моноциты – 2%) и повышенная СОЭ (19 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня маркера острого воспаления (С-реактивный белок – 6 г/л, норма 0–4,5 г/л), понижение общего белка (45,7 г/л, норма 58–76 г/л), остальные показатели в пределах возрастной нормы (аланинаминотрансфераза – 25,3 Ед/л,



Рис. 1. Правая рука (область локтевого сустава). В очаге поражения – толстые рупиоидного характера корки, грубые, деформирующие кожу келоидные рубцы



Рис. 2. Правая нога (область коленного сустава). Патологический кожный процесс представлен рупиоидными корками, келоидными рубцами, очагами вторичной анетодермии



Рис. 3. На кожных покровах спины видны множественные язвы с отечными синюшно-красного цвета краями, толстые рупии, келоидные рубцы и очаги вторичной анетодермии

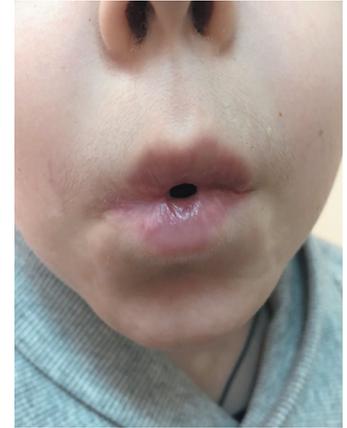


Рис. 4. Микростома

аспартатаминотрансфераза – 19,5 Ед/л, билирубин общий – 12,5 мкмоль/л). Анализ кала на скрытую кровь – отрицательный. Обнаружен высокий уровень кальпротектина в кале – 151,6 мкг/г (норма 0–50 мкг/г). Полуколичественным методом (иммуноферментный анализ) выявлены суммарные антитела к антигенам *Giardia lamblia* в титре > 1:40, а также антитела к глиадину (иммуноферментный анализ) в низкой концентрации (IgG – 3,9 Ед/мл, IgA – 5,9 Ед/мл, норма 0–12,5 Ед/мл).

С целью дифференциально-диагностического поиска ребенку проведено углубленное лабораторно-инструментальное обследование. При ультразвуковом исследовании сердца и сосудов визуализировалась дополнительная хорда левого желудочка и незначительная гипертрофия миокарда без гемодинамических нарушений. При электрокардиографии установлена синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений 100–120 уд/мин, норма 75–95 уд/мин) с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса и увеличение потенциалов правого желудочка. Выявленные изменения могут быть интерпретированы как аномалии (стигмы) развития соединительной ткани, возникшие внутриутробно.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости установлены признаки гепатоспленомегалии, аномалия развития желчного пузыря (фиксированный перегиб) и реактивные изменения поджелудочной железы. Для дифференциальной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта и верификации диагноза пациенту проведена фиброзофагогастродуоденоскопия с биопсией патологически измененных тканей. На основании

данных фиброзофагогастродуоденоскопии установлен диагноз поверхностного гастрита и катарального дуоденита. Патоморфологическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки свидетельствовало о хроническом поверхностном воспалении (поверхность слизистой сглажена, уплощена; отмечается гиперсекреция слизи, очаговая десквамация эпителиальных клеток) с выраженными склеропластическими изменениями стромы (выраженный отек, полнокровные сосуды, диффузно-очаговые лимфоплазмочитарные инфильтраты с эозинофилами). В связи с частой ассоциацией ВПП с БК и ЯК ребенку проведена диагностическая колоноскопия [9, 24, 25]. При анализе данных исследования нижних отделов желудочно-кишечного тракта выявлены признаки хронического неспецифического воспаления толстой кишки (терминальный отдел подвздошной кишки изогнут, конически сужен до 0,5 см; после илеоцекального клапана кишка сужена, местами имеет неровный контур, рельеф слизистой изменен, не исключается симптом «бульжной мостовой»).

Учитывая многолетнее течение заболевания, полиморфизм клинической картины, вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов и систем, ребенку дополнительно проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории молекулярной патологии «Геномед», г. Москва (Illumine nextseq 500). По данным секвенирования ДНК выявлена гетерозиготная мутация в 38-м экзоне гена *MYH7* (chr14^23883224C>T, rs121913652), приводящая к замене аминокислоты в 1883-й позиции белка (p.Glu1883Lys, NM_000257.3). Гетерозиготные мутации типа миссенс в гене *MYH7* описаны у пациентов с семейной



гипертрофической кардиомиопатией типа 1 (ОМIM: 192600) и дилатационной кардиомиопатией типа 15 (ОМIM: 613426). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC.

При патоморфологическом исследовании биоптата кожи краевой зоны язвы верифицированы акантоз, спонгиоз, интра- и субэпидермальные нейтрофильные микроабсцессы в эпидермисе с плотным периваскулярным воспалительным инфильтратом из нейтрофилов, лимфоцитов и плазмочитов в дерме. Вышеописанные изменения соответствуют дополнительным признакам заболевания (нейтрофильная инфильтрация с признаками васкулита).

Пациент получал лечение согласно основному диагнозу. Ребенку было проведено пластическое устранение микростомы. Лечение проводилось в соответствии со стандартом лечения детей с рубцовой деформацией лица. В связи с плохой переносимостью дегареликса (фармакологическое действие – цитостатическое и иммунодепрессивное) ребенку был назначен курс метилпреднизолона (фармакологическое действие – противовоспалительное и иммунодепрессивное) в дозе 16 мг (1 таблетка – 4 мг) в сутки перорально с тщательным вытириванием поддерживающей дозы (рекомендовано снижать дозу препарата на 1 мг в неделю). На очаги поражения кожи наносилась фузидовая кислота (мазь 2%) 2–3 раза в день, на слизистые полости рта – мазь сульфата серебра 2–3 раза в сутки. Лечение дало хорошие результаты с заживлением язв на коже и слизистой полости рта.

Обсуждение

Описанное клиническое наблюдение представляет собой атипичный вариант ГП – вегетирующий пиодерматит – пиостоматит у ребенка. Уникальность клинического примера обусловлена тяжелым прогрессирующим течением заболевания с развитием частичной контрактуры конечностей, микростомы и кахексии. Отсутствие знаний клинических особенностей заболевания и междисциплинарного дифференциально-диагностического поиска привело к позднему установлению диагноза.

Клиническая картина ВПП у ребенка представлена распространенным поражением кожи с вовлечением в патологический процесс слизистой полости рта, которые ранее расценивались врачами как отдельные самостоятельные заболевания (пиодермия, фурункулез, лабиальный герпес, стоматит и др.). В свою очередь, именно совокупность указанных клинических симптомов является характерным признаком ВПП [7, 18, 21]. Заболевание дебютировало с поражения слизистой оболочки полости рта и возникновения

болезненных высыпаний (язвы с налетом фибрина) на внутренней поверхности щек и мягкого нёба, при этом язык и дно полости рта в патологический процесс не вовлекались. Указанная топография поражений соответствует клиническим проявлениям ВПП [1, 7, 21]. Установлено, что эф-флюоресценции появились спустя некоторое время после операции (удаление 6-го пальца левой стопы), что расценено нами как положительный феномен патергии – основной диагностический критерий ГП [1, 2, 6]. Основными диагностическими признаками были также клинические особенности высыпаний (болезненные язвы с неровными, возвышающимися отечными краями синюшно-красного цвета), а дополнительными – нейтрофильная васкулопатия при патоморфологическом исследовании, отсутствие положительной динамики от терапии антибиотиками и положительный ответ на системную терапию глюкокортикостероидами [1, 3]. Обращает на себя внимание значительное уменьшение ротовой щели у пациента и рубцовые изменения слизистой губ, которые считаются тяжелым осложнением ВПП. Наряду с типичным для ГП эволюционным полиморфизмом кожной сыпи у ребенка наблюдались грубые келоидные рубцы с частичной контрактурой конечностей. Вышеуказанные осложнения обусловлены многолетним волнообразным течением заболевания и отсутствием своевременной лечебно-диагностической помощи. Кроме келоидных рубцов у пациента отмечались очаги вторичной анетодермии, которые, как и келоиды, возникали на месте разрешившихся элементов. Выявленные у пациента дополнительная хорда левого желудка, полидактилия и множественные рубцы кожи и слизистых свидетельствуют о системных аномалиях соединительной ткани. В свою очередь, рецидивирующий афтозный стоматит с повышением воспалительных маркеров крови (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, повышение С-реактивного белка) наблюдается при ряде аутовоспалительных заболеваний и синдромов с генетической предрасположенностью [13, 26, 27]. Проведенное молекулярно-генетическое исследование пациента не выявило патогенных однонуклеотидных замен в генах, ассоциированных с данным заболеванием. Это говорит о том, что заболевание мало изучено и редко встречается в популяции [17–19]. А обнаруженная патогенная однонуклеотидная замена в гене *MUN7* описана только у пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией и дилатационной



кардиомиопатией. Уникальность нашего клинического наблюдения подтверждается отсутствием генетической информации выявленной мутации в выборках большого объема («1000 геномов», ESP6500 и ExAC).

ВПП принято расценивать в качестве маркера воспалительных заболеваний кишечника, наиболее часто заболевание регистрируют у пациентов мужского пола с БК [7, 20, 21]. По данным диагностической колоноскопии у нашего пациента установлено воспалительное заболевание кишечника: терминальный отдел подвздошной кишки изогнут, конически сужен до 0,5 см; после илеоцекального клапана кишка сужена, местами имеет неровный контур, рельеф слизистой изменен, что соответствует топографо-анатомическому поражению кишечника при БК [24]. Кроме того, высокий уровень кальпротектина в кале – 151,6 мкг/г (норма 0–50 мкг/г) – может также указывать на БК. Известно, что БК чаще дебютирует с афтозного стоматита и сопровождается последующим вовлечением кожи в патологический процесс, что сопоставимо с данными анамнеза заболевания наблюдаемого нами ребенка. Внекишечными поражениями БК, описанными в литературе и выявленными у пациента, были гепатоспленомегалия, поверхностный гастрит и ГП [24]. Таким образом, тяжелые поражения кожи и слизистых в нашем клиническом наблюдении допустимо расценивать как внекишечную форму мультисистемного хронического идиопатического заболевания кишечника – БК. Однако для верификации

диагноза необходимо углубленное обследование ребенка в гастроэнтерологической клинике. Дальнейшее ведение пациента заключается в диспансерном наблюдении у дерматолога и гастроэнтеролога с коррекцией выявленной патологии и длительной поддерживающей терапией системными и наружными препаратами. Ребенку следует избегать механических травм и повреждений, в том числе запрещены инъекции лекарств во избежание феномена патергии.

Заключение

Вегетирующий пиодерматит – пиостоматит встречается крайне редко и характеризуется длительным упорным течением сложно диагностируемого заболевания. Представленное клиническое наблюдение указывает на необходимость междисциплинарного комплексирования в работе участковых педиатров, дерматологов, стоматологов, хирургов, инфекционистов и других специалистов. Для улучшения качества жизни пациента и прогноза заболевания чрезвычайно важно раннее установление диагноза и своевременно назначенное лечение. Врачам следует акцентировать внимание на появлении у пациента быстро прогрессирующих болезненных элвирующих язв на коже и слизистых оболочках, особенно после незначительных травм или операций (положительный феномен патергии), частых ассоциациях кожных поражений с воспалительными заболеваниями кишечника (БК) и отсутствии положительной динамики от терапии антибиотиками. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Законный представитель пациента (мать) добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Пациент был госпитализирован в ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница», проходил обследование за счет средств фонда ОМС, включая молекулярно-генетическое исследование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Елькин ВД, Митрюковский ЛС, Плотникова ЕВ. Современные представления о гангренозной пиодермии. Терапевтический архив. 2014;86(12):121–6. doi: 10.17116/terarkh20148612121-126.
2. Патрушев АВ, Самцов АВ, Барбинов ВВ, Сухарев АВ, Белоусова ИЭ. Гангренозная пиодермия: трудности в диагностике и терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;90(1):25–9. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-25-29.
3. Теплюк НП, Белоусова ТА, Парамонов АА, Грабовская ОВ. Гангренозная пиодермия. Опыт успешного лечения системными глюкокортикостероидами, азатиоприном, антибиотиками и фототерапией на аппарате «PhotoDyn-750». Вестник дерматологии и венерологии. 2014;90(1):59–63. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-59-63.
4. Елькин ВД, Митрюковский ЛС, Плотникова ЕВ, Ворожцова ТВ. Буллезно-геморрагический вариант гангренозной пиодермии как редкий паранеопластический синдром. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(4):23–5. doi: 10.17116/klinderma201514423-25.
5. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(9):1008–17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x.
6. Седов ВМ, Андреев ДЮ, Парамонов БА, Мухтарова АМ, Ключник АЮ. «Гангренозная пиодермия» как хирургическая проблема. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010;169(3):111–6.
7. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans:



