

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
по неонатологии
Департамента здравоохранения
города Москвы, к.м.н.



В.В. Горев

5.08.2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 14



СЛОЖНЫЕ И РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ В ПРАКТИКЕ
ВРАЧА-НЕОНАТОЛОГА И ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие № 89

УДК 616-053.2

ББК 57,303

В 82

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Составители: к. м. н. Саркисян Е. А., д. м. н. Шумилов П. В., к. м. н. Ворона Л. Д., д. м. н. Крапивкин А. И., д. м. н. Жиркова Ю. В., Зизюкина К. С., Мущерова Д. М., Миронова В. А., Хохлова А. П., Грязнова А. А., Сухоручко П. А.

Рецензенты: Сахарова Елена Станиславовна, д. м. н., главный научный сотрудник отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева»;

Ковалев Олег Борисович, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей Института «Материнства и детства» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий серологической лабораторией ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ.

Сложные и редкие клинические случаи в практике врача неонатолога и педиатра: учебно-методическое пособие/ Е.А. Саркисян, П.В. Шумилов, Л.Д. Ворона [и др.]. – М.: ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», 2025. – 217 с.

Данные методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Персонализированный подход к диагностике, лечению и профилактике инвалидизирующих заболеваний у детей с врожденной и приобретенной патологией в многопрофильной педиатрической клинике».

Предназначение: Учебно-методическое пособие предназначено для студентов старших курсов педиатрического и лечебного факультетов медицинских вузов, ординаторов, курсантов повышения квалификации и постдипломной переподготовки по специальностям: педиатрия, неонатология, неврология, инфекционные болезни, акушерство-гинекология.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN:

©Департамент здравоохранения города Москвы, 2025

©ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», 2025

©Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	8
Раздел 1. Генетические заболевания.....	8
Раздел 2. Синдромальные формы краниосиностозов.....	71
Раздел 3. Наследственные болезни обмена веществ.....	89
Раздел 4. Особые состояния в неонатологии.....	104
Раздел 5. Неонатальная эндокринология.....	119
Раздел 6. Инфекционная патология.....	128
Раздел 7. Хирургическая патология.....	171
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	196
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	197

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

1. Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Неонатология – это раздел медицины, занимающийся здоровьем новорожденных, включая уход, лечение и профилактику заболеваний, начиная с момента рождения и до 28-го дня жизни.

Наследственные болезни – это патологические состояния, связанные с изменениями наследственного материала организма.

Наследственные болезни обмена веществ – группа заболеваний, связанных с генетическими дефектами, приводящих к нарушениям в работе метаболических путей.

Хромосомные болезни – наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом.

Генные болезни – это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения генетического материала на уровне гена.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АКТГ – адренкортикотропный гормон
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРТ – антиретровирусная терапия
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПР – врожденные пороки развития
ВПС – врожденный порок сердца
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
ГКС – глюкокортикостероиды
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода
КТ – компьютерная томография
МВПР – множественные врожденные пороки развития
НБО – наследственные болезни обмена
НСГ – нейросонография
НЭК – некротизирующий энтероколит
ОАП – открытый артериальный проток
ООО – открытое овальное окно
ОПН – отделение патологии новорожденных
ОПП – острое почечное повреждение
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПКТ – прокальцитонин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс-синдром
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека
СРБ – С-реактивный белок
ТПС – трахеопищеводный свищ
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
CPAP – constant positive airway pressure – поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях

ВВЕДЕНИЕ

Неонатология как отдельная наука была выделена менее 50 лет назад, однако своими корнями уходит в давние времена. Проблема высокой смертности новорожденных, подходы и особенности взаимодействия в системе «женщина-плацента-плод» всегда интересовали людей, занимающихся медициной. Усовершенствование качества медицинской помощи, увеличение доступности методов диагностики, внедрение в практику расширенного неонатального скрининга и (по возможности) проведение полноэкзомного и полногеномного секвенирования позволило открыть, описать, диагностировать, а в дальнейшем и лечить ранее неизвестные заболевания.

В практике врачей-неонатологов часто встречаются новорожденные с тяжелыми генетическими заболеваниями, включая наследственные нарушения обмена веществ, хромосомные аномалии и другие генетические дефекты, выявляемость которых растет с каждым годом. Существенную часть пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных составляют дети с инфекционной патологией. При этом инфекционный процесс у ребенка с генетическим заболеванием нередко становится поводом для более тщательного наблюдения и проведения расширенного диагностического поиска.

Ключевая роль в ранней постановке диагноза принадлежит общей компетентности специалистов, позволяющей обнаружить фенотипические особенности, характерный лицевой дисморфизм, скелетные нарушения и, в комплексе с данными инструментальных и лабораторных методов исследования, обеспечить дальнейшую эффективную помощь ребенку, улучшить прогноз и качество жизни.

В учебно-методическом пособии представлены наиболее сложные и редкие клинические случаи из нашей практики с акцентом на их дифференциальную диагностику. В разделах пособия отражены особенности течения генетических заболеваний, синдромальных краниосиностозов, эндокринных нарушений, тяжелых инфекционных процессов и хирургической патологии. Всего описано около 40 различных нозологий и 60 клинических случаев, а в конце приведен суммированный список всей использованной литературы.