- a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(3):E114–7.
8. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:19. doi: 10.1186/1750-1172-2-19.
 9. Nakamura T, Yagi H, Kurachi K, Suzuki S, Konno H. Intestinal Behcet's disease with pyoderma gangrenosum: a case report. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):979–81. doi: 10.3748/wjg.v12.i6.979.
 10. Lambropoulos V, Patsatsi A, Tsona A, Papakonstantinou A, Filippopoulos A, Sotiriadis D. The adverse consequences of pyoderma gangrenosum in a 13 year old child. *Int J Surg Case Rep*. 2011;2(7):221–4. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.04.005.
 11. Patiroglu T, Akar HH, Gilmour K, Ozdemir MA, Bibi S, Henriquez F, Burns SO, Unal E. Atypical severe combined immunodeficiency caused by a novel homozygous mutation in Rag1 gene in a girl who presented with pyoderma gangrenosum: a case report and literature review. *J Clin Immunol*. 2014;34(7):792–5. doi: 10.1007/s10875-014-0077-5.
 12. Schoch JJ, Tolkachjov SN, Cappel JA, Gibson LE, Davis DM. Pediatric pyoderma gangrenosum: a retrospective review of clinical features, etiologic associations, and treatment. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(1):39–45. doi: 10.1111/pde.12990.
 13. Fathalla BM, Al-Wahadneh AM, Al-Mutawa M, Kambouris M, El-Shanti H. A novel de novo PST-PIP1 mutation in a boy with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6):956–8. doi: 10.1111/ijjd.13584.
 21. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571–9. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8571.
 22. Simpson AM, Chen K, Bohnsack JF, Lamont MN, Siddiqi FA, Gociman B. Pyoderma gangrenosum-like wounds in leukocyte adhesion deficiency: case report and review of literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(8):e1886. doi: 10.1097/GOX.0000000000001886.
 23. Tan Q, Ren FL, Wang H. Pyoderma gangrenosum in a patient with x-linked agammaglobulinemia. *Ann Dermatol*. 2017;29(4):476–8. doi: 10.5021/ad.2017.29.4.476.
 24. Ахриева ХМ, Зайратьяңц ОВ, Тертычный АС. Особенности гранулематозного воспаления при болезни Крона. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(2):101–7. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-101-107.
 25. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):64–71.
 26. Козлова АЛ, Барабанова ОВ, Калинина МП, Щербина АЮ. Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Доктор.ру*. 2015;10(111):38–45.
 27. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.
14. Tollefson MM, Cook-Norris RH, Theos A, Davis DM. Superficial granulomatous pyoderma: a case in an 11-year-old girl and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):496–9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01271.x.
15. Allen CP, Hull J, Wilkison N, Burge SM. Pediatric pyoderma gangrenosum with splenic and pulmonary involvement. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):497–9. doi: 10.1111/pde.12138.
16. Contreras-Verduzco FA, Espinosa-Padilla SE, Orozco-Covarrubias L, Alva-Chaire A, Rojas-Maruri CM, Sáez-de-Ocariz M. Pulmonary nodules and nodular scleritis in a teenager with superficial granulomatous pyoderma gangrenosum. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):e35–8. doi: 10.1111/pde.13352.
17. Soleimani T, Sasor SE, Spera L, Eppley BE, Socas J, Chu MW, Tholpady SS. Pediatric pyoderma gangrenosum: is it just big wounds on little adults? *J Surg Res*. 2016;206(1):113–7. doi: 10.1016/j.jss.2016.06.045.
18. Sarma N, Bandyopadhyay SK, Boler AK, Barman M. Progressive and extensive ulcerations in a girl since 4 months of age: the difficulty in diagnosis of pyoderma gangrenosum. *Indian J Dermatol*. 2012;57(1):48–9. doi: 10.4103/0019-5154.92678.
19. Medeiros CC, Colombari ML, Nassif PW, Gurgel AC, Nassif AE. Pioderma gangrenoso em lactente – Relato de caso [Pyoderma gangrenosum in an infant: Case report]. *Dermatol Online J*. 2012;18(7):6.
20. Kechichian E, Haber R, Mourad N, El Khoury R, Jabbour S, Tomb R. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1008–17. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x.
6. Sedov VM, Andreev Dlu, Paramonov BA, Mukhtarov AM, Kliuzhnik Alu. [Pyoderma gangrenosum as a surgical problem]. *Vestn Khir Im II Grek*. 2010;169(3):111–6. Russian.
7. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(3):E114–7.
8. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:19. doi: 10.1186/1750-1172-2-19.
9. Nakamura T, Yagi H, Kurachi K, Suzuki S, Konno H. Intestinal Behcet's disease with pyoderma gangrenosum: a case report. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):979–81. doi: 10.3748/wjg.v12.i6.979.
10. Lambropoulos V, Patsatsi A, Tsona A, Papakonstantinou A, Filippopoulos A, Sotiriadis D. The adverse consequences of pyoderma gangrenosum in a 13 year old child. *Int J Surg Case Rep*. 2011;2(7):221–4. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.04.005.
11. Patiroglu T, Akar HH, Gilmour K, Ozdemir MA, Bibi S, Henriquez F, Burns SO, Unal E. Atypical severe combined immunodeficiency caused by a novel homozygous mutation in Rag1 gene in a girl who presented with pyoderma gangrenosum: a case report and literature review. *J Clin Immunol*. 2014;34(7):792–5. doi: 10.1007/s10875-014-0077-5.
12. Schoch JJ, Tolkachjov SN, Cappel JA, Gibson LE, Davis DM. Pediatric pyoderma gangrenosum: a retrospective review of clinical features, etiologic associations, and treatment. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(1):39–45. doi: 10.1111/pde.12990.
13. Fathalla BM, Al-Wahadneh AM, Al-Mutawa M, Kambouris M, El-Shanti H. A novel de novo PST-PIP1 mutation in a boy with pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6):956–8. doi: 10.1111/ijjd.13584.
14. Tollefson MM, Cook-Norris RH, Theos A, Davis DM. Superficial granulomatous pyoderma: a case in an 11-year-old girl and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):496–9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01271.x.
15. Allen CP, Hull J, Wilkison N, Burge SM. Pediatric pyoderma gangrenosum with splenic and pulmonary involvement. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):497–9. doi: 10.1111/pde.12138.

References

1. El'kin VD, Mitriukovskii LS, Plotnikova EV. [The modern concepts of pyoderma gangrenosum]. *Ter Arkh*. 2014;86(12):121–6. Russian. doi: 10.17116/terarkh20148612121-126.
2. Patrushev AV, Samtsov AV, Barbinov VV, Sukharev AV, Belousova IE. [Pyoderma gangrenosum: problems related to the diagnostics and treatment]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(1):25–9. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-25-29.
3. Teplyuk NP, Belousova TA, Paramonov AA, Grabovskaya OV. [Pyoderma gangrenosum. Experience of successful treatment with systemic glucocorticosteroids, azathioprine, antibiotics and phototherapy using the "PhotoDyn-750" device]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;90(1):59–63. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-59-63.
4. El'kin VD, Mitryukovskiy LS, Plotnikova EV, Vorozhtsova TV. [Bullous hemorrhagic pyoderma gangrenosum as a rare paraneoplastic syndrome]. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(4):23–5. Russian. doi: 10.17116/klinderma201514423-25.
5. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an



16. Contreras-Verduzco FA, Espinosa-Padilla SE, Orozco-Covarrubias L, Alva-Chaire A, Rojas-Maruri CM, Sáez-de-Ocariz M. Pulmonary nodules and nodular scleritis in a teenager with superficial granulomatous pyoderma gangrenosum. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(1):e35–8. doi: 10.1111/pde.13352.
17. Soleimani T, Sasor SE, Spera L, Eppley BE, So-cas J, Chu MW, Tholpady SS. Pediatric pyoderma gangrenosum: is it just big wounds on little adults? *J Surg Res.* 2016;206(1):113–7. doi: 10.1016/j.jss.2016.06.045.
18. Sarma N, Bandyopadhyay SK, Boler AK, Barman M. Progressive and extensive ulcerations in a girl since 4 months of age: the difficulty in diagnosis of pyoderma gangrenosum. *Indian J Dermatol.* 2012;57(1):48–9. doi: 10.4103/0019-5154.92678.
19. Medeiros CC, Colombari ML, Nassif PW, Gurgel AC, Nassif AE. Pioderma gangrenoso em lactente – Relato de caso [Pyoderma gangrenosum in an infant: Case report]. *Dermatol Online J.* 2012;18(7):6.
20. Kechichian E, Haber R, Mourad N, El Khoury R, Jabbour S, Tomb R. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update. *Int J Dermatol.* 2017;56(5):486–95. doi: 10.1111/ijd.13584.
21. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8571–9. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8571.
22. Simpson AM, Chen K, Bohnsack JF, Lamont MN, Siddiqi FA, Gociman B. Pyoderma gangrenosum-like wounds in leukocyte adhesion deficiency: case report and review of literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(8):e1886. doi: 10.1097/GOX.0000000000001886.
23. Tan Q, Ren FL, Wang H. Pyoderma gangrenosum in a patient with x-linked agammaglobulinemia. *Ann Dermatol.* 2017;29(4):476–8. doi: 10.5021/ad.2017.29.4.476.
24. Akhrieva KM, Zayrat'yants OV, Tertychnyy AS. [Features of granulomatous inflammation in Crohn's disease]. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2017;6(2):101–7. Russian. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-101-107.
25. Alekberova Z. [Behcet's disease in children]. *Current Pediatrics.* 2009;8(6):64–70. Russian.
26. Kozlova AL, Barabanova OV, Kalinina MP, Shcherbina AYU. Autoinflammatory syndromes in children: literature review and own clinical reports. *Doctor.Ru.* 2015;10(111):38–45. Russian.
27. Gattorno M. [Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference "Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis" (18–20 of September, 2013, St. Petersburg))]. *Current Pediatrics.* 2014;13(2):55–64. Russian. doi: 10.15690/vsp.v13i2.973.

An unusual pediatric clinical case of atypical pyoderma gangrenosum

T.G. Sedova¹ • V.D. Elkin¹ • A.A. Zhukova¹

Pyoderma gangrenosum (PG) belongs to the group of neutrophilic dermatoses with unknown etiology and poorly understood pathogenesis. In children, PG is primarily associated with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis). By now, about 355 PG cases have been described worldwide, including 15 children with the involvement of oral mucosa. Clinical manifestations of the disease are diverse and depend on the form, stage and associated conditions. Such a rare PG as pyodermatitis-pyostomatitis vegetans manifests by combined lesions of the oral mucosa and skin. The authors present historical data on the investigation of the disease, its etiology, pathogenesis, risk factors, and clinical picture. A description of a rare clinical case of severe form of atypical PG, namely, pyodermatitis-pyostomatitis vegetans in a 10-year-old child, is presented. The unique character of the case is related to the variety of clinical manifestations and the clinical

course complicated by the development of keloid and partial scar-related flexion contracture of the upper and lower extremities, the formation of microstoma and cachexia. The association of pyodermatitis-pyostomatitis vegetans with Crohn's disease was found. The lack of awareness of the clinical symptoms of this rare disease has led to diagnostic errors and late diagnosis.

Key words: pyoderma gangrenosum, pyodermatitis-pyostomatitis vegetans, clinical manifestation, complications

For citation: Sedova TG, Elkin VD, Zhukova AA. An unusual pediatric clinical case of atypical pyoderma gangrenosum. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(4):263–70. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-021.

Received 15 January 2020; revised 15 April 2020; accepted 20 April 2020; published online 28 April 2020

Tat'yana G. Sedova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatology and Venerology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2660-0536>
✉ 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614000, Russian Federation. Tel.: +7 (908) 249 91 99.
E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

Vladimir D. Elkin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatology and Venerology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4727-9531>

Anastasiya A. Zhukova – MD, Assistant, Department of Dermatology and Venerology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1750-3360>

Informed consent statement

The patient's parent (mother) has given her informed consent for the publication of personal medical information and photographs from her child in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Funding

The patient was admitted to the Perm Regional Children's Clinical Hospital (Perm, Russian Federation); his management and evaluation, including molecular genetic testing, was covered from his obligatory medical insurance fund.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ Perm State Medical University named after academician E.A. Vagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614000, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Синдром инвертированной дупликации и терминальной делеции короткого плеча хромосомы 5 (описание клинического наблюдения)

Соловова О.А.¹ • Опарина Н.В.¹ • Коталевская Ю.Ю.¹ • Калининкова С.Г.¹ • Латыпов А.Ш.¹

Синдром инвертированной дупликации с делецией короткого плеча хромосомы 5 (*inv dup del 5p*) – редкое генетическое заболевание с частотой встречаемости менее чем 1:1 000 000, причиной возникновения которого является сегментарная трисомия и одновременно сегментарная моносомия короткого плеча хромосомы 5. Заболевание впервые описано А. Kleczkowska и соавт. в 1987 г. Согласно данным литературы, крупные дупликации короткого плеча хромосомы 5 характеризуются выраженными фенотипическими проявлениями, задержкой речевого и умственного развития, а также аномалиями развития сердца, головного мозга и костно-мышечной системы. В статье дано описание клинического

наблюдения протяженной инвертированной дупликации с делецией короткого плеча хромосомы 5 у девочки с «мягким» фенотипом и отсутствием аномалий развития внутренних органов и костно-мышечной системы, обсуждаются патогенетические механизмы формирования хромосомной перестройки, проводится сравнительный анализ фенотипических проявлений на основе данных литературы. В результате комплексного молекулярно-цитогенетического исследования доказано, что дублированный участок имеет протяженность 29 Мб с границами 5(p13.3p15.33), а делетированный участок субтеломерного района, расположенный дистальнее 5p15.33, имеет протяженность 110 кб.

Ключевые слова: инвертированная дупликация с терминальной делецией, врожденные аномалии развития, цитогенетическое исследование, хромосомный микроматричный анализ

Для цитирования: Соловова ОА, Опарина НВ, Коталевская ЮЮ, Калининкова СГ, Латыпов АШ. Синдром инвертированной дупликации и терминальной делеции короткого плеча хромосомы 5 (описание клинического наблюдения). Альманах клинической медицины. 2020;48(4):271–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-025.

Поступила 25.04.2020; доработана 17.05.2020; принята к публикации 19.05.2020; опубликована онлайн 05.06.2020

Синдром инвертированной дупликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5 (*inv dup del 5p*) – очень редкий комплекс хромосомных аномалий с частотой встречаемости менее чем 1:1 000 000 [1]. Патогенетической причиной формирования фенотипа считается наличие хромосомного дисбаланса: сегментарной трисомии в сочетании с сегментарной моносомией в пределах короткого плеча хромосомы 5.

В 1987 г. А. Kleczkowska и соавт. впервые описали мальчика, умершего вскоре после рождения вследствие множественных врожденных пороков развития, таких как перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия почек, косопласть, агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, гидроцефалия. Из фенотипических особенностей были отмечены макродолихоцефалия, монголоидный разрез и гипертелоризм глаз, микроретрогнатия, широкие большие пальцы кистей, долихомелия. В результате проведенного цитогенетического исследования плодного материала, полученного при амниоцентезе, и образцов крови, взятой *post mortem*, была выявлена *inv dup 5(p13.1p15.33)* [2].

Позднее были описаны как пренатальные [3–5], так и постнатальные [6–9] случаи выявления *inv dup del 5p* подобных размеров у пациентов со схожими фенотипическими характеристиками, включающими высокими лоб, гипертелоризм глаз, низкопосаженные уши, микроретрогнатия, широкие фаланги больших пальцев кистей / стоп, косопласть, аномалии развития центральной нервной системы (агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия), задержку речевого и умственного развития. В некоторых случаях у пациентов отмечались судороги [7].

В настоящем сообщении мы описываем клиническое наблюдение синдрома инвертированной дупликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5, обсуждаем патогенетические механизмы формирования хромосомной перестройки, приводим результаты сравнительного анализа фенотипических проявлений на основе данных литературы.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. (пробанд), девочка, на момент осмотра 4 года. Жалобы: на малый словарный запас, отсутствие фразовой речи, отсутствие навыков опрятности.

Анамнез жизни: ребенок от третьей беременности (первая – медикаментозный аборт; вторая – роды, девочка, 13 лет, здорова), протекавшей без особенностей (отмечалась задержка внутриутробного развития плода), вторых самостоятельных родов в сроке 38 недель. Длина тела при рождении 46 см (менее 10-й перцентили), масса тела 2230 г (менее 3-й перцентили). Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов, закричала сразу. Аудиоскрининг прошла с двух сторон, по внутренним органам изменений не выявлено. Выписана из роддома на 3-и сутки.

Родители (возраст матери 35 лет, отца 42 года) здоровы, брак некровнородственный, семейный анамнез не отягощен.

Моторное развитие с задержкой: голову держит с 4 месяцев, самостоятельно сидит с 8 месяцев, ходит с 1 года 5 месяцев. Нервно-психическое развитие: внимательно слушает, что говорят взрослые, навык опрятности отсутствует. Самостоятельно ест, при этом правильно держит ложку, умеет пользоваться вилкой. Самостоятельно умывается и вытирается. Словарный запас – 15 слов, речи нет, есть звукоподражание животным. Инструкции не выполняет. Профилактические прививки по календарю. Наблюдалась у невролога по поводу мышечной гипотонии, вентрикуломегалии.

Наблюдается с 3 лет у психиатра по поводу задержки речевого и интеллектуального развития.

Осмотр офтальмолога, сурдолога, результаты электрокардиографии, эхокардиографии, электроэнцефалографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства – без особенностей. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлено расширение наружных ликворных пространств.

При осмотре рост 94 см (3-я перцентиль), вес 13,5 кг (3-я перцентиль), окружность головы 50 см (25-я перцентиль), окружность грудной клетки 50 см (3-я перцентиль). На осмотр реагирует негативно. Отмечаются долихоцефалия, высокий выступающий лоб, длинные ресницы, тонкая верхняя губа, длинный сглаженный филтер, микроретрогнатия, приросшие мочки ушей, гипертелоризм сосков (рис. 1).

По результатам медико-генетического консультирования в связи с отставанием в психоречевом развитии и наличием фенотипических особенностей пробанду было рекомендовано проведение цитогенетического исследования.

Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) было проведено пробанду и обоим родителям. В результате было доказано, что кариотипы родителей нормальные, хромосомные аномалии, в том числе пара- или перичентрические инверсии, не выявлены.

В кариотипе пробанда была обнаружена перестроенная хромосома 5 (der(5)) с дополнительным

Соловова Ольга Александровна – врач-генетик консультативного отделения медико-генетического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>. E-mail: olga_pilyaeva@list.ru

Опарина Наталья Вячеславовна – врач лабораторный генетик медико-генетической лаборатории медико-генетического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4794>. E-mail: nv_oparina@mail.ru

Коталевская Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, врач-генетик, заведующая консультативным отделением медико-генетического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8405-8223> ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 72 00. E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Калиненко Светлана Георгиевна – канд. мед. наук, врач лабораторный генетик, заведующая лабораторией медико-генетического центра¹. E-mail: s.kalinenkova@monikiweb.ru

Латыпов Артур Шамилович – канд. мед. наук, врач-генетик, руководитель медико-генетического центра¹. E-mail: a.latykov@monikiweb.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Рис. 1. Фото пробанда, возраст 4 года. Особенности фенотипа: выступающий высокий лоб, длинные ресницы, тонкая верхняя губа, длинный сглаженный филтер, приросшая мочка уха

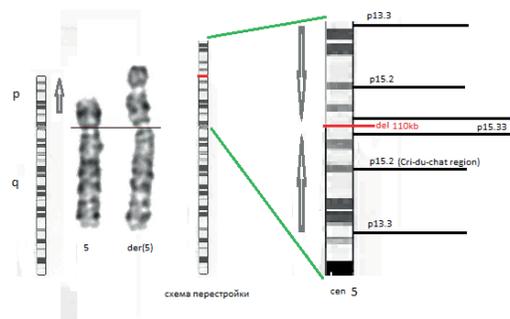


Рис. 2. Визуализация после GTG-окраски нормальной хромосомы 5 и inv dup del 5p (обозначена как der(5)) со схематическим изображением выявленной перестройки. На увеличенном участке схемы отмечены: p13.3 – проксимальная граница вовлеченного в перестройку участка; p15.2 – критический регион Cri-du-Chat; p15.33 – дистальная граница вовлеченного в перестройку участка; субтеломерная делеция размером 110 кб и ее расположение. Стрелками указана пространственная ориентация участков

материалом дистальнее участка p15.33 короткого плеча происхождения *de novo* (рис. 2). Размер и GTG-рисунок дополнительного материала позволили предположить инвертированную дупликацию участка p13.3p15.3 короткого плеча хромосомы 5.

Для подтверждения этой гипотезы пробанду была проведена флуоресцентная *in situ* гибридизация (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) со специфичным к локусу 5p15.2 ДНК-зондом. Наличие двух гибридизационных сигналов от исследуемого локуса на der(5) подтвердило, что дополнительный материал является производным короткого плеча хромосомы 5

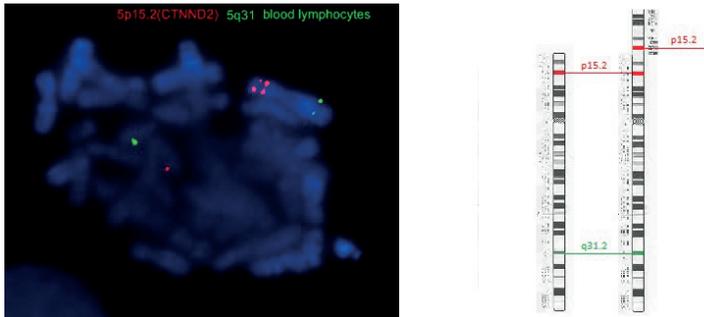


Рис. 3. Визуализация и схематическое расположение гибридационных сигналов. Красным цветом отмечены сигналы от критического региона Cri-du-Chat CTNND2(5p15.2), протяженность участка гибридизации составляет 570 кб в границах от SHGC-107760 до D5S2874. Зеленым цветом отмечены сигналы от локуса 5q31.2 (CDC25C/EGR1), протяженность участка гибридизации составляет 650 кб в границах от RH48032 до SHGC-3896

и der(5) имеет 2 копии искомого участка, содержащего ген CTNND2. Контрольный сигнал от локуса 5q31 длинного плеча был выявлен в количестве одной копии на каждом гомологе хромосомы 5, что соответствует норме (рис. 3).

Для уточнения точек разрыва, протяженности участка, несущего дополнительный материал, а также для выявления возможных скрытых дополнительных микрохромосомных перестроек пробанду проведен хромосомный микроматричный анализ (ХМА). В результате этого исследования установлено, что весь дополнительный материал представляет собой часть короткого плеча хромосомы 5. Протяженность дублицированного участка составляет 29 399 150 п.н. (29 Мб) с границами от позиции 229921 до позиции 29629071 и точками разрыва в регионах p15.33 и p13.3 короткого плеча хромосомы 5. Кроме того, была зафиксирована делеция в субтеломерном районе p15.33 короткого плеча хромосомы 5 размером 110 567 п.н. (110 кб) с границами от позиции 113576 до позиции 224143 (рис. 4).

Развернутая формула кариотипа, согласно действующей Международной системе цитогенетической номенклатуры (International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN) 2016 г. [10], выглядит следующим образом:

46,XX,dup(5)(:p13.3-->p15.33::p15.33-->qter)del(p15.33)dn.

Комплексное заключение, учитывающее все проведенные исследования, имело следующий вид:

46,XX,dup(5)(p15.3p13.3)del(p15.33)dn. ish der(5)(CTNND2+).

arr[19]5p15.33(113576_224143)x1,5p15.33p13.3(229921_29629071)x3.

Обнаруженная микроделеция индексирована в базе данных нормальных геномных вариантов DGV (Database of Genomic Variants) [11]. В базах данных ISCA (International Standards for Cytogenomic

Arrays), DECIPHER (Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) обнаруженная дупликация определена как патогенная, связанная с задержкой и врожденными пороками развития [12, 13].

Таким образом, в результате проведенного комплексного молекулярно-цитогенетического исследования установлено, что пробанд имеет несбалансированный кариотип: наблюдается внутривитроминая перестройка одного из гомологов хромосомы 5, идентифицированная как сегментная инвертированная дупликация с субтеломерной терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5.

Описание методов. В процессе исследования применялись следующие методы:

- кариотипирование, FISH, ХМА;
- СЦИ GTG-окрашенных хромосом из 72-часовой стимулированной фитогемагглютинином культуры лимфоцитов периферической крови;
- FISH на метафазных пластинках культивированных лимфоцитов периферической крови с ДНК-зондом, специфичным к критическому для развития синдрома «кошачьего крика» региону короткого плеча хромосомы 5 (LSI 5 Cri-du-Chat critical region CTNND2(5p15.2)/CDC25C/EGR1(5q31), Kreatech, Leica, Нидерланды), согласно протоколу производителя. Для визуализации метафазных, GTG-окрашенных хромосом и флуоресценции гибридационных сигналов использовался микроскоп Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation, Япония) с программным

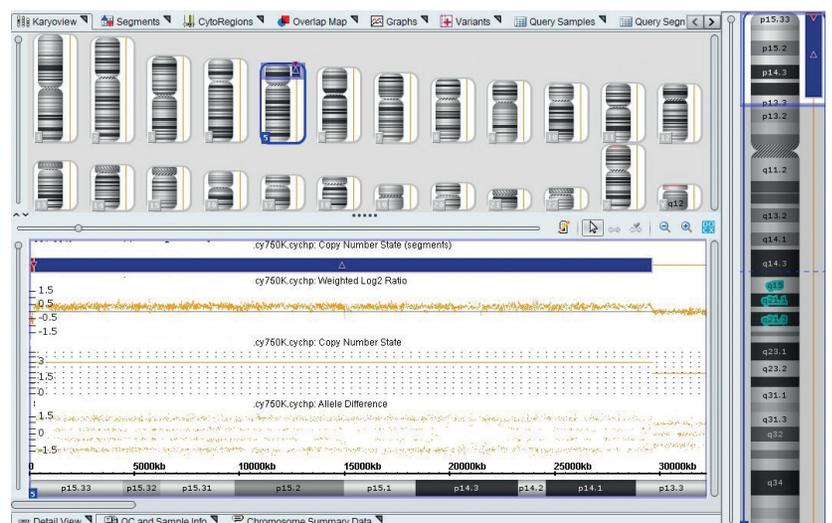


Рис. 4. Визуализация результатов хромосомного микроматричного анализа

обеспечением «ВидеоТестКарио 3.1» («Видеотест», Россия) и LUCIA Cytogenetics – FISH (LUCIA Cytogenetics, Чехия).

ХМА выполнен на ядерной ДНК лейкоцитов периферической крови с использованием анализатора «Геноскан 3000» (Thermo Fisher Scientific, США, Россия), на микроматрицах стандартного разрешения (CytoScan 750K Array specifications, 25 markers/100 kb) в соответствии с протоколом производителя.

Обсуждение

Синдромы *inv dup del* составляют редкую группу хромосомных перестроек. Они описаны как для аутосом, так и для гоносом (например, для хромосом 1p/1q, 2q, 3p, 4p/4q, 5p, 7q, 8p, 9p/9q, 10p/10q, 11p, 14q, 15q, 18q, 21q и Xp [6, 14–33]). Первое место по частоте встречаемости занимает инвертированная дупликация короткого плеча хромосомы 8 (*inv dup del 8p*) с показателем 1 на 10–30 тыс. новорожденных [34].

В настоящее время предложено три основных механизма для объяснения формирования комплекса инвертированной дупликации/делеции [35]. В основе всех трех механизмов лежит каскад последовательных событий, в результате которого формируется дицентрическая хромосома. Нестабильность дицентрической хромосомы во время мейоза приводит к повторному разрыву и формированию моноцентрической хромосомы, несущей одновременно сегментарную дупликацию и сегментарную делецию.

Во все же время сами эти механизмы принципиально различны. Первый из возможных механизмов (тип I) представляет собой формирование рекомбинантной дицентрической хромосомы вследствие мейотического кроссинговера внутри инверсионной петли. Такой процесс происходит, если один из гомологов в паре хромосом изначально несет парацентрическую инверсию. Второй механизм (тип II) характеризуется «сворачиванием» (англ. *folding*) одной из хроматид относительно гомолога и возникновением неаллельной гомологичной рекомбинации (*non-allelic homologous recombination, NAHR*) в участках с инвертированными низкокопийными повторами (англ. *low copy repeats, LCRs*). Третий, самый частый механизм, запускается возникновением двухцепочечного разрыва обеих сестринских хроматид, что приводит к появлению «липких концов», которые, смыкаясь между собой в точке слияния (англ. *fusion site, fs*), образуют дицентрическую хромосому. Далее происходит повторный разрыв дистальнее точки слияния (*fs*) в новой

точке разрыва (англ. *breakage site, bs*). В результате этих событий образуются две хромосомы, одна из которых с делецией, а вторая – с инвертированной дупликацией и делецией (*inv dup del*). Это классическая модель симметричного U-типа, описанная J. Jenderny и соавт. в 1998 г. [18] (рис. 5). При этом еще в 1976 г. R.G. Weleber и соавт. [36] предположили, что такие события происходят в мейозе I, в процессе формирования яйцеклеток и сперматозоидов.

Определить механизм перестройки у каждого конкретного пациента с синдромом *inv dup del* очень сложно, поскольку конечные продукты, то есть структурно измененные хромосомы, схожи между собой. Значимым отличием типов I и II от симметричного U-типа служит наличие участка с нормальной копийностью между дублированным и делетированным сегментами. При симметричном U-типе участок с нормальной копийностью отсутствует.

В описываемом нами случае наиболее вероятно формирование перестройки по симметричному U-типу, так как ее происхождение определено как *de novo*, а наличие участков с нормальной копийностью между дублированными отрезками при помощи высокоразрешающего метода молекулярного кариотипирования (ХМА) не доказано. Участок от позиции 224143 (проксимальная граница делеции) до позиции 229921 (дистальная граница дупликации) не имеет маркеров на матрице (рис. 6).