Особая благодарность выражается Детской городской клинической больнице № 9 им. Г. Н. Сперанского и Научно-практическому центру специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, на базах которых наблюдались описанные дети. Мультидисциплинарный подход и высокая настороженность специалистов вышеперечисленных учреждений позволили заподозрить у детей с инфекционной, неврологической и хирургической патологиями крайне редкие заболевания и диагностировать их в ранние сроки, что послужило основой для создания учебно-методического пособия.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Раздел 1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

СИНДРОМ БЕКВИТА-ВИДЕМАННА

Синдром Беквита–Видеманна (ОМIM #130650, МКБ-10: Q87.3) – редкое генетическое заболевание, относящееся к группе болезней импринтинга, ассоциированное с дисрегуляцией экспрессии генов в области 11p15.5. Клиническая картина заболевания характеризуется значительным фенотипическим полиморфизмом, основными проявлениями которого являются макросомия, омфалоцеле, макроглоссия, а также склонность к гипогликемии и повышенный риск развития эмбриональных опухолей, в первую очередь нефробластомы (опухоли Вильмса) и гепатобластомы.

Частота встречаемости синдрома Беквита–Видеманна составляет приблизительно 1:13700 новорождённых, однако в условиях усовершенствования методов молекулярной диагностики частота постановки диагноза возрастает. Патогенетически синдром Беквита–Видеманна связан с нарушением метилирования и мутациями в генах *H19*, *CDKN1C*, *KCNQ1OT1*, участвующих в регуляции роста и развития. Клиническая диагностика основывается на системе балльной оценки признаков, а подтверждение осуществляется молекулярно-генетическим методом.

Раннее выявление и мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с синдромом Беквита–Видеманна имеют решающее значение для профилактики осложнений, включая тяжёлую гипогликемию, дыхательные расстройства, нарушения питания и онкологические риски.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Т. от матери с отягощёнными соматическим и гинекологическим анамнезом. Беременность третья: на первом скрининге выявлено омфалоцеле, на 29-й неделе – угроза прерывания, а на 31-й – отслойка нормально расположенной плаценты и кровотечение, потребовавшие экстренного кесарева сечения.

Масса тела при рождении 2100 г, длина 42 см, окружность головы 31 см; по шкале Апгар – 4/6 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 масса тела и окружность головы превышали возрастную норму (~95 %).

В родильном зале состояние ребенка было расценено как крайне тяжёлое за счет сердечно-легочной недостаточности. Респираторные расстройства требовали интубации трахеи с введением сурфактанта и старта искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Далее ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) родильного дома.

С целью коррекции гемодинамических нарушений проводились массивная инфузионная и кардиотоническая терапия. В 1-е сутки жизни отмечалась гипогликемия с показателем глюкозы до 1,6 ммоль/л, скорректированная увеличением углеводной нагрузки. Клиническая картина укладывалась в критерии синдрома Беквита–Видеманна: макроглоссия, короткая шея, складка на мочке уха, омфалоцеле, гипогликемия (рис. 1).

На 7-е сутки жизни мальчик был переведён в ОРИТН многопрофильной больницы, где его состояние оценивалось как тяжёлое за счет дыхательной недостаточности, инфекционно-токсического синдрома, сохраняющейся гипербилирубинемии (до 262 ммоль/л), неврологической симптоматики и геморрагического синдрома. Проводились респираторная поддержка, антибактериальная, гемостатическая и противосудорожная терапия, фототерапия. На 8-е сутки жизни ребенку проводилось оперативное вмешательство в объеме пластики передней брюшной стенки. В послеоперационном периоде состояние оставалось тяжелым за счет течения пневмонии и нестабильной гемодинамики. В связи со стойкой гипотензией ребенок был консультирован эндокринологом, состояние расценено как течение транзиторного гипокортицизма, потребовавшего назначения заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами. Уровень глюкозы находился в пределах референсных значений. В связи с выраженной макроглоссией было запланировано оперативное вмешательство.

На 22-е сутки жизни ребенок планово был переведён в ОРИТН специализированной детской больницы. Ребенок до настоящего времени находился на ИВЛ, состояние оставалось тяжелым. По данным рентгенографии органов грудной клетки определялись инфильтративные тени в легочной паренхиме. На эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены гипертрофическая кардиомиопатия и открытое овальное окно (ООО). Проводимое ранее молекулярно-генетическое исследование подтвердило синдром Беквита–Видеманна (мозаичное нарушение метилирования IC1 и IC2, кариотип 46,XY). В возрасте 1 месяца 5 дней была выполнена частичная резекция языка. Послеоперационный период протекал без осложнений, ребёнок был переведён на самостоятельное дыхание.

Однако на 7-е послеоперационные сутки вновь развилась персистирующая гипогликемия (до 1,2 ммоль/л), не поддающаяся стандартной терапии, потребовавшая массивных дотаций высококонцентрированных растворов глюкозы и постоянного наблюдения ребенка эндокринологом.

За время пребывания в стационаре у ребёнка была устранена кислородозависимость, проведены консультации генетика, офтальмолога, лор-врача, а также проводились регулярные наблюдения челюстно-лицевым хирургом, неврологом, кардиологом и эндокринологом. К возрасту 1 месяца 10 дней мальчик был переведён на полное энтеральное

питание. В связи с продолжающимися нарушениями углеводного обмена и необходимостью наблюдения эндокринолога ребёнок был переведён в профильное отделение для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.