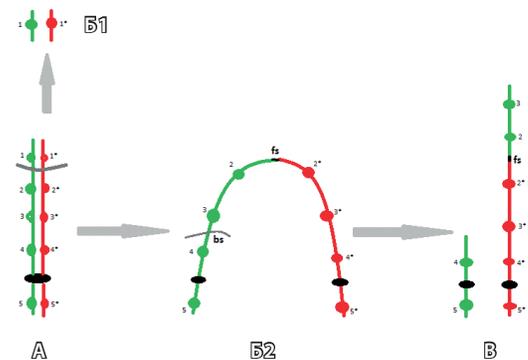


Рис. 5. Схема событий при симметричном U-типе:

A – двухцепочечный разрыв хроматид; **B1** – ацентрические фрагменты (теряются в процессе деления клетки); **B2** – смыкание «липких концов» в точке слияния (*fusion site, fs*) и образование дицентрической хромосомы, серой линией отмечен повторный разрыв в новой точке (*breakage site, bs*); **B** – образование конечных продуктов: хромосома с терминальной делецией (зеленый цвет) и хромосома с *inv dup del* (красный и зеленый цвета)

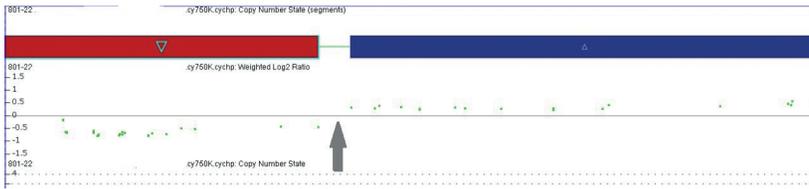


Рис. 6. Визуализация участка короткого плеча хромосомы 5, расположенного между делетированным и дуплицированным сегментами. Копийность этого участка не определена из-за отсутствия меток на матрице (указано серой стрелкой)

Нами проведен сравнительный анализ клинических наблюдений синдрома инвертированной дупликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5, описанных в литературе (таблица). Отобранные для анализа случаи представляют собой выборку пациентов с *inv dup del 5p*, различными по механизму формирования и максимально схожими по размерам. Клинические наблюдения расположены в таблице по принципу нарастания размера делеции: от меньшей (описываемый нами случай) к большей.

Анализируемая выборка состоит из шести пациентов, соотношение полов 1:1 (3 девочки и 3 мальчика). Молекулярно-цитогенетическая диагностика была проведена пренатально в двух случаях: кордоцентез в 22 недели гестации пациенту № 2 и амниоцентез на 32-й неделе гестации пациенту № 3. Постнатальное кариотипирование выполнено четырем пациентам: в возрасте 5 месяцев – одному (пациент № 4), в возрасте 4 лет – трем (пациенты № 1, 5, 6). У всех шести пациентов происхождение выявленной перестройки определено как *de novo*. Механизм формирования перестройки у трех пациентов (№ 3, 4, 6) не описан; у пациента № 2 описан как NAHR, протяженность участка с нормальной копийностью (однокопийный регион) между границами делеции и дупликации определена в 30 кб [5]. У пациента № 5 описан U-тип с отсутствием однокопийного региона размером более чем 100 кб [7]. В описываемом нами случае, у пациента № 1, также предполагается U-тип формирования перестройки. Эта гипотеза требует подтверждения методами диагностики с более высокой разрешающей способностью, например, с использованием SNP-олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности. У всех пациентов делеция ограничена участком 5p15.3, но имеет различную протяженность.

Известно, что изолированные делеции 5p вызывают синдром «кошачьего крика» (OMIM #123450) [37]. Для развития клинической

картины синдрома «кошачьего крика» имеет значение не величина утраченного участка, а вовлеченность в делецию региона p15.2 (критический регион Cri-du-Chat). К основным фенотипическим признакам относятся задержка психомоторного и интеллектуального развития, характерный плач ребенка, напоминающий кошачье мяуканье, также встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, гипертелоризм, эпикант, антимонгоидный разрез глаз. Делеции меньшего размера, затрагивающие регион p15.33 вызывают более мягкие фенотипические проявления. Генами-кандидатами, играющими роль в формировании фенотипа при делециях региона 5(p15.2p15.33), признаются *TERT*, *ADAMTS16*, *ICE1*, *SEMA5A*, *CTNND2* [5].

У пациента № 3 делеция не описана, так как для диагностики перестройки проводилось только СЦИ и, очевидно, размер делеции был меньше стандартного разрешения метода (~5 Мб). Можно предположить: отсутствие у этого пациента плача по типу кошачьего свидетельствует о том, что критический регион для развития этого признака не попадает в зону делеции. Обращает на себя внимание, что у пациента № 5 с более протяженной делецией отсутствует плач по типу кошачьего, а у пациента № 4 с делецией меньшего размера и у пациента № 6 с самой протяженной делецией (9,9 Мб) такой плач наблюдается.

В описываемом нами случае (пациент № 1) протяженность делеции наименьшая из всей выборки и составляет 110 кб. Поскольку выявленная микроделеция индексирована в базе данных нормальных геномных вариантов DGV, можно предположить, что никакого влияния на фенотип она не оказывает, а вся клиническая картина у нашей пациентки обусловлена дупликацией региона 5(p13.3p15.33).

У всех пациентов дупликации хромосомного материала располагались в пределах региона (p13.1p15.3) короткого плеча хромосомы 5. Клинические проявления изолированных дупликаций 5p зависят от протяженности участка. При частичных или полных дупликациях короткого плеча хромосомы 5 (5p) характерными фенотипическими признаками становятся лицевые дисморфии, задержка развития, судорожный синдром, пороки развития сердца [38]. Некоторые обзоры литературы показывают, что дупликации дистальнее 5p13.3 [39, 40] приводят

Клинико-генетическая характеристика пациентов с *inv dup del 5p*

Показатель	Пациент № 1. Собственное наблюдение, 2020	Пациент № 2. Izzo A. и соавт., 2012 [4]	Пациент № 3. Kleczkowska A. и соавт., 1987 [2]	Пациент № 4. Krgovic D. и соавт., 2014 [8]	Пациент № 5. Wang J.C. и соавт., 2008 [7]	Пациент № 6. Sreekantaiah C. и соавт., 1999 [6]
Делеция границы размер	5p15.33 110 кб	5p15.33 870 кб	Нет данных -	5p15.33p15.31 6,3 Мб	5p15.33p15.31 6,9 Мб	5p15.33p15.3 9,9 Мб
Дупликация границы размер	5p13.3p15.33 29 Мб	5p13.1p15.33 40,5 Мб	5p13.1p15.33 ~ 40,5 Мб	5p13.2p15.31 29,7 Мб	5p14.3p15.31 13 Мб	5p14p15.3 10 Мб
Методы диагностики	СЦИ, FISH, arrCGH	СЦИ, FISH, arrCGH, технология VACs-on-Beads	СЦИ	СЦИ, FISH, arrCGH	СЦИ, FISH, arrCGH	СЦИ, FISH
Механизм формирования перестройки	NAHR? U-тип? (нуждается в уточнении)	NAHR	Нет данных	Нет данных	U-тип	Нет данных
Пол	ж	м	м	ж	м	ж
Возраст / срок наблюдения	4 года	Плод (срок 22 недели)	Новорожденный, умер в возрасте нескольких суток	5 месяцев	Динамическое наблюдение с 4 до 6 лет	4 года
Фенотип	Долихоцефалия, высокий лоб, длинные ресницы, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, микроретрогнатия, приросшие мочки ушей, гипертелоризм сосков	Низкопосаженные уши, экзофтальм, покаты лоб. Двусторонняя косопальность, пиелозктазия	Макродолихоцефалия, монголоидный разрез глаз, гипертелоризм глаз, низкопосаженные уши, микроретрогнатия, широкие большие пальцы кистей, двусторонняя косопальность	Макродолихоцефалия, гипертелоризм глаз, сходящееся косоглазие, длинные ресницы, двусторонняя атрезия хоан, агенезия правого уха, два преаурикулярных выроста справа, низкопосаженные уши, микроретрогнатия, гипертелоризм сосков, гипоплазия почек	Низкопосаженные уши, преаурикулярные выросты, широкие большие пальцы кистей и стоп, необычные пальцы, двусторонний крипторхизм, плосковальгусные стопы	Длинный фильтр, тонкая верхняя губа, левосторонняя эзотропия
ЗППР, ЗПР	+	Нет данных	Нет данных	+	+	+
Мышечная гипотония	+	Нет данных	+	+	+	+
Аутизм	-	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	+
Судороги	-	-	-	-	+	-
ВПС	-	-	+	+	-	-
ВПР мозга	Вентрикуломегалия	-	Агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, гидроцефалия	Вентрикуломегалия, перивентрикулярная гетеротопия, уменьшение объема гиппокампальных областей	-	-
Плач по типу кошачьего в неонатальный период	-	Нет данных	-	+	-	+

arrCGH – сравнительная геномная гибридизация на чипах, FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация, NAHR – неаллельная гомологичная рекомбинация, ВПР – врожденный порок развития, ВПС – врожденный порок сердца, ж – женский пол, ЗПР – задержка психического развития, ЗППР – задержка психоречевого развития, м – мужской пол, СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование



к значительно меньшему спектру клинических проявлений, чем дубликации 5(p11p13.3) [41], которые характеризуются макродолихоцефалией, лицевыми дисморфиями, а также аномалиями сердца, почек, кишечника и центральной нервной системы, рецидивирующими респираторными инфекциями. Однако микродубликация области 5(p13.1p13.2) была отмечена у ребенка с аутизмом и отсутствием навыков самообслуживания, а у пациента с дубликацией региона 5(p13.2p13.3) описана эпилепсия [40]. Кроме того, даже небольшие размеры дубликации с вовлечением региона 5(p14p15) могут клинически проявляться задержкой психомоторного развития, при этом в остальном фенотип не имеет особенностей. Ряд авторов предполагают, что определяющее значение для клинических проявлений имеет количество генов, вовлеченных в перестройку [40].

У всех шести пациентов отмечались схожие фенотипические признаки в виде долихоцефалии, глазного гипертелоризма, длинного фильтра, тонкой верхней губы, низкопосаженных ушных раковин. У пациентов № 1, 4, 5, 6 также отмечалась задержка психоречевого и моторного развития.

Синдром инвертированной дубликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5, описанный в литературе, представляет собой сочетанную хромосомную патологию, фенотипические признаки которой складываются из проявлений делеции и дубликации и размера перестроенных участков хромосом.

Как уже отмечалось выше, в описываемом нами наблюдении делеция имеет минимальные размеры и может быть нейтральна для фенотипа, а выявленная дубликация определена как патогенная, связанная с задержкой и врожденными пороками развития, соответственно, она в основном и определяет клиническую картину [12, 13]. Несмотря на значительный размер дубликации, пробанд имеет минимальные клинические проявления. При этом у пациентов с подобными протяженными дубликациями описан более выраженный фенотип,

включающий врожденные пороки развития (агенезия мозолистого тела, пороки развития почек, сердца, костно-мышечной системы), аутизм и более тяжелые интеллектуальные расстройства, судороги [40].

Фенотипические эффекты делеций и дубликаций могут быть схожи, так как в обоих случаях нарушается баланс генов, их экспрессия, инактивация и т.д. Дубликации принято считать менее патогенными по сравнению с делециями, возможно, ввиду более мягких и неоднозначных, чем при делециях, клинических проявлениях. В зависимости от локализации точек разрыва и размеров вовлеченных участков дубликации могут быть как нейтральными, так и патогенными [42, 43].

У нашей пациентки отсутствует очевидная корреляция между степенью клинических проявлений и размером, структурой перестройки в целом. По совокупности признаков в данном случае определяющее значение для фенотипа имеет дубликация.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость комплексного генетического обследования пациентов с изолированной задержкой речевого и интеллектуального развития даже с минимальными фенотипическими проявлениями для выявления возможных генетических причин их возникновения. Описание клинической и генетической характеристики подобных случаев позволяет детализировать и накапливать сведения о корреляциях генотипа/фенотипа, степени влияния размеров перестройки на фенотип, что имеет важное прогностическое значение. Кроме того, наш опыт показывает, что применение комплексного подхода к диагностике повышает значимость полученных результатов, раскрывает понимание механизмов происхождения генетического дисбаланса, что в конечном итоге улучшает качество медико-генетического консультирования семей. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Родители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в анализ литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. MalaCards Human Disease Database. Chromosome 5p Duplication [Internet]. Available from: https://www.malacards.org/card/chromosome_5p_duplication.
2. Kleczkowska A, Fryns JP, Moerman P, Vandenberghe K, Van den Berghe H. Trisomy of the short arm of chromosome 5: autopsy data in a malformed newborn with inv dup (5) (p13.1–p15.3). *Clin Genet*. 1987;32(1):49–56. doi: 10.1111/j.1399-0004.1987.tb03323.x.
3. Mosca AL, Callier P, Faivre L, Laurent N, Rousseau T, Marle N, Payet M, Guy H, Couvreur S, Masurel-Paulet A, Sagot P, Thauvin-Robinet C, Mugneret F. A prenatal case of inverted duplication with terminal deletion of 5p not including the cat-like cry critical region. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(8):2031–4. doi: 10.1002/ajmg.a.34105.
4. Izzo A, Genesio R, Ronga V, Nocera V, Marullo L, Cicatiello R, Sglavo G, Paladini D, Conti A, Nitsch L. 40 Mb duplication in chromosome band 5p13.1p15.33 with 800 Kb terminal deletion in a foetus with mild phenotypic features. *Eur J Med Genet*. 2012;55(2):140–4. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.12.004.
5. Chai H, Grommisch B, DiAdamo A, Wen J, Hui P, Li P. Inverted duplication, triplication and quintuplication through sequential breakage-fusion-bridge events induced by a terminal deletion at 5p in a case of spontaneous abortion. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(10):e00965. doi: 10.1002/mgg3.965.
6. Sreekantaiah C, Kronn D, Marinescu RC, Goldin B, Overhauser J. Characterization of a complex chromosomal rearrangement in a patient with a typical catlike cry and no other clinical findings of cri-du-chat syndrome. *Am J Med Genet*. 1999;86(3):264–8.
7. Wang JC, Coe BP, Lomax B, MacLeod PM, Parslow MI, Schein JE, Lam WL, Eyedoux P. Inverted duplication with terminal deletion of 5p and no cat-like cry. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(9):1173–9. doi: 10.1002/ajmg.a.32246.
8. Krgovic D, Blatnik A, Burmas A, Zagorac A, Kolkalj Vokac N. A coalescence of two syndromes in a girl with terminal deletion and inverted duplication of chromosome 5. *BMC Med Genet*. 2014;15:21. doi: 10.1186/1471-2350-15-21.
9. Vera-Carbonell A, Bafalliu JA, Guillén-Navarro E, Escalona A, Ballesta-Martínez MJ, Fuster C, Fernández A, López-Expósito I. Characterization of a de novo complex chromosomal rearrangement in a patient with cri-du-chat and trisomy 5p syndromes. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(11):2513–21. doi: 10.1002/ajmg.a.33055.
10. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M., editors. *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature* (2016). 1st edition. Basel: Karger Publishers; 2016. 140 p.
11. Database of Genomic Variants. A curated catalogue of human genomic structural variation [Internet]. Available from: http://dgv.tcag.ca/gb2/gbrowse/dgv2_hg19/?name=5p15.33;-search=Search.
12. ISCA Database Search [Internet]. Available from: <http://dbsearch.clinicalgenome.org/search/>.
13. DECIPHER (DatabasE of genomIc variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) [Internet]. Available from: <https://decipher.sanger.ac.uk/search?q=5p13.3#consented-patients/results>.
14. Ballif BC, Yu W, Shaw CA, Kashork CD, Shaffer LG. Monosomy 1p36 breakpoint junctions suggest pre-meiotic breakage-fusion-bridge cycles are involved in generating terminal deletions. *Hum Mol Genet*. 2003;12(17):2153–65. doi: 10.1093/hmg/ddg231.
15. Mewar R, Harrison W, Weaver DD, Palmer C, Davee MA, Overhauser J. Molecular cytogenetic determination of a deletion/duplication of 1q that results in a trisomy 18 syndrome-like phenotype. *Am J Med Genet*. 1994;52(2):178–83. doi: 10.1002/ajmg.1320520211.
16. De Brasi D, Rossi E, Giglio S, D'Agostino A, Titomanlio L, Farina V, Andria G, Sebastio G. Inv dup del (1)(pter-->q44::q44-->q42.) with the classical phenotype of trisomy 1q42-qter. *Am J Med Genet*. 2001;104(2):127–30. doi: 10.1002/ajmg.1589.
17. Bonaglia MC, Giorda R, Poggi G, Raggi ME, Rossi E, Baroncini A, Giglio S, Borgatti R, Zufardi O. Inverted duplications are recurrent rearrangements always associated with a distal deletion: description of a new case involving 2q. *Eur J Hum Genet*. 2000;8(8):597–603. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200509.
18. Jenderny J, Poetsch M, Hoeltzenbein M, Friedrich U, Jauch A. Detection of a concomitant distal deletion in an inverted duplication of chromosome 3. Is there an overall mechanism for the origin of such duplications/deficiencies? *Eur J Hum Genet*. 1998;6(5):439–44. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200217.
19. Kennedy D, Silver MM, Winsor EJ, Toi A, Provias J, Macha M, Precht K, Ledbetter DH, Chitayat D. Inverted duplication of the distal short arm of chromosome 3 associated with lobar holoprosencephaly and lumbosacral meningomyelocele. *Am J Med Genet*. 2000;91(3):167–70.
20. Kondoh Y, Toma T, Ohashi H, Harada N, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N. Inv dup del(4)(p14 --> p16.3::p16.3 --> qter) with manifestations of partial duplication 4p and Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(1):123–6. doi: 10.1002/ajmg.a.20208.
21. Beaujard MP, Jouannic JM, Bessières B, Borie C, Martin-Luis I, Fallet-Bianco C, Portnoi MF. Prenatal detection of a de novo terminal inverted duplication 4p in a fetus with the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype. *Prenat Diagn*. 2005;25(6):451–5. doi: 10.1002/pd.1154.
22. Van Buggenhout G, Maas NM, Fryns JP, Vermeesch JR. A dysmorphic boy with 4qter deletion and 4q32.3–34.3 duplication: clinical, cytogenetic, and molecular findings. *Am J Med Genet A*. 2004;131(2):186–9. doi: 10.1002/ajmg.a.20679.
23. Hoo JJ, Chao M, Szego K, Rauer M, Echiverri SC, Harris C. Four new cases of inverted terminal duplication: a modified hypothesis of mechanism of origin. *Am J Med Genet*. 1995;58(4):299–304. doi: 10.1002/ajmg.1320580402.
24. Dill FJ, Schertzer M, Sandercock J, Tischler B, Wood S. Inverted tandem duplication generates a duplication deficiency of chromosome 8p. *Clin Genet*. 1987;32(2):109–13. doi: 10.1111/j.1399-0004.1987.tb03335.x.
25. Teebi AS, Gibson L, McGrath J, Meyn MS, Breg WR, Yang-Feng TL. Molecular and cytogenetic characterization of 9p-abnormalities. *Am J Med Genet*. 1993;46(3):288–92. doi: 10.1002/ajmg.1320460310.
26. Wyandt HE. Reported tandem duplication/deletion of 9q is actually an inverted duplication. *Am J Med Genet*. 2001;100(1):82–3. doi: 10.1002/ajmg.1172.
27. Fisher AM, Thomas NS, Cockwell A, Stecko O, Kerr B, Temple IK, Clayton P. Duplications of chromosome 11p15 of maternal origin result in a phenotype that includes growth retardation. *Hum Genet*. 2002;111(3):290–6. doi: 10.1007/s00439-002-0787-2.
28. Chen CP, Chern SR, Lin SP, Lin CC, Li YC, Wang TH, Lee CC, Pan CW, Hsieh LJ, Wang W. A paternally derived inverted duplication of distal 14q with a terminal 14q deletion. *Am J Med Genet A*. 2005;139A(2):146–50. doi: 10.1002/ajmg.a.30997.
29. Knijnenburg J, van Haeringen A, Hansson KB, Lankester A, Smit MJ, Belfroid RD, Bakker E, Rosenberg C, Tanke HJ, Szuhai K. Ring chromosome formation as a novel escape mechanism in patients with inverted duplication and terminal deletion. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(5):548–55. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201807.
30. Genesio R, De Brasi D, Conti A, Borghese A, Di Micco P, Di Costanzo P, Paladini D, Ungaro P, Nitsch L. Inverted duplication of 15q with terminal deletion in a multiple malformed newborn with intrauterine growth failure and lethal phenotype. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(4):422–8. doi: 10.1002/ajmg.a.30112. Erratum in: *Am J Med Genet A*. 2005;136(1):113.
31. Courtens W, Grossman D, Van Roy N, Messiaen L, Vamos E, Toppet V, Haumont D, Streydio C, Jauch A, Vermeesch JR, Spoleman F. Noonan-like phenotype in monozygotic twins with a duplication-deficiency of the long arm of chromosome 18 resulting from a maternal paracentric inversion. *Hum Genet*. 1998;103(4):497–505. doi: 10.1007/s004390050857.
32. Pangalos C, Théophile D, Sinet PM, Marks A, Stamboulieh-Abazis D, Chettouh Z, Prieur M, Verellen C, Rethoré MO, Lejeune J, et al. No significant effect of monosomy for distal 21q22.3 on the Down syndrome phenotype in "mirror" duplications of chromosome 21. *Am J Hum Genet*. 1992;51(6):1240–50.
33. Dupont C, Lebbar A, Teinturier C, Baverel F, Viot G, Le Tessier D, Le Bozuc J, Cuisset L, Dupont JM. First reported case of intrachromo-



- somal cryptic inv dup del Xp in a boy with developmental retardation. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(11):1236–43. doi: 10.1002/ajmg.a.31744.
34. Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, Ohashi H, Voullaire L, Larizza D, Giorda R, Weber JL, Ledbetter DH, Zuffardi O. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):874–83. doi: 10.1086/319506.
35. Rowe LR, Lee JY, Rector L, Kaminsky EB, Brothman AR, Martin CL, South ST. U-type exchange is the most frequent mechanism for inverted duplication with terminal deletion rearrangements. *J Med Genet*. 2009;46(10):694–702. doi: 10.1136/jmg.2008.065052.
36. Weleber RG, Verma RS, Kimberling WJ, Fieger HG Jr, Lubs HA. Duplication-deficiency of the short arm of chromosome 8 following artificial insemination. *Ann Genet*. 1976;19(4):241–7.
37. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man®. Cri-du-chat syndrome [Internet]. Available from: <https://www.omim.org/entry/123450?search=123450&highlight=123450>.
38. Loscalzo ML, Becker TA, Sutcliffe M. A patient with an interstitial duplication of chromosome 5p11–p13.3 further confirming a critical region for 5p duplication syndrome. *Eur J Med Genet*. 2008;51(1):54–60. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.09.006.
39. Chia NL, Bousfield LR, Johnson BH. A case report of a de novo tandem duplication (5p) (p14---pter). *Clin Genet*. 1987;31(2):65–9. doi: 10.1111/j.1399-0004.1987.tb02771.x.
40. Cervera M, Sánchez S, Molina B, Alcántara MA, Del Castillo V, Carnevale A, González-del Angel A. Trisomy of the short arm of chromosome 5 due to a de novo inversion and duplication (5)(p15.3 p13.3). *Am J Med Genet A*. 2005;136A(4):381–5. doi: 10.1002/ajmg.a.30791.
41. Avansino JR, Dennis TR, Spallone P, Stock AD, Levin ML. Proximal 5p trisomy resulting from a marker chromosome implicates band 5p13 in 5p trisomy syndrome. *Am J Med Genet*. 1999;87(1):6–11.
42. Newman S, Hermetz KE, Weckselblatt B, Rudd MK. Next-generation sequencing of duplication CNVs reveals that most are tandem and some create fusion genes at breakpoints. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):208–20. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.017.
43. Клаг УС, Каммингс МР. Основы генетики. М.: Техносфера; 2007. 896 с. [Klug WS, Cummings MR, Spencer C. *Essentials of Genetics*. Pearson/Prentice Hall; 2007. 553 p.]

A clinical case of inverted duplication with terminal deletion of the short arm of chromosome 5

O.A. Solovova¹ • N.V. Oparina¹ • Yu.Yu. Kotalevskaya¹ • S.G. Kalinenkova¹ • A.Sh. Latypov¹

The 5p inverted duplication deletion syndrome, also known as inv dup del 5p, is a rare genetic disorder with a prevalence of below 1:1 000 000, whose underlying abnormality lies in a segmental trisomy and simultaneous segmental monosomy of the short arm of chromosome 5. The syndrome was first described by A. Kleczkowska et al. in 1987. According to the literature, large duplications of the chromosome 5 short arm are associated with pronounced phenotypic manifestations, delayed speech and mental development, as well as congenital cardiac, brain and musculoskeletal malformations. We present a description of a clinical case of extended inverted duplication with deletion of the chromosome 5 short arm in a girl with a mild phenotype and no visceral or musculoskeletal abnormalities; we also discuss the pathogenetic mechanisms of chromosomal rearrangement, and conduct a comparative analysis of phenotypic

manifestations based on the available literature. Comprehensive molecular cytogenetic assessments have demonstrated that the duplicated site has a length of 29 Mb (5p13.3p15.33), and the deleted site of the subtelomeric region distal to 5p15.33 has a length of 110 kb.

Key words: inverted duplication with terminal deletion, congenital malformations, cytogenetic analysis, array-CGH

For citation: Solovova OA, Oparina NV, Kotalevskaya YuYu, Kalinenkova SG, Latypov ASH. A clinical case of inverted duplication with terminal deletion of the short arm of chromosome 5. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(4):271–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-025.

Received 25 April 2020; revised 17 May 2020; accepted 19 May 2020; published online 5 June 2020

Informed consent statement

The patient's parents have given their informed consent for the publication of personal medical information and photographs from their child in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the literature analysis and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Olga A. Solovova – Geneticist, Consultative Department, Center for Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>. E-mail: olga_pilyaeva@list.ru

Natalia V. Oparina – Laboratory Geneticist, Medical and Genetical Laboratory, Center for Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4794>. E-mail: nv_oparina@mail.ru

Yulia Yu. Kotalevskaya – MD, PhD, Geneticist, Head of the Consultative Department, Center for Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8405-8223>

✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 72 00. E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Svetlana G. Kalinenkova – MD, PhD, Laboratory Geneticist, Head of Medical and Genetical Laboratory, Center for Medical Genetics¹. E-mail: s.kalinenkova@monikiweb.ru

Artur Sh. Latypov – MD, PhD, Head of Center for Medical Genetics¹. E-mail: a.latypov@monikiweb.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Случай успешного хирургического лечения рабдомиомы правого желудочка у новорожденного

Тараян М.В.¹ • Ефремов Е.С.¹ • Бондарева И.О.¹ • Шкарина Н.В.¹ • Кавайдин С.Н.¹

Первичные опухоли сердца обнаруживаются у детей крайне редко. Наиболее распространенная доброкачественная опухоль сердца у плодов и новорожденных – рабдомиома. В большинстве случаев хирургические вмешательства не требуются по причине отсутствия клинических симптомов и высокой частоты спонтанной регрессии опухоли в течение первого года жизни. В то же время у ряда новорожденных могут регистрироваться выраженные нарушения внутрисердечной гемодинамики, обусловленные обструкцией выходного отдела правого и левого желудочков сердца, что служит показанием для неотложных хирургических вмешательств. Полная или частичная резекция опухолевых масс, как правило, обеспечивает неосложненный послеоперационный период и не приводит к рецидиву рабдомиомы в отдаленном периоде.

Описано клиническое наблюдение новорожденного 15 дней жизни, который подвергся неотложному хирургическому вмешательству по причине выраженной обструкции кровотока опухолью в выходном отделе правого желудочка. По данным предоперационного

эхокардиографического исследования зарегистрирован систолический градиент давления в стволе легочной артерии, равный 90 мм рт. ст. Умеренная гипоксемия (SaO_2 – 90%), одышка до 55 в минуту в совокупности с данными эхокардиографии свидетельствовали об измененном легочном кровотоке и послужили показаниями для резекции опухоли. В условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии доступом через выходной отдел правого желудочка опухоль была полностью удалена, дефект в стенке правого желудочка закрыт заплатой из аутоперикарда. Послеоперационный период протекал без осложнений: ребенок был экстубирован на 2-е сутки и выписан из клиники на 11-е сутки после операции. Гистологическое исследование удаленного новообразования подтвердило диагноз рабдомиомы. Через месяц после операции в полостях и перегородках сердца дополнительных новообразований не обнаружено.

Рабдомиома, приводящая к выраженной обструкции выходного отдела правого желудочка у новорожденного, представляет собой редкое жизнеугрожающее осложнение естественного

течения первичных опухолей сердца у детей. Наличие одышки в покое, умеренной десатурации в совокупности с данными эхокардиографического исследования определили отказ от консервативной тактики, принятой для большинства случаев рабдомиом сердца, и послужили показаниями для неотложного хирургического вмешательства. В отдаленном послеоперационном периоде следует выполнить магнитно-резонансную томографию для исключения туберозного склероза.

Ключевые слова: первичные опухоли сердца у детей, рабдомиома, новорожденные

Для цитирования: Тараян МВ, Ефремов ЕС, Бондарева ИО, Шкарина НВ, Кавайдин СН. Случай успешного хирургического лечения рабдомиомы правого желудочка у новорожденного. Альманах клинической медицины. 2020;48(4):280–4. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-047.