ДИАГНОЗ

Синдром Беквита-Видеманна.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика синдрома Беквита–Видеманна требует учёта широкого круга генетических заболеваний, сопровождающихся признаками избыточного роста и нарушениями соматического развития. В первую очередь необходимо проводить разграничение с другими синдромами гиперроста, включёнными в рубрику Q87.3 по МКБ-10 – это синдром Сотоса (OMIM #117550), синдром Уивера (OMIM #277590), синдром Симпсона–Голаби–Бемеля (OMIM #312870) и синдром Перлмана (OMIM #267000). Эти заболевания нередко имеют сходные фенотипические черты с СБВ, включая макросомию, дисморфизм лица, нарушения в развитии скелета и висцеральные аномалии. Кроме того, как и при синдроме Беквита–Видеманна, при указанных синдромах зафиксирована повышенная частота эмбриональных опухолей, особенно опухоли Вильмса и гепатобластомы. Это делает обязательным раннее включение онкологического скрининга в диагностический алгоритм и постоянный мониторинг пациентов с подозрением на данные синдромы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Беквита–Видеманна представляет собой редкое, но клинически значимое заболевание, требующее высокой настороженности со стороны врачей уже в антенатальном периоде в связи с риском тяжёлых осложнений. Генетическая и эпигенетическая неоднородность, а также частый мозаичный характер нарушений обуславливают широкий спектр клинических проявлений и затрудняют молекулярно-генетическую верификацию диагноза. Тем не менее наличие характерного сочетания признаков – макросомии, макроглоссии, дефекта передней брюшной стенки и специфического дисморфизма – позволяет заподозрить синдром Беквита–Видеманна ещё в неонатальном периоде. Хотя наследственный анамнез может оказать диагностическую помощь, большинство случаев носят спорадический характер.

Подтверждение диагноза с помощью молекулярно-генетических методов не только уточняет клиническую картину, но и позволяет оценить риск повторения патологии в семье. Комплексное ведение пациента с участием специалистов разных направлений существенно повышает шансы на благоприятный исход и улучшает качество жизни. Одним из ключевых аспектов является выявление и лечение метаболических нарушений, в первую очередь персистирующей гипогликемии, требующей согласованных действий эндокринологов и педиатров. Хирургическая коррекция врождённых аномалий – таких как макроглоссия, омфалоцеле,

асимметрия тела и опухоли – проводится в плановом порядке и требует участия детских хирургов.

Не менее важно учитывать сопутствующие патологии, которые могут усложнять течение основного заболевания. Ранняя диагностика и своевременное лечение гипогликемии имеют решающее значение для профилактики неврологических последствий. Аналогично онкологический мониторинг необходим для своевременного выявления и лечения эмбриональных опухолей, угрожающих жизни пациента. В связи с этим дети с синдромом Беквита–Видеманна нуждаются в длительном динамическом наблюдении в амбулаторных условиях, что позволяет своевременно выявлять и корректировать возможные осложнения.

Фото представлено с разрешения законных представителей



Рисунок 1 – Фенотип ребенка с синдромом Беквита-Видеманна: макроглоссия

СИНДРОМ НУНАН

Синдром Нунан – одно из наиболее распространённых моногенных заболеваний из группы РАСопатий, обусловленных мутациями в генах, участвующих в сигнальном пути RAS/MAPK. Частота синдрома составляет приблизительно 1:1000–1:2500 новорождённых. Наследование, как правило, аутосомно-доминантное, однако значительное число случаев возникает вследствие спонтанных мутаций.

Клинически синдром Нунан характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, включающим характерный краниофациальный дисморфизм (низко расположенные и заднеротационные ушные раковины, гипертелоризм, птоз), короткую шею с избыточными кожными складками, врождённые пороки сердца (ВПС) (наиболее часто – стеноз лёгочной артерии и гипертрофическая кардиомиопатия), низкий рост, скелетные аномалии и варьируемую степень когнитивных нарушений. Также нередко наблюдаются задержка полового развития, коагулопатии и лимфатические дисфункции. Кроме того, могут наблюдаться неспецифичные кожные проявления, ладонно-подошвенный гиперкератоз, лентиги и невусы.

Ювенильная ксантогранулема – это доброкачественное, самоограничивающееся кожное заболевание, относящееся к группе

нелангергансоклеточных гистиоцитозов, чаще всего встречающееся у детей, особенно в раннем возрасте. Клинически заболевание проявляется, как правило, одиночными или множественными жёлто-розовыми папулами, локализующимися преимущественно на голове, шее и верхней части туловища, но возможно появление элементов на любом участке кожи. В гистологической картине выявляется дермальный инфильтрат, состоящий из гистиоцитов, эозинофилов и других воспалительных клеток, а также характерные для заболевания многоядерные гигантские клетки Тутона – результат слияния эпителиоидных макрофагов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Д. госпитализирована на 2-е сутки жизни в многопрофильную детскую больницу в тяжёлом состоянии, обусловленном прогрессирующей дыхательной недостаточностью, нарушениями микроциркуляции и электролитного обмена, а также признаками угнетения центральной нервной системы (ЦНС).

Ребёнок родился от матери 43 лет с отягощенными соматическим и гинекологическим анамнезами (тромбофилия низкого риска, эутиреоидный узловой зоб, вторичное бесплодие в течение 7 лет). Данная беременность 3-я, наступила в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий. В 1-м триместре отмечался лёгкий токсикоз, со 2-го триместра – развитие гестационного сахарного диабета (СД), потребовавшего назначения инсулинотерапии. Оперативное родоразрешение на 40-й неделе гестации. Масса тела при рождении составила 3400 г, длина – 51 см, по шкале Апгар – 7/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 параметры соответствовали гестационному возрасту.

Сразу после рождения состояние было расценено как среднетяжелое в связи с нарастающими дыхательными нарушениями. На 2-м часу жизни ребёнок был переведён в ОРИТН родильного дома. При первичном осмотре выявлены стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, эпикант, короткая шея и поперечная ладонная складка. Также на передней брюшной стенке в правом подреберье обнаружен плотный цианотичный участок кожи размером 7×9 см с множественными узелками, безболезненный при пальпации (рис. 2).