Поступила 20.04.2020; доработана 28.04.2020; принята к публикации 25.05.2020; опубликована онлайн 13.10.2020

Рабдомиома – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль сердца. У плодов и детей она обнаруживается в 50–70% случаев среди всех первичных новообразований сердца, частота регистрации которых, по данным аутопсий, варьирует от 0,0017 до 0,28%, что свидетельствует о редкости возникновения неоплазм в детской популяции [1]. Опухоль развивается внутриутробно из эмбриональных мышечных клеток в результате дизэмбриогенеза, может стремительно увеличиваться в размерах до 30–32-й недели гестации, в большинстве случаев имеет множественный рост и редко представлена солитарным узлом [2]. При множественном внутрисердечном росте в 80% случаев в головном мозге, почках, легких обнаруживаются другие экстракардиальные очаги в виде гамартом, подтверждающая наследственную природу заболевания,

называемого туберозным склерозным комплексом, или болезнью Принга – Бурневилля [3, 4]. Доброкачественная природа рабдомиомы в совокупности с большой частотой (до 80%) регрессии опухоли в течение первого года жизни определяют выбор консервативной тактики наблюдения за новорожденными и детьми в большинстве случаев. В то же время наличие крупных очагов опухолевого роста в межжелудочковой перегородке, выносящих трактах левого и правого желудочков может создавать условия для возникновения жизнеугрожающих аритмий [5], недостаточности клапанов сердца, механической обструкции кровотока, что определяет показания к хирургическому лечению даже у новорожденных. Последнее обстоятельство послужило причиной неотложного хирургического вмешательства в публикуемом нами клиническом наблюдении.



Клиническое наблюдение

Ребенок от матери 32 лет, 2-х срочных родов, вес при рождении 3800 г, оценка по шкале Апгар 8/9. На 3-и сутки жизни в связи с интенсивным систолическим шумом в области сердца была выполнена трансторакальная эхокардиография, по данным которой обнаружено новообразование в полости правого желудочка, а также заподозрены опухолевидные очаги в межжелудочковой перегородке. Образование, предположительно рабдомиома, располагалось в выводном тракте правого желудочка, создавая препятствие кровотоку и градиент систолического давления в проекции клапана легочной артерии до 40 мм рт. ст. Клиническое состояние ребенка было удовлетворительным, что определило принятую изначально консервативную тактику наблюдения в условиях отделения патологии новорожденных.

В течение последующих 10 дней в ходе повторных эхокардиографических исследований зарегистрировано увеличение градиента систолического давления на выводном тракте правого желудочка до 50–55 мм рт. ст. Ребенок был переведен в детское кардиохирургическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. На момент поступления состояние пациента было относительно удовлетворительным, отмечалась умеренная (до 55 в минуту) одышка, снижение насыщения артериальной крови кислородом до уровня 90%. При аускультации сердца выслушивался систолический шум по левому краю грудины интенсивностью 3/6. Осмотр кожных покровов не выявил специфической пигментации, отсутствовали неврологические симптомы, а также семейный анамнез рабдомиома сердца. При рентгенографии в малом круге кровообращения изменений не обнаружено, сердце незначительно увеличено в размерах, кардиоторакальный индекс был равен 0,55 (рис. 1). Запись электрокардиограммы в 12 отведениях не зарегистрировала нарушений ритма и проводимости сердца. При трансторакальном эхокардиографическом исследовании в проекции выводного тракта правого желудочка обнаружено округлое подвижное образование до 2 см, создающее выраженную до 2 мм обструкцию кровотока в легочную артерию с пиковым систолическим градиентом давления до 90 мм рт. ст. (рис. 2). Наличие клинических симптомов скомпрометированного легочного кровотока, а также данных эхокардиографического исследования послужило показанием для неотложного хирургического вмешательства на следующие за поступлением в стационар сутки.

Операция выполнялась из срединной стернотомии в условиях нормотермической перфузии, раздельной канюляции устьев верхней и нижней полых вен. Для остановки сердечной деятельности использовался кардиopleгический раствор Кустодиол в дозе 40 мл/кг. Доступ к новообразованию был осуществлен через правую венотомию, чуть ниже клапана легочной

Тараян Марат Владимирович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург детского кардиохирургического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-1679>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–5, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 693 81 35. E-mail: tarayan@mail.ru

Ефремов Евгений Сергеевич – врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии для взрослых¹

Бондарева Ирина Олеговна – врач детский кардиолог детского кардиохирургического отделения¹

Шкарина Наталия Валентиновна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения детской реанимации¹

Кавайдин Сергей Николаевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии¹

артерии. Новообразование бело-розового цвета, округлой формы, плотной консистенции исходило из свободной стенки выходного отдела правого желудочка, циркулярно суживая его просвет до 2,5 мм. Верхний край новообразования прилегал к клапану легочной артерии. Острым путем образование было отделено от эндокарда правого желудочка и полностью удалено. Дефект правого желудочка от венотомии был закрыт заплатой из аутоперикарда, обработанного в 0,625% растворе глутарового альдегида (рис. 3). Время пережатия аорты и искусственного кровообращения составило 35 и 54 минуты соответственно. Отключение аппарата искусственного кровообращения потребовало небольшой кардиотонической поддержки, в дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании удаленного образования подтвержден диагноз рабдомиома правого желудочка (рис. 4, 5). Ребенок был экстубирован на 2-е и выписан на 11-е сутки после операции. Повторный осмотр через 1 месяц не выявил дополнительных образований в перегородках и полостях сердца.

Обсуждение

В преобладающем большинстве случаев опухоли сердца у детей являются первичными и доброкачественными [6]. Наиболее вероятная структура опухоли в периоде новорожденности – рабдомиома и тератома, которая, как правило, располагается экстракардиально [7]. Согласно данным литературы, приблизительно 40% подобных новообразований могут быть диагностированы внутриутробно, что позволяет мониторировать их рост, определять возможные риски гибели плода, показания для применения ингибиторов опухолевого роста на постнатальном этапе, а в ряде случаев и необходимость досрочного родоразрешения [1, 8].

Пренатальная диагностика множественных рабдомиома сердца в сочетании с туберозным склерозным комплексом представляет собой важную задачу по причине неудовлетворительного прогноза для данной категории пациентов в связи с выраженным неврологическим дефицитом, прогрессирующей полиорганной дисфункцией. Фетальная эхокардиография, ультразвуковое исследование головного мозга и почек, магнитно-резонансная томография (МРТ) плода позволяют с большой долей вероятности антенатально диагностировать множественные очаги опухолевого роста (гамартомы) и своевременно заподозрить туберозный склерозный комплекс [9]. По вполне объективным причинам МРТ плода не может быть скрининговым методом исследования, поэтому при ультразвуковой диагностике множественных рабдомиома сердца более доступная

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Рис. 1. Рентгенография: кардиоторакальный индекс равен 0,55

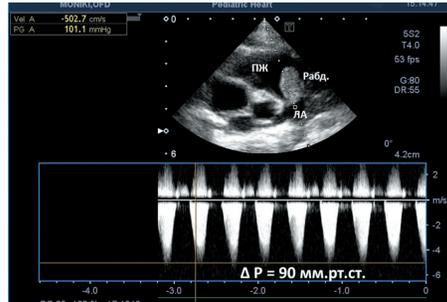


Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография

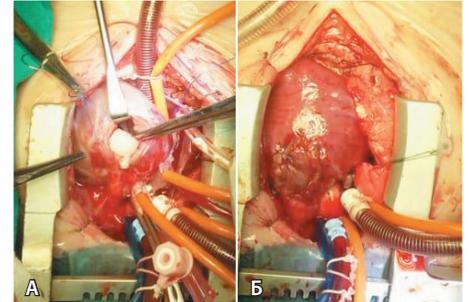


Рис. 3. Интраоперационное фото. **А** – рабдомиома правого желудочка, доступ через правую венстрикулотомию; **Б** – пластика правого желудочка заплатой из ксеноперикарда

технология – исследование генов, кодирующих синтез гамартина и туберина [10]. Поиск спонтанной мутации либо семейной наследственности крайне важен, так как это может послужить основанием для прерывания беременности.

Немногочисленные мультицентровые исследования результатов лечения детей с первичными опухолями сердца свидетельствуют о том, что обычно их диагностика осуществляется после рождения, в течение первого года жизни ребенка, и они нередко становятся случайной находкой при плановом эхокардиографическом исследовании [11]. Как правило, наличие неспецифических кардиологических симптомов, таких как патологические сердечные шумы, нарушения ритма, одышка, десатурация служат основанием для выполнения экспертного эхокардиографического исследования, в ряде случаев МРТ, что позволяет определить степень выраженности нарушений гемодинамики и показания для хирургического лечения [12, 13]. Тяжесть клинической картины зависит от размера новообразования и его локализации. Преимущественно рабдомиома располагается в области межжелудочковой перегородки, свободной стенке правого и левого желудочков сердца [14, 15]. Описаны очень редкие случаи локализации рабдомиомы с блоком притока крови в полость правого желудочка, что послужило причиной для выполнения неотложных хирургических вмешательств [16, 17].

Опыт хирургического лечения рабдомиом сердца в периоде новорожденности ограничивается единичными наблюдениями в связи с высокой частотой спонтанной регрессии опухоли [18, 19, 20]. В случаях, подобных нашему, выраженная обструкция выходного отдела правого желудочка может привести к жизнеугрожающим нарушениям гемодинамики, что не позволяет выбрать консервативную тактику наблюдения

в надежде на спонтанный регресс опухоли [21, 22, 23]. Локализация новообразования в области выходного тракта правого желудочка обеспечила хороший хирургический доступ и полное удаление опухоли из небольшой венстрикулотомии. В то же время при обструкции выходного отдела левого желудочка доступ через клапан аорты, особенно у новорожденных детей, может быть сопряжен с техническими сложностями. В таких ситуациях частичная резекция рабдомиомы, выполнение которой возможно в связи с малой вероятностью ее рецидива, позволяет устранить обструкцию кровотока, не повредив важные анатомические структуры сердца [24, 25].

Отметим: отсутствие в нашем клиническом наблюдении других очагов опухолевого роста в сердце, а также неврологических симптомов и семейного анамнеза не освобождает от дальнейшего наблюдения за ребенком в целях исключения туберозного склероза. Выполнение МРТ потребуется в течение ближайшего года после операции.

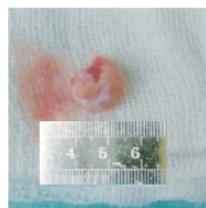


Рис. 4. Макропрепарат удаленной рабдомиомы

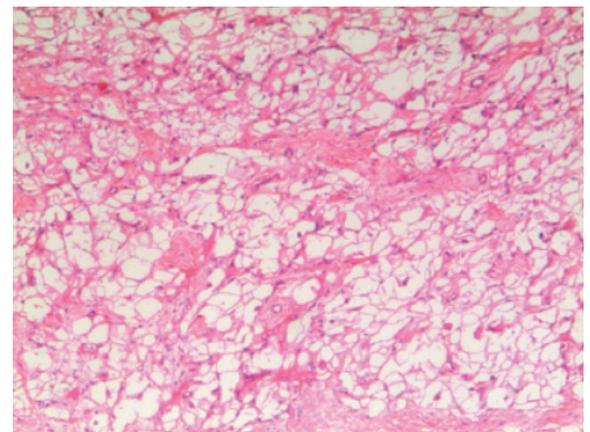


Рис. 5. Гистологическое исследование: рабдомиома правого желудочка



Заключение

Рабдомиома, вызывающая выраженную обструкцию выводного отдела правого желудочка у новорожденного, представляет собой редкое и грозное осложнение естественного течения доброкачественных опухолей сердца у детей. Наличие клинической

картины диспноэ, десатурации в совокупности с эхокардиографическими данными определили в нашем случае отказ от консервативной тактики, принятой в большинстве случаев для рабдомиома сердца, и послужили показанием для выполнения неотложного хирургического вмешательства. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Родители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Yuan SM. Fetal Primary Cardiac Tumors During Perinatal Period. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(3): 205–10. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.07.004.
2. Бордюгова ЕВ, Дубовая АВ, Бурка АА, Мокрик ИЮ, Карташова ОС. Рабдомиома сердца у детей. *Здоровье ребенка*. 2012;2(37):62–6. [Bordyugova YeV, Dubovaya AV, Burka AA, Mokrik IYu, Kartashova OS. [Cardiac rhabdomyoma in children]. 2012;2(37):62–6. Russian.]
3. Куклин ИА, Кеникфест ЮВ, Волкова НВ, Толстая АИ, Бочкарев ЮМ, Глазкова ЛК, Римар ОГ, Крупина НЕ. Болезнь Прингла – Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010;4(4):55–62. [Kuklin IA, Kenikfest YuV, Volkova NV, Tolstaya AI, Bockarev YuM, Glazkova LK, Rimar OG, Krupina NE. [Bourneville-Pringle disease: the diagnosis at the merge of specialties]. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* [Current Issues in Dermatovenerology, Immunology and Aesthetic Medicine]. 2010;4(4):55–62. Russian.]
4. Sciacca P, Giacchi V, Mattia C, Greco F, Smilari P, Betta P, Distefano G. Rhabdomyomas and tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:66. doi: 10.1186/1471-2261-14-66.
5. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Рубцов ПП, Ахобеков АА, Алехина МА. Опыт лечения рабдомиома сердца в сочетании с нарушениями ритма у детей. *Анналы аритмологии*. 2014;11(4):204–12. doi: 10.15275/annaritmol.2014.4.3. [Bockeria LA, Bockeria OL, Rubtsov PP, Akhobekov AA, Alekhina MA. [Experience of treatment of heart rhabdomyomas in combination with various arrhythmias and conduction disorders]. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(4):204–12. Russian. doi: 10.15275/annaritmol.2014.4.3.]
6. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, Parsons JM, De Giovanni JV. Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:11. doi: 10.1186/1750-1172-2-11.
7. Кучеров ЮИ, Жиркова ЮВ, Тараян МВ, Рехвиашвили МГ, Шишкина ТН, Мирошниченко ВП. Клинический случай успешного хирургического лечения интраперикардиальной тератомы у новорожденного. *Детская хирургия*. 2016;20(1): 53–5. [Kuchеров Yul, Zhirkova YuV, Tarayan MV, Rekhviashvili MG, Shishkina TN, Miroshnichenko VP. [A case of successful surgical treatment of intrapericardial teratoma in a newborn baby]. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2016;20(1):53–5. Russian.]
8. Mlczoch E, Hanslik A, Luckner D, Kitzmüller E, Prayer D, Michel-Behnke I. Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: a new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):618–21. doi: 10.1002/uog.13434.
9. Gusman M, Servaes S, Feygin T, Degenhardt K, Epelman M. Multimodal imaging in the prenatal diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Case Rep Pediatr*. 2012;2012:925646. doi: 10.1155/2012/925646.
10. Gu X, Han L, Chen J, Wang J, Hao X, Zhang Y, Zhang J, Ge S, He Y. Antenatal screening and diagnosis of tuberous sclerosis complex by fetal echocardiography and targeted genomic sequencing. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):e0112. doi: 10.1097/MD.00000000000010112.
11. Ying L, Lin R, Gao Z, Qi J, Zhang Z, Gu W. Primary cardiac tumors in children: a center's experience. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):52. doi: 10.1186/s13019-016-0448-5.
12. Padalino MA, Vida VL, Boccuzzo G, Tonello M, Sarris GE, Berggren H, Comas JV, Di Carlo D, Di Donato RM, Ebels T, Hraska V, Jacobs JP, Gaynor JW, Metras D, Pretre R, Pozzi M, Rubay J, Sairanen H, Schreiber C, Maruszewski B, Basso C, Stellin G. Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European Congenital Heart Surgeons Association study. *Circulation*. 2012;126(1):22–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037226.
13. Delmo Walter EM, Javier MF, Sander F, Hartmann B, Ekkernkamp A, Hetzer R. Primary Cardiac Tumors in Infants and Children: Surgical Strategy and Long-Term Outcome. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(6):2062–9. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.04.057.
14. Hășmășanu M, Opreța S, Kovacs T, Andreica S, Mátyás M, Decean E, Stamatian F, Zaharie G. Cardiac Tumors in the Neonatal Period: Clinical Features and Echocardiographic Evaluation. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;8(2):201–7. doi: 10.5005/jp-journals-10009-1355.
15. Tao TY, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Singh GK, Bhalla S. Pediatric cardiac tumors: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2014;34(4): 1031–46. doi: 10.1148/rg.344135163.
16. Balan R, Nanavati RN, Kabra NS. Neonatal cardiac rhabdomyoma: An unusual presentation. *J Clin Neonatol*. 2015;4(2):123–5. doi: 10.4103/2249-4847.154114.
17. Norawat R, Sarkar D, Maybauer MO. Perioperative management of critical right ventricular inflow obstruction from right atrial rhabdomyoma. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(4):430–2. doi: 10.4103/aca.ACA_233_17.
18. Alkalay AL, Ferry DA, Lin B, Fink BW, Pomerance JJ. Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987;26(10):532–5. doi: 10.1177/000992288702601008.
19. Song ES, Jeong K, Kim G, Hwang IJ, Lee MJ, Cho HJ, Cho YK. Spontaneous Regression of Cardiac Rhabdomyoma Presenting as Severe Left Ventricular Inlet Obstruc-