На рентгенограмме органов грудной клетки определялся ателектаз левого лёгкого, было заподозрено течение пневмонии. На ЭхоКГ диагностированы дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и умеренный стеноз клапана лёгочной артерии. При лабораторном обследовании обращали на себя внимание выраженная тромбоцитопения (до $60 \times 10^9/\text{л}$), что в сочетании с кожным образованием требовало исключения синдрома Казабаха–Мерритт. С этой целью ребёнок был переведён в многопрофильную детскую больницу для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении в ОРИТН сохранялась тромбоцитопения ($82 \times 10^9/\text{л}$), было подтверждено течение врождённой пневмонии. ВПС, по заключению кардиолога, не требовали медикаментозной терапии. В ходе

осмотра новообразования передней брюшной стенки микрохирургом установлено, что срочное хирургическое вмешательство не требуется, однако необходимо дальнейшее наблюдение. Ультразвуковое исследование (УЗИ) образования позволило исключить синдром Казабаха–Мерритт. Наличие стигм дизэмбриогенеза и врождённых аномалий послужило основанием для консультации генетика, по результатам которой был заподозрен синдром Нунан. В отделении ребёнку проводилась респираторная поддержка, антибактериальная и инфузионная терапия.

На 7-е сутки жизни, после стабилизации состояния, девочка была переведена в отделение патологии новорожденных (ОПН) для продолжения лечения. Изменение схемы антибактериальной терапии и добавление противогрибковых препаратов привели к разрешению пневмонии и нормализации воспалительной активности крови.

Прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов и нарастающая спленомегалия на фоне проводимой терапии позволили исключить ее неиммунную природу и обратить внимание на возможный иммунный генез. При снижении количества тромбоцитов до $61 \times 10^9/\text{л}$ была проведена пробная инфузия иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг, которая дала положительный результат: уровень тромбоцитов увеличился до $110 \times 10^9/\text{л}$, размеры селезёнки уменьшились при пальпации. Коагулограмма исследовалась в динамике и оставалась в пределах нормы. Иммунофенотипирование тромбоцитов подтвердило наличие изоиммунной тромбоцитопении.

С диагностической целью проводилась биопсия кожного образования. По результатам гистологического исследования была диагностирована ювенильная ксантогранулема на ранней стадии развития.

К возрасту 1,5 месяцев состояние по врождённым порокам сердца было компенсировано, размеры кожного образования оставались стабильными, уровень тромбоцитов на фоне терапии иммуноглобулином нормализовался, селезёнка уменьшилась. Девочка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога, гематолога, невролога и эндокринолога.

С учётом наличия ВПС, стигм дизэмбриогенеза и результатов молекулярно-генетического исследования (обнаружен гетерозиготный вариант в гене *RTPN11*), в возрасте 3 месяцев был подтверждён диагноз синдрома Нунан.

ДИАГНОЗ

Синдром Нунан в сочетании с ювенильной ксантогранулемой, гетерозиготная мутация в гене *RTPN11*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Синдром Нунан и нейрофиброматоз 1 типа относятся к РАСопатиям и могут иметь сходные клинические проявления, такие как лицевые аномалии, кожные признаки, сердечные пороки и возможные когнитивные нарушения. Однако ряд признаков позволяет их дифференцировать.

Для синдрома Нунан характерны треугольное лицо, птоз, короткая шея, низкорослость, лимфедема, ВПС, а также гематологические нарушения. Кожные проявления обычно не включают пятна цвета кофе с молоком. Генетически синдром обусловлен мутациями в генах RAS/MAPK-пути, чаще всего в гене *PTPN11*.

Нейрофиброматоз 1 типа характеризуется наличием ≥ 5 светло-коричневых пигментных пятен, веснушек в подмышечных и паховых зонах, нейрофибром, узелков Лиша на радужке и риском развития опухолей центральной и периферической нервной системы. Также возможны костные аномалии и когнитивные расстройства. Генетически нейрофиброматоз 1 типа связан с мутациями в гене *NF*.

Ювенильная ксантогранулема при синдроме Нунан встречается крайне редко. При нейрофиброматозе 1 типа она выявляется приблизительно у 30% детей, особенно при раннем дебюте, что может служить дополнительным критерием при подозрении на нейрофиброматоз 1 типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическая гетерогенность синдрома Нунан обусловлена мутациями в различных генах, включая *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *RIT1* и другие. Учитывая многообразие клинических проявлений и пересечение симптомов с другими РАСопатиями, диагностика требует комплексного подхода, включающего клиническую оценку и молекулярно-генетическое исследование. Ранняя диагностика и мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом Нунан имеют ключевое значение для своевременной коррекции осложнений, улучшения качества жизни и прогноза.

В большинстве случаев ювенильная ксантогранулема исчезает самостоятельно в течение нескольких месяцев или лет без необходимости в специфическом лечении. Ее внекожные проявления встречаются редко, однако могут поражать глаза, лёгкие, а в исключительных случаях – центральную нервную систему, печень, селезёнку, лимфатические узлы, кости и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). У большинства пациентов первые проявления болезни отмечаются при рождении или в течение 1-го года жизни.

Согласно литературным данным, у пациентов с РАСопатиями наблюдается повышенный риск реализации онкологических заболеваний. Мутации в гене *PTPN11* могут быть ассоциированы с возникновением ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ). Описаны клинические случаи, в которых у ребёнка с ювенильной ксантогранулемой была выявлена мутация в *PTPN11*, а впоследствии диагностирован ЮММЛ. Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют убедительные научные данные, подтверждающие прямую патогенетическую связь между ювенильной ксантогранулемой и ЮММЛ.

Фото представлено с разрешения законных представителей



Рисунок 2 – Образование в области передней брюшной стенки с множественными узелками

НУНАН-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ

Нунан-подобный синдром (OMIM #613563) представляет собой редкое наследственное заболевание из группы RASопатий – гетерогенных по генетической природе состояний, обусловленных мутациями в генах, кодирующих ключевые компоненты сигнального пути RAS/MAPK. Данные расстройства характеризуются широким спектром клинических проявлений, включающих краниофациальные дисморфии, ВПС, аномалии роста и скелета, задержку психомоторного и когнитивного развития, а также повышенную предрасположенность к онкологическим заболеваниям. Генетической основой Нунан-подобного синдрома в ряде случаев являются гетерозиготные мутации в гене *CBL*, расположенном на хромосоме 11 и кодирующем Е3 убиквитинлигазу, выполняющую функцию отрицательного регулятора рецепторных тирозинкиназ, включая путь RAS/MAPK. Нарушение убиквитинирования и деградации сигнальных белков вследствие патогенных вариантов *CBL* приводит к их персистирующей активации, что влечёт за собой каскад нарушений клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Клинический фенотип Нунан-подобного синдрома во многом перекрывается с синдромом Нунан, что существенно затрудняет раннюю диагностику. Среди наиболее характерных признаков выделяются антимонголоидный разрез глазных щелей, птоз, гипертелоризм, задняя ротация ушных раковин, а также кожные стигмы – пятна цвета «кофе с молоком», ювенильные ксантогранулемы, гипотрихоз. В ряде случаев заболевание сопровождается ВПС, крипторхизмом, аномалиями лимфатической системы и гематологическими осложнениями, включая высокий риск развития ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ). Наличие фенотипического полиморфизма и вариабельности

течения, в том числе бессимптомных форм, обуславливает необходимость молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

Современные достижения в области секвенирования нового поколения позволили выделить Нуан-подобный синдром в качестве самостоятельной нозологии в рамках спектра RASопатий и раскрыли роль *CBL*-мутаций в патогенезе ряда миелопролиферативных и сосудистых заболеваний. Это, в свою очередь, способствует разработке подходов к таргетной терапии, нацеленной на блокаду патологической гиперактивации сигнальных каскадов. Однако ограниченная клиническая база и отсутствие стандартизированных протоколов лечения диктуют необходимость дальнейших исследований, направленных на оптимизацию диагностики, прогнозирования и персонализированного лечения пациентов с Нуан-подобным синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Э. от 1-й осложненной беременности, протекающей с угрозой прерывания, укорочением шейки матки с наложением акушерского пессария, многоводием, первых экстренных оперативных родов на 27-й неделе беременности, обусловленных началом родовой деятельности. Масса тела ребенка при рождении 1295 г, длина тела – 38 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Антропометрические показатели по таблицам INTERGROWTH-21 соответствовали гестационному возрасту.

Состояние при рождении расценивалось как тяжелое вследствие крайней недоношенности, респираторного дистресс-синдрома (РДС) и гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Проводилась респираторная поддержка с переходом на ИВЛ и введением экзогенного сурфактанта с последующей экстубацией на 2-е сутки и продолжением неинвазивной вентиляции.

В раннем неонатальном периоде были диагностированы врожденные пороки развития (ВПР): гидронефроз справа кистозно-дисплазированной почки, кистозное образование брюшинного пространства; по данным ЭхоКГ – открытый артериальный проток, гипертрофия миокарда, дилатация правых отделов сердца и левого предсердия. Лабораторно отмечались признаки системного воспаления (лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка (СРБ)), глюкозурия, протеинурия и бактериурия.

На 6-е сутки жизни, ввиду тяжести состояния, множественных врожденных пороков развития (МВПР) и дисморфических черт (асимметрия черепа и лица, антимонголоидный разрез глаз, относительный экзофтальм, короткая утолщенная шея, сосковый гипертелоризм), пациент был переведен в детский многопрофильный стационар. Была запланирована консультация генетика с последующим проведением молекулярно-генетического исследования.

На 7-е сутки под контролем УЗИ была выполнена нефростомия справа с дренированием паранефрального кистозного образования. В

течение первых двух месяцев жизни отмечались рецидивирующие инфекции дыхательных и мочевых путей, эпизод лейкопении (лейкоциты $2,32 \times 10^9/\text{л}$), который был расценён как потенциальный ранний маркёр ЮММЛ. На 2-м месяце жизни отмечалось развитие некротизирующего энтероколита (НЭК), который был успешно купирован консервативной терапией. В ходе проведения молекулярно-генетического исследования методом полноэкзомного секвенирования, был обнаружен гетерозиготный вариант в гене *CBL* (с.1111Т>С, р.Тyr371His).

В возрасте 3-х месяцев и 8 дней ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение мультидисциплинарной команды специалистов амбулаторного звена (педиатр, невролог, нефролог, уролог, гематолог).

ДИАГНОЗ

Нунан-подобный синдром с или без ювенильного миеломоноцитарного лейкоза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая фенотипические особенности, выявленные врождённые пороки развития и результаты молекулярно-генетического исследования, дифференциальная диагностика в данном клиническом случае должна проводиться в первую очередь с другими представителями группы RASопатий.

1. Синдром Нунан (OMIM #163950) – наиболее частая RASопатия, ассоциированная преимущественно с мутациями в генах *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*. Классический фенотип включает характерные краниофациальные дисморфии, ВПС (чаще стеноз клапана лёгочной артерии), нарушения роста и скелетные аномалии. В отличие от Нунан-подобного синдрома с мутацией в гене *CBL*, при классическом синдроме Нунан реже встречаются выраженные дерматологические проявления и ВПП почек.