- tion in a Neonate with Tuberous Sclerosis. *Case Rep Cardiol.* 2018;2018:8395260. doi: 10.1155/2018/8395260.
20. Abduljalil R, Abida A. Spontaneous Regression of Cardiac Rhabdomyoma with Tuberous Sclerosis. *Bahrain Med Bull.* 2019;41(2):121–3.
21. Erdem S, Küçükosmanoğlu O, Salih OK, Poyrazoğlu H, Erdoğan S, Tunalı N, Ozbarlaş N. A case report: rhabdomyoma caused right ventricular outflow tract obstruction in an infant. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003;3(2): 171–3.
22. Etuwewe B, John C, Abdelaziz M. Asymptomatic cardiac rhabdomyoma in neonates: is surgery indicated? *Images Paediatr Cardiol.* 2009;11(2):1–8.
23. Han X, Song H, Zhou L, Jiang C. Surgical resection of right ventricular rhabdomyoma under the guidance of transesophageal echocardiography on a beating heart. *J Thorac Dis.* 2017;9(3):E215–8. doi: 10.21037/jtd.2017.02.63.
24. Ibrahim CP, Thakker P, Miller PA, Barron D. Cardiac rhabdomyoma presenting as left ventricular outflow tract obstruction in a neonate. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003;2(4): 572–4. doi: 10.1016/S1569-9293(03)00150-6.
25. Lugones I, Junco N, Inguanzo PD. Surgical Resection of Cardiac Rhabdomyoma in a Neonate. *Ann Clin Case Rep.* 2016;1:1115.

Successful surgery for a right ventricle rhabdomyoma in a neonate

M.V. Tarayan¹ • E.S. Efremov¹ • I.O. Bondareva¹ • N.V. Shkarina¹ • S.N. Kavaidin¹

Primary cardiac tumors are very rare in children. Rhabdomyoma is the most common benign tumor in fetuses and neonates. Most cases do not require any surgical intervention due to absence of clinical symptoms and a high rate of spontaneous regression within the first year of life. However, some neonates can have significant abnormalities of intracardial hemodynamics related to the obstruction of the left and right ventricle outflows; this is an indication to emergency surgery. As a rule, complete or partial resection of the tumor mass provides uneventful postoperative course and is not associated with a relapse of rhabdomyoma in the long-term.

We present a clinical case of a 15-days old neonate who underwent an emergency surgery due to advanced tumor obstruction of the blood flow in the right ventricle outflow tract (RVOT). At preoperative echocardiography, there was a pulmonary artery systolic pressure gradient of 90 mm Hg. Moderate hypoxemia (SaO₂ 90%), breathing rate of up to 55 per minute, together with echocardiographic results, indicated the impaired pulmonary blood flow and the need for the tumor resection. The tumor was completely resected through the right ventricle access with cardiopulmonary bypass and cardioplegia, with subsequent autologous pericardium patching of the right ventricle.

The postoperative period was uneventful; the patient was extubated at day 2 and discharged at day 11 after surgery. The diagnosis of rhabdomyoma was confirmed histologically. At one month after surgery, no additional tumor masses were found in the heart chambers and septum.

Rhabdomyoma causing severe obstruction of the RVOT in a newborn is a rare life-threatening complication of the natural course of benign heart tumors in children. The presence of dyspnea at rest, moderate desaturation, and echocardiographic data determined the rejection of the conservative management commonly adopted in most cases of cardiac rhabdomyomas, and were indications for an emergency surgery. In the long-term postoperative period, magnetic resonance imaging should be done to exclude tuberous sclerosis.

Key words: primary cardiac tumor in children, rhabdomyoma, neonate

For citation: Tarayan MV, Efremov ES, Bondareva IO, Shkarina NV, Kavaidin SN. Successful surgery for a right ventricle rhabdomyoma in a neonate. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(4):280–4. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-047.

Received 20 April 2020; revised 28 April 2020; accepted 25 May 2020; published online 13 October 2020

Informed consent statement

The patient's parents have given their informed consent for the publication of personal medical information in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Marat V. Tarayan – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Pediatric Cardiosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-1679>
✉ 61/2–5 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 693 81 35. E-mail: tarayan@mail.ru

Evgeniy S. Efremov – Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiosurgery¹

Irina O. Bondareva – Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiosurgery¹

Natalia V. Shkarina – Anaesthesiologist, Department of Pediatric Intensive Care¹

Sergey N. Kavaidin – Anaesthesiologist, Department of Anaesthesiology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Синдром Гийена – Барре у ребенка. Описание клинического случая

Рябченко А.Ю.¹ • Гранкин Е.В.²

Рябченко Александр Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>

✉ 460001, г. Оренбург, ул. Уральская, 2/11–173, Российская Федерация.
Тел.: +7 (912) 849 78 66.
E-mail: nevrolog2007@inbox.ru

Гранкин Егор Вячеславович – заведующий неврологическим отделением²

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, Российская Федерация

² ГАУЗ «Областная детская клиническая больница»; 460006, г. Оренбург, ул. Рыбаковская, 3, Российская Федерация

Синдром Гийена – Барре относится к орфанным аутоиммунным заболеваниям, сопровождающимся поражением периферической нервной системы. Клиническое течение синдрома позволяет разделить его на четыре основных формы. В статье дано описание клинического наблюдения синдрома Гийена – Барре у ребенка 6 лет. На фоне перенесенной инфекции у него развилась симптоматика в виде глазодвигательных нарушений, периферического тетрапареза, чувствительных нарушений с последующим возникновением выраженной слабости дыхательной мускулатуры. Проведен дифференциальный диагноз с воспалительным, инфекционным и неопластическим поражением спинного мозга, выполнена магнитно-резонансная томография спинного мозга, исследование цереброспинальной жидкости. Данные электромиографического исследования пациента подтвердили поражение периферических нервов. Таким образом, у ребенка зарегистрирован синдром Гийена – Барре. На фоне применения специфической терапии, включающей плазмаферез

и внутривенное введение иммуноглобулинов человека класса G в дозе 0,4 мг в сутки в течение 5 суток ежедневно, и симптоматического лечения состояние пациента постепенно улучшилось, неврологическая симптоматика регрессировала полностью. В связи с тем что синдром Гийена – Барре представляет собой редкое заболевание периферической нервной системы, знание об особенностях его клинического течения позволяет раньше установить правильный диагноз и назначить эффективное лечение.

Ключевые слова: синдром Гийена – Барре, клиническое наблюдение, диагностика

Для цитирования: Рябченко АЮ, Гранкин ЕВ. Синдром Гийена – Барре у ребенка. Описание клинического случая. Альманах клинической медицины. 2020;48(4):285–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-052.

Поступила 29.09.2020; доработана 14.10.2020; принята к публикации 15.10.2020; опубликована онлайн 20.10.2020

Синдром Гийена – Барре (СГБ) – тяжелое заболевание, сопровождающееся поражением периферической нервной системы, наиболее частая причина возникновения острого периферического тетрапареза [1]. СГБ относится к орфанным заболеваниям. По данным международных исследований, СГБ в детской популяции встречается с частотой от 0,34 до 1,5 случая на 100 тыс. населения [2]. Этиология его остается неизвестной, но выделяют ряд триггерных факторов: инфекции, вызванные цитомегаловирусами, вирусами Эпштейна – Барр, вирусом гриппа, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, вирусом гепатита E, вирусом Зика, а также переохлаждение, оперативные вмешательства, опухоли, интоксикации, роды, редко – вакцинация, применение некоторых иммуноотропных препаратов, например, антагонистов фактора некроза опухоли, ингибиторов иммунных контрольных точек, интерферонов I типа [3].

При СГБ развивается аутоиммунное поражение периферической нервной системы с демиелинизацией и вторичным поражением аксонов. Клиническая картина заболевания проявляется острой, прогрессирующей мышечной слабостью в двух и более конечностях, снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, уменьшением чувствительности и появлением парестезий. В настоящее время СГБ разделяют на 4 основные клинические формы: острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (ОВДП), острую моторную аксональную нейропатию (ОМАН), острую моторно-сенсорную аксональную нейропатию (ОМСАН) и синдром Миллера – Фишера. Около 90% случаев СГБ относится к ОВДП, ОМАН встречается в 5–10%, ОМСАН в 5–8%, а синдром Миллера – Фишера в 2–3% случаев [4–6]. Чрезвычайно опасным симптомом в остром периоде заболевания выступает паралич дыхательной мускулатуры, определяющий необходимость проведения искусственной



вентиляции легких (ИВЛ). Летальность в связи с внедрением современных режимов ИВЛ снизилась с 30 до 3–5%.

При выявлении клинических признаков СГБ необходимо проведение дополнительных методов диагностики, включающих исследование цереброспинальной жидкости, электронейромиографию (ЭНМГ), нейровизуализацию. При исследовании ликвора выявляют белково-клеточную диссоциацию. При ЭНМГ имеет место снижение амплитуды М-ответа и скорости проведения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам. Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) необходимо в тех случаях, когда есть подозрение на поражение спинного и головного мозга. В дифференциальном ряду с СГБ находятся следующие заболевания: полиомиелит, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с острым началом, синдром Чарга – Стросса, вирус иммунодефицита человека, болезнь Шегрена, болезнь Лайма, интоксикация солями тяжелых металлов, ботулизм, миастения, дифтерийная полинейропатия. Дополнительным диагностическим тестом может быть определение антител к ганглиозидам, оно применяется с целью уточнения клинических форм, особенно при атипичном течении заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 6 лет. Заболел за 5 дней до госпитализации, зарегистрировано повышение температуры тела до 38,2 °С. После приема антипиретиков температура снижалась, но вновь поднималась в вечернее время. Отмечалась тошнота, однократно – жидкий стул. Педиатром был установлен диагноз энтеровирусной инфекции. Через 2 дня появилась сонливость, фотофобия, головная боль в лобной области, повышение температуры тела до фебрильных показателей. На 3-й день заболевания возникла общая слабость, слабость в руках и нарушение походки, затруднение вставания из положения сидя. На 5-й день болезни пациент не мог встать с кровати самостоятельно, отмечалось косоглазие, двоение перед глазами, слабость в руках и ногах. Пациент госпитализирован в экстренном порядке в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из анамнеза: рос и развивался соответственно возрасту. Активно занимается физкультурой и спортом. Около 2 недель до госпитализации отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных значений в течение 2 дней. Хронических заболеваний не имеет. Травм и операций не было. Привит соответственно календарю прививок.

Соматический осмотр при поступлении: кожный покров бледный. Грудная клетка симметричная, равномерно участвует в акте дыхания. В легких дыхание жесткое. Справа дыхание ослаблено. Хрипы проводного характера. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, с частотой сердечных сокращений 92 удара в минуту. Пульс на лучевой артерии нормального напряжения и наполнения. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается.

Неврологический статус при поступлении: в ясном сознании. Ориентирован в месте, времени, собственной личности. Речь правильная, замедленная. Острота зрения и поля зрения без нарушений. Диплопия при взгляде прямо и влево. Глазные щели равные. Отмечается ограничение движений левого глазного яблока кнаружи. Зрачки расширены с обеих сторон. Чувствительность на лице сохранена. Сила жевательных мышц сохранена. Лицо симметричное, при пробах на мимические мышцы асимметрии не выявляется. Слух не нарушен. Шума в ушах нет. Нистагма нет. Поверхностная болевая чувствительность снижена по типу «перчаток» и «носов» с обеих сторон симметрично. Мышечно-суставное чувство не нарушено. Сухожильный рефлекс D=S с двуглавой и трехглавой мышц снижен, коленные рефлексы не вызываются, ахилловы рефлексы D=S снижены. Мышечная сила снижена равномерно диффузно до 3 баллов. Диффузная мышечная гипотония. В позе Ромберга не стоит, падает. Координаторные пробы выполняет с промахиванием с обеих сторон.

Диагноз при поступлении: синдром Гийена – Барре. Периферический тетрапарез. Глазодвигательные нарушения.

Проведено комплексное обследование. Рентгенография легких и грудной клетки: данных за активную патологию легочной ткани не выявлено. Аномалия 5-го ребра справа. Ребро Люшко.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: без видимой патологии.

Данные электрокардиографии: электрическая ось сердца вертикальная. Синусовая тахикардия 120–133 в минуту. Нагрузка на предсердие и левый желудочек. Нарушение процессов реполяризации. Заостренные зубцы Т.

Результаты эхокардиоскопии: умеренно увеличена полость левого желудочка. Сократительная способность миокарда в норме. Пропалс трикуспидального клапана с регургитацией I ст. Дополнительная трабекула.