2. Синдром Костелло (OMIM #218040) – вызывается мутациями в гене *HRAS*, характеризуется грубыми чертами лица, тяжелыми нарушениями роста, папилломами периоральной области и высоким риском эмбриональных опухолей. Наличие кистозной дисплазии почек и ранней лейкопении делает этот диагноз маловероятным в данном случае.

3. Кардио-фацио-кутаный синдром (OMIM #115150) – обусловлен мутациями в генах *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *KRAS*. Проявляется выраженными кожными изменениями (сухость, ихтиозоподобные высыпания), тяжелой задержкой развития, ВПС. В представленном случае кожные проявления ограничены, а врождённые аномалии почек указывают на иную этиологию.

4. Синдром Легиуса (OMIM #611431) – результат мутаций в гене *SPRED1*, характеризуется пятнами цвета «кофе с молоком», липомами и отсутствием значимых сердечно-сосудистых пороков. В отличие от

Нунав-подобного синдрома, синдром Легиуса не сопровождается повышенным риском ЮММЛ.

5. Нейрофиброматоз 1 типа (ОМIM #162200) – ассоциирован с мутациями в гене *NF1* и проявляется множественными пятнами «кофе с молоком» и нейрофибромами. Хотя у части пациентов с нейрофиброматозом 1 типа возможны сердечно-сосудистые аномалии, сочетание кистозной дисплазии почек и мутации в гене *CBL* исключает данный диагноз в пользу Нунав-подобного синдрома.

6. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) как самостоятельная нозология – у новорождённых с мутацией в гене *CBL* ЮММЛ может быть как часть Нунав-подобного синдрома, так и изолированным заболеванием. В нашем случае наличие множественных врождённых пороков развития (МВР), фенотипических дисморфий и отсутствие явной пролиферативной картины в дебюте позволяют рассматривать ЮММЛ именно как потенциальное проявление синдрома, а не первичный диагноз.

Таким образом, решающим критерием верификации диагноза явилось молекулярно-генетическое исследование, подтвердившее гетерозиготный вариант в гене *CBL* (с.1111Т>С, р.Тyr371His), что позволило дифференцировать Нунав-подобный синдром с/без ЮММЛ от других RASопатий и миелопролиферативных заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фенотипическая вариабельность при *CBL*-синдроме значительна: у большинства пациентов отмечаются лицевые дисморфии, постнатальная задержка роста, кардиальные аномалии и кожные проявления. В данном наблюдении сочетались типичные стигмы дизэмбриогенеза (антимонголоидный разрез глаз, относительный экзофтальм, короткая шея, сосковий гипертелоризм) с не описанными ранее в литературе ВРР мочевыводящей системы (кистозная дисплазия почки, уринома). Эти находки расширяют спектр возможных фенотипических проявлений *CBL*-ассоциированных расстройств.

По данным многоцентровых исследований, фенотип пациентов с Нунав-подобным синдромом и мутациями в гене *CBL* часто перекрывается с другими RAS-патиями, что затрудняет клиническую диагностику. Представленный клинический случай иллюстрирует крайне раннюю манифестацию Нунав-подобного синдрома, ассоциированного с гетерозиготным вариантом в гене *CBL* (с.1111Т>С, р.Тyr371His) у глубоко недоношенного ребёнка. В нашем случае подозрение на синдромальную патологию возникло уже в первые дни жизни на основании сочетания множественных врождённых аномалий и дисморфических признаков. Проведение полноэкзомного секвенирования позволило не только верифицировать диагноз, но и обосновать необходимость специализированной маршрутизации пациента.

Мутации в гене *CBL* в литературе рассматриваются как фактор высокого риска развития ЮММЛ, дебютирующего в раннем детстве. В

нашем случае уже в неонатальном периоде был зафиксирован эпизод лейкопении, что, учитывая молекулярно подтвержденную мутацию в гене *CBL*, может расцениваться как потенциальный ранний маркер гематологического осложнения. Согласно современным рекомендациям, таким пациентам требуется длительное динамическое наблюдение гематолога с регулярным контролем показателей периферической крови и маркеров миелопролиферации.

НЕОНАТАЛЬНЫЕ И РАННИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ТАУНСА-БРОКСА

Синдром Таунса-Брокса (Q87.8, OMIM #107480) – наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, основными клиническими проявлениями которого являются атрезия ануса, аномалии кистей и ушных раковин, связанные с нарушением эмбрионального развития этих структур в результате мутаций в гене *SALL1*. Всего в мировой научной литературе описано около 200 случаев синдрома Таунса-Брокса, причем около половины мутаций в гене *SALL1* происходят *de novo*. Впервые синдром был описан в 1972 году.

На настоящий момент помимо основной триады клинических проявлений, включающей атрезия ануса, аномалии кистей и уха, у детей с синдромом Таунса-Брокса описаны ВПР почек, органов зрения, костей черепа, ВПС и нарушения слуха. Заподозрить диагноз позволяют данные характерной клинической картины и инструментальной диагностики. Молекулярно-генетическое исследование, направленное на поиск мутаций в гене *SALL1*, не всегда является обязательным. Спектр выявленных ВПР определяет тактику ведения каждого конкретного ребенка.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.

Мальчик В. от 1-й беременности, первых своевременных оперативных родов от матери 28 лет. Роды на 39 неделе гестации на фоне слабости родовой деятельности. Течение беременности осложнилось развитием выраженного токсикоза, повышением температуры до 37 °С, плацентарной недостаточностью, маловодием. По результатам УЗИ, проведенных в декретированные сроки, патологии плода не выявлялось. Масса тела 3040 г, длина 50 см, окружность головы 31 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 длина и масса тела соответствовали возрастной норме, окружность головы – очень низкая для гестационного возраста (менее 3 перцентилей). Состояние при рождении было оценено как тяжелое за счет синдрома угнетения ЦНС, респираторных нарушений (оценка по шкале Downes 2 балла). При обследовании определялись МВПР: атрезия ануса свищевая форма, полидактилия обеих кистей (раздвоенный большой палец) (рис. 3), микротия ушных раковин, преаурикулярный привесок (рис. 4), гипоспадия

головки полового члена, левосторонний крипторхизм. Ребенок был переведен в ОРИТН с целью дальнейшего наблюдения и обследования.



Рисунок 3 – Полидактилия (раздвоенный большой палец) у ребенка В. с синдромом Таунса-Брокса



Рисунок 4 – Микротия, преаурикулярный отросток у ребенка В. с синдромом Таунса-Брокса

Фотографии приведены и опубликованы с разрешения законного представителя

По данным ЭхоКГ сохранялось функционирование фетальных коммуникаций, определялись дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) размерами 2 и 3 мм. При УЗИ почек диагностировано уменьшение линейных размеров обеих почек с диффузными изменениями в паренхиме: размер правой почки 32x13x15 мм, левой почки 30x12x15мм. При нейровизуализации было выявлено повышение эхогенности вещества головного мозга, кистозное включение в проекции каудоталамической борозды справа. Маркеры воспалительного ответа были отрицательными.

Наличие атрезии ануса обусловило проведение отдельной колостомии уже на 2-е сутки жизни. Дальнейшее прогрессирующее нарастание азотемии (креатинин-214 мкмоль/л) аргументировало консультацию ребенка специалистами центра неонатальной нефрологии и перитонеального диализа, показаний для заместительной почечной терапии не было.

Аудиологический скрининг выявил нарушение регистрации отоакустической эмиссии с обеих сторон, была рекомендована консультация сурдолога.

Наличие МВПР потребовало консультации генетика. По совокупности клинической картины с данными проведенных исследований был заподозрен синдром Таунса-Брокса, подтвержденный далее результатами полноэкзомного секвенирования, выявившего гетерозиготный вариант в гене *SALL1*, что подтверждало клинически подозреваемый диагноз. До 1 месяца ребенок находился на втором этапе выхаживания, после чего был выписан под наблюдение мультидисциплинарной команды.

При дальнейшем наблюдении в сурдологическом центре была выявлена двусторонняя нейросенсорная тугоухость, рекомендована кохлеарная имплантация. В 4 месяца мальчик был госпитализирован для обследования по поводу гипоплазии почек. При поступлении уровень креатинина 90,6 мкмоль/л, мочевины 9,86 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации составила 30 мл/мин/1,73м². Размеры почек в динамике с незначительным увеличением: правая 37x18 мм, левая 38x19 мм. Заместительная почечная терапия не требовалась. При исследовании гормонального статуса определялись повышенный тиреотропный гормон (ТТГ) 100 МЕ/мл и сниженный свободный тироксин (0,33 нг/дл). Ребенку был выставлен гипотиреоз и назначена заместительная терапия L-тироксинам 10 мгк/кг/сут. Спустя неделю мальчик был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, нефролога и эндокринолога.

В 8 месяцев наблюдалась повторная госпитализация для проведения хирургического лечения по пластике ануса. Оперативное вмешательство прошло без осложнений, при выписке даны рекомендации о проведении бужирования неоануса.

В возрасте 9 месяцев состояние ребенка оценивалось как стабильное, масса тела составляла 9,0 кг. Физическое развитие соответствовало возрасту, отмечалось незначительное отставание в нервно-психическом развитии. Ребенку запланировано проведение кохлеарной имплантации на фоне нейросенсорной тугоухости и завершение хирургического многоэтапного вмешательства по поводу атрезии ануса. При прогрессировании азотемии у ребенка с двухсторонней гипоплазией почек возможен старт заместительной почечной терапии с последующей трансплантацией почек.

ДИАГНОЗ

Синдром Таунса-Брокса.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Важным в процессе диагностики является исключение иных синдромальных патологий, проявляющихся МВПР, особенно аномалиями конечностей и органов слуха, аноректальными пороками.

Схожие клинические проявления с синдромом Таунса-Брокса могут иметь: синдром STAR (OMIM #300707) – Syndactyly, Telecanthus, and

Anogenital and Renal malformations; синдром Гольденхара (Goldenhar syndrome, OMIM #164210); а также ассоциация VACTERL (OMIM #192350, МКБ-10: Q87.2) – Vertebral, Anorectal, Cardiac, Tracheo-Esophageal, Renal, Limb. Аномалии позвоночника и трахеопищеводный свищ на сегодняшний день не наблюдались ни в одном из случаев СТБ, что также является важным диагностическим признаком.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ историй болезни 165 пациентов выявил наиболее частые фенотипические признаки, позволившие выделить большие клинические критерии для данного заболевания: атрезия ануса/анальный стеноз – 70%, дисплазия ушей – 87%, аномалии развития большого пальца – 76%, тугоухость – 62%. Задержка развития у таких детей наблюдалась в 12% случаев.

При отсутствии возможности проведения генетического исследования для постановки диагноза достаточно наличия у пациента двух больших клинических критериев (табл. 1).

У наблюдаемого нами пациента обнаружены как большие критерии (атрезия ануса свищевой формы, раздвоенный большой палец кисти, микроотия, преаурикулярный привесок, двусторонняя нейросенсорная тугоухость), так и малые (двусторонняя гипоплазия почек, хроническая болезнь почки, скорость клубочковой фильтрации 30 мл/мин/1,73м², односторонний крипторхизм, гипоспадия головки полового члена, два ДМЖП 2 и 3 мм, гипотиреоз, незначительная задержка нервно-психического развития).