МРТ шейного отдела позвоночника: на серии снимков МРТ, взвешенных по T1, T2 и FLAIR в двух проекциях, лордоз выпрямлен с формированием



минимальной кифотической деформации на уровне С3–С6. Высота и сигналы по T2 от межпозвоноковых дисков исследуемой зоны сохранены. После внутривенного контрастного усиления препаратом гадопентетовой кислоты отмечается невыраженное усиление сигнала от нервных корешков, в остальных отделах исследуемой зоны патологического усиления магнитно-резонансного сигнала не определяется. Результаты МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: на серии снимков МРТ, взвешенных по T1, T2 и FLAIR в двух проекциях, лордоз выпрямлен. Высота межпозвонокового диска L5-S1 минимально снижена, высота остальных дисков исследуемой зоны сохранена. После внутривенного введения контрастного препарата гадопентетовой кислоты определяется усиление сигнала от нитей конского хвоста.

Проведена стимуляционная ЭНМГ, в результате чего выявлены признаки сенсомоторного демиелинизирующего поражения в дистальном отделе правого малоберцового нерва выраженной степени.

Пациент осмотрен специалистами. Офтальмолог: осмотр глазного дна – диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, артерии нормального калибра, вены нормального калибра, сетчатка прозрачная, бледно-розовая. Паралитическое косоглазие. Парез отводящего нерва слева. Инфекционист: данных за инфекционное заболевание нет. Нефролог: данных за нефрологическую патологию нет.

По данным лабораторных анализов при поступлении: лейкоцитоз ($12,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($534 \times 10^9/\text{л}$), ускорение скорости оседания эритроцитов (26 мм/ч), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – 10%, сегментоядерные нейтрофилы – 70%, лейкоциты – 17%, моноциты – 3%), повышение уровня фибриногена (5,48 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (37,2 мг/л). В динамике отмечалось снижение лейкоцитоза до $7,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоза до $299 \times 10^9/\text{л}$, уменьшение скорости оседания эритроцитов до 3 мм/ч, лейкоцитарная формула нормализовалась (сегментоядерные нейтрофилы – 62%, лейкоциты – 31%, моноциты – 5%, эозинофилы – 2%), уровень фибриногена снизился до 3,2 г/л, уровень С-реактивного белка – до 1,2 мг/л. Иммуноферментный анализ: иммуноглобулины М и G к вирусам герпеса, Эпштейна – Барр и цитомегаловирусу не обнаружены. Проведен анализ спинномозговой жидкости: бесцветная, прозрачная жидкость. Цитоз – 2 кл/мм³. Увеличение уровня белка до 0,7 г/л. Глюкоза – 5,07 ммоль/л. Хлориды 118,3 ммоль/л. Реакция Панди отрицательная. Заключение: увеличение общего белка в ликворе.

С учетом клинической картины и данных лабораторных исследований, нейрофизиологических и нейровизуализационных данных выставлен клинический

диагноз: «синдром Гийена – Барре. Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Тяжелое течение. Фаза прогрессирования». На 2-е сутки госпитализации состояние пациента ухудшилось. Увеличилась слабость в конечностях до 2 баллов. Появились признаки бульбарного синдрома в виде дисфагии и назолалии. Развилась дыхательная недостаточность. По результатам повторной рентгенографии на 2-е сутки госпитализации: признаки правосторонней полисегментарной пневмонии. В связи с развитием бульбарного синдрома, нарастанием дыхательной недостаточности была проведена интубация трахеи и подключение к ИВЛ. Проводилось лечение: инфузионная и детоксикационная терапия, антибиотикотерапия, противовирусная терапия, коррекция вегетативных нарушений. На 2-е сутки госпитализации проведена одна процедура плазмафереза с удалением 360 мл плазмы (16,4 мл/кг), с 3-х суток госпитализации начата внутривенная иммунотерапия иммуноглобулином человека класса G в дозе 0,4 г/кг веса ежедневно, 1 раз в сутки в течение 5 дней. На фоне проведенной терапии состояние пациента значительно улучшилось. На 9-е сутки в связи с восстановлением самостоятельного дыхания и увеличением мышечной силы в конечностях проведена экстубация трахеи. На 23-е сутки госпитализации ребенок был переведен для дальнейшей реабилитации в неврологическое отделение общего профиля.

Обсуждение

Особенностью данного клинического случая было тяжелое течение заболевания с присоединением бульбарного синдрома, прогрессирующим нарастанием мышечной слабости в конечностях и дыхательной мускулатуры. В ходе обследования пациента проведен дифференциальный диагноз с миастенией, миелитом, острым нарушением спинального кровообращения, инфекционным поражением периферической нервной системы.

При анализе ликвора был выявлен повышенный уровень белка при нормальном уровне клеточных компонентов. Диагностическое значение анализа ликвора прежде всего заключается в оценке плеоцитоза. Плеоцитоз более 50 клеток/мкл предполагает наличие другой патологии, например, инфекционной патологии спинного мозга или оболочек. Дополнительным методом дифференциальной диагностики и подтверждения клинической формы СГБ могут быть серологические методики с определением антител к ганглиозидам. Известно, что антитела к ганглиозидам GM1 и GD1a обычно наблюдаются при ОВДП и аксональных формах СГБ. Антитела к ганглиозиду GQ1b более характерны при вовлечении



черепно-мозговых нервов и чаще встречаются при синдроме Миллера – Фишера, для сенсорных нейропатий характерно наличие антител к GD1b [7].

Электрофизиологические обследования позволяют подтвердить диагноз, а также дифференцировать формы СГБ, однако на первой неделе заболевания специфические изменения в виде снижения проведения импульса по периферическим нервам, отсутствия Н-рефлекса, снижения амплитуды сенсорного потенциала или снижения амплитуды М-ответа могут быть не обнаружены. Оценить аксональное поражение возможно путем проведения игольчатой ЭМГ и выявления увеличения средней величины амплитуды потенциалов двигательных единиц и признаков спонтанной активности при сохранении нормальных скоростей проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов. В нашем случае ЭНМГ было проведено на второй неделе заболевания, однако повторение электромиографического исследования на 3–8-й неделе может быть целесообразно для уточнения формы СГБ [8]. Проведение МРТ прежде всего позволило исключить заболевания с морфологическим поражением спинного мозга: опухоль, миелит, миелопатию. Выявленное при исследовании усиление сигнала от корешков спинного мозга после внутривенного контрастного усиления гадолинием может рассматриваться как дополнительное подтверждение воспалительной полирадикулярной нейропатии. Еще одним перспективным дополнительным методом диагностики СГБ можно назвать ультразвуковое исследование периферических нервов, позволяющее на ранних стадиях заболевания обнаружить увеличение площади

поперечного сечения нерва, а также оценивать ее в динамике заболевания. В нашем случае эта методика не проводилась, однако ее следует признать приоритетной, так как она позволяет запозднить СГБ на ранних стадиях.

СГБ относится к неотложным состояниям, он может осложниться быстрым развитием дыхательной недостаточности и расстройством сердечного ритма, что диктует необходимость использования четкого алгоритма лечения, включающего неспецифическое (ИВЛ, коррекция электролитных нарушений, коррекция нарушений сердечного ритма, дезинтоксикационная терапия) и специфическое лечение. В нашем клиническом наблюдении вначале проведена процедура плазмафереза, но не было достигнуто целевое значение объема удаленной плазмы (35 мл/кг), в связи с чем было принято решение о применении более безопасного метода: внутривенного введения иммуноглобулинов класса G в дозе 0,4 г/кг массы тела в сутки ежедневно в течение 5 дней. Возможно использование протокола двухдневного введения иммуноглобулина, что также эффективно [9]. Проведение специфической терапии, включающей плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов класса G, ускорило восстановление пациента.

Заключение

Ключевое значение в оказании помощи пациентам с СГБ имеет ранняя диагностика. Знание клинического полиморфизма, особенностей проведения дифференциального диагноза, а также применение дополнительных методов диагностики позволяют сократить сроки до начала специфической патогенетической терапии, что положительно влияет на исход заболевания. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Родители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Величко ИА, Барабанова МА. Синдром Гийена – Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы). Кубанский научный медицинский вестник. 2019;26(2): 150–61. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161. [Velichko IA, Barabanova MA. [Guilain – Barre syndrome as a relevant issue of neurology (a literature review)]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):150–61. Russian. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161.]
2. Супонева НА, Шакарян АК, Рахтеенко АВ, Пирадов МА, Митрофанова ИВ, Прыткова МИ, Леонтьева ИЯ, Шахгильдян СВ, Морозова НС. Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома



- Гийена-Барре у детей. Детские инфекции. 2015;14(3):17–26. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-3-17-26. [Suponeva NA, Shakaryan AK, Rakhtenko AV, Piradov MA, Mitrofanova IV, Prytkova MI, Leont'eva IY, Shakhgildyan SV, Morozova NS. [Clinical and Laboratory Features, Treatment and Prognosis in Children with Guillain-Barre Syndrome]. *Children Infections*. 2015;14(3):17–26. Russian. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-3-17-26.]
3. Войтенков ВБ, Климин АВ, Скрипченко НВ. Дифференциальная диагностика аксональных и демиелинизирующих вариантов синдрома Гийена-Барре у детей. *Неврологический журнал*. 2017;22(3):126–30. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-3-126-130. [Voytenkov VB, Klimin AV, Skripchenko NV. [Differential diagnosis of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome in children]. *Neurological Journal*. 2017;22(3):126–30. Russian. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-3-126-130.]
4. Ситкали ИВ, Колоколов ОВ. Синдром Гийена-Барре как междисциплинарная проблема. *Лечащий врач*. 2019;(11):48–55. doi: 10.26295/OS.2019.59.53.012. [Sitkali IV, Kolokolov OV. [Guillain-Barré syndrome as an interdisciplinary problem]. *Lechaschi Vrach [Consulting Physician]*. 2019;(11):48–55. Russian. doi: 10.26295/OS.2019.59.53.012.]
5. Khiri N, Lazreg M, Bkiyar H, Diyas S, Housni B. [Miller Fischer syndrome: about a paediatric case]. *Pan Afr Med J*. 2018;30:37. French. doi: 10.11604/pamj.2018.30.37.14136.
6. Puma A, Benoit J, Sacconi S, Uncini A. Miller Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis and Guillain-Barré syndrome overlap with persistent non-demyelinating conduction blocks: a case report. *BMC Neurol*. 2018;18(1):101. doi: 10.1186/s12883-018-1104-6.
7. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RAC, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umaphathi T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671–683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.
8. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müseler U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, Pohl M, Hahn G, Mentzel HJ, Sommer C, Lambeck J, Mecher F, Hessenauer M, Winterholler C, Kempf U, Jacobs BC, Rostasy K, Müller-Felber W. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:5–16. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.01.003.
9. Verboon C, Doets AY, Galassi G, Davidson A, Waheed W, Péréon Y, Shahrizaila N, Kusunoki S, Lehmann HC, Harbo T, Monges S, Van den Bergh P, Willison HJ, Cornblath DR, Jacobs BC; IGOS Consortium. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2019;93(1):e59–76. doi: 10.1212/WNL.00000000000007719.

Guillain-Barré syndrome in a child: a clinical case

A.Yu. Ryabchenko¹ • E.V. Grankin²

Guillain-Barré syndrome is an orphan autoimmune disease associated with the involvement of the peripheral nervous system. The clinical course of the syndrome has four main types. We present a clinical case of Guillain-Barré syndrome in a 6-year old child. Against the background of a previous infection, he developed oculomotor dysfunction, peripheral tetraparesis, sensory abnormalities with subsequent severe weakness of the respiratory muscles. The differential diagnosis included inflammatory, infectious and neoplastic spinal cord disorders, spinal cord magnetic resonance imaging, and examination of the cerebrospinal fluid. The patient's electromyographic data confirmed peripheral nerve damage. Based on all of these, the patient was diagnosed with Guillain-Barré syndrome. Specific treatment, including plasmapheresis and intravenous human immunoglobulin G at a dose of 0.4 mg daily for

5 days, and symptomatic treatment resulted in gradual improvement and complete regression of the neurological symptoms completely resolved. Since Guillain-Barré syndrome is a rare disease of the peripheral nervous system, the awareness of the specifics of its clinical course allows for earlier correct diagnosis and effective treatment.

Key words: Guillain-Barré syndrome, clinical case, diagnosis

For citation: Ryabchenko AYu, Grankin EV. Guillain-Barré syndrome in a child: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(4):285–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-052.

Received 29 September 2020; revised 14 October 2020; accepted 15 October 2020; published online 20 October 2020

Aleksandr Yu. Ryabchenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>
✉ 2/11–173 Ural'skaya ul., Orenburg, 460001, Russian Federation. Tel.: +7 (912) 849 78 66.
E-mail: nevrolog2007@inbox.ru

Egor V. Grankin – Head of Department of Neurology²

Informed consent statement

The patient's parents have given their informed consent for the publication of his personal medical information in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

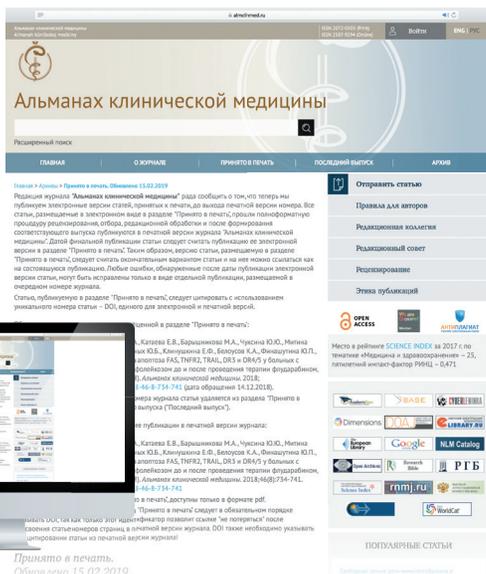
The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

Both authors have contributed significantly to the preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya ul., Orenburg, 460000, Russian Federation

²Regional Children's Clinical Hospital; 3 Rybakovskaya ul., Orenburg, 460006, Russian Federation



Online first: электронная версия раньше печатной

Журнал «Альманах клинической медицины» теперь публикует препринты статей

www.almeinmed.ru

✓ быстрая публикация

Редакция журнала «Альманах клинической медицины» рада сообщить о том, что теперь мы публикуем электронные версии статей, принятых к печати, до выхода печатной версии номера.

✓ можно цитировать

Статью, публикуемую в разделе «Принято в печать», следует цитировать с использованием уникального номера статьи – DOI, единого для электронной и печатной версий.

✓ полноценная публикация

Все статьи, размещаемые в электронном виде в разделе «Принято в печать», прошли полноформатную процедуру рецензирования, отбора, редакционной обработки. Версию, размещаемую в разделе «Принято в печать», следует считать окончательным вариантом статьи, на нее можно ссылаться как на состоявшуюся публикацию.

✓ препринт → печатная версия

После формирования выпуска статьи перемещаются из раздела «Принято в печать» в раздел «Последний выпуск» и публикуются в печатной версии журнала «Альманах клинической медицины».