Таблица 1. Клинические критерии синдрома Таунса-Брокса, описанные в литературе и у ребенка В.

Клинические критерии, описанные в литературе	Клинические проявления у мальчика В.
Большие клинические критерии	
Пороки аноректальной области (атрезия/дистофия, свищи и др.)	+
Аномалии конечностей (полидактилия, раздвоенный большой палец, отсутствие костей запястья и др.)	+

Продолжение таблицы 1

Аномалии уха (микротия, потеря слуха и др.)	+
Малые клинические критерии	
Пороки мочевыделительной системы (гипоплазия/дисплазия/агенезия почек, клапан задней уретры и др.)	+
Пороки половой системы (крипторхизм, гипоспадия, аплазия влагалища и др.)	+
Аномалии органов зрения (атрофия зрительного нерва, катаракта, микрофтальмия и др.)	-
Пороки сердечно-сосудистой системы (септальные пороки, атрезия клапана легочной артерии, общий артериальный ствол, тетрада Фалло)	+
Пороки опорно-двигательной системы (вальгусные/варусные деформации стоп, краниосиностоз)	-
Иные проявления: задержка развития, паралич черепно-мозговых нервов, гипотиреоз	+

Представленный нами широкий спектр возможных ВПР при синдроме Таунса-Брокса показывает необходимость участия в ведении таких детей мультидисциплинарной команды, комплексного подхода к диагностике и лечению данного состояния. Особенностью данного синдрома выступает возможность постановки диагноза только на основании характерной клинической картины, включающей большие фенотипические критерии. Наличие дополнительных ВПР органов зрения, мочеполовой, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем значимо влияет на прогноз выживаемости.

СИНДРОМ ЖУБЕР

Синдром Жубер (МКБ-10: Q04.3) – редкая наследственная патология из группы первичных цилиопатий, встречающаяся у 1:55 000-200 000 живорожденных детей и характеризующаяся значительным клиническим и генетическим полиморфизмом. Заболевание ассоциировано с пороками развития ЦНС, главным образом с гипоплазией или аплазией червя мозжечка и специфической мальформацией ствола головного мозга, визуализируемой при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в виде патогномоничного «симптома коренного зуба».

В основе синдрома Жубер лежит дисфункция первичных цилий – специализированных сенсорных органелл, участвующих в межклеточной сигнализации и регуляции клеточных процессов. Нарушение их функций

приводит к полиорганной дисфункции, затрагивая нейроны, фоторецепторы сетчатки, эпителий почечных канальцев, желчные протоки и другие ткани.

Клиническая картина синдрома Жубер варьируется в зависимости от возраста и степени выраженности генетического дефекта: в неонатальном периоде доминируют мышечная гипотония, нерегулярность дыхания с эпизодами апноэ/тахипноэ и глазодвигательная апраксия; в последующем – атаксия, задержка моторного, речевого и когнитивного развития. Наряду с неврологическими проявлениями часто выявляются офтальмологические (нистагм, апраксия взгляда, дистрофия сетчатки) и висцеральные поражения – нефронофтиз и другие кистозные изменения почек, а также признаки фиброза печени.

На сегодняшний день описано более 40 генов, мутации в которых ассоциированы с развитием синдрома Жубер. Несмотря на существенный прогресс в молекулярной диагностике, патогенез заболевания остается предметом активных исследований. Отсутствие этиотропного лечения обуславливает необходимость раннего выявления и междисциплинарного ведения пациентов, направленного на профилактику жизнеугрожающих осложнений и улучшение качества жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1.

Мальчик от матери с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, от 6-й беременности, 4-х родов на 36-й неделе гестации. При рождении масса тела составляла 3280 г, длина тела – 50 см, оценка по шкале Апгар – 5/7 баллов. Состояние расценивалось как тяжёлое, обусловленное дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, потребовавших реанимационных мероприятий в родильном зале.

При осмотре отмечался лицевой дизморфизм: высокий лоб, орбитальный гипертелоризм, готическое нёбо, а также гепатомегалия, значительное увеличение живота за счет пальпируемого образования. УЗИ почек выявило двусторонний поликистоз почек с резко увеличенными размерами и множественными мелкими кистами, что в дальнейшем было подтверждено при проведении компьютерной томографии (КТ) (рис. 5). В динамике отмечалось нарастание азотемии, гипернатриемии и гиперосмолярности крови. Лабораторно были выявлены признаки синдрома цитолиза и холестаза, гипопропротеинемия, гипокоагуляция. В ходе проведения УЗИ и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии были диагностированы кистовидное расширение холедоха, дисплазия внутрипечёночных и пузырного протоков, подкапсулярная киста печени. Гистологически был подтверждён врождённый фиброз печени с картиной мелкоузлового цирроза.

В неврологическом статусе отмечались мышечная дистония, патологическая глазодвигательная симптоматика (плавающие движения глаз, ротаторный нистагм, сходящееся косоглазие). На МРТ головного мозга выявлена агенезия червя мозжечка с симптомом «коренного зуба»

(рис. 6). По результатам полноэкзомного секвенирования были обнаружены мутации в гене *TMEM67*, ассоциированная с синдромом Жубер, и в гене *PKD1*, которая является самой распространенной мутацией при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. В течение первого года жизни сохранялись вторичная артериальная гипертензия, стабилизированная двухкомпонентной антигипертензивной терапией, и признаки хронической болезни почек без прогрессирования. Учитывая сочетанное поражение печени и почек (врожденный фиброз, ВПР желчевыводящих путей, поликистоз), ребенку показана комбинированная трансплантация печени и почки. В настоящий момент ребенок находится под наблюдением мультидисциплинарной команды специалистов.

ДИАГНОЗ

Синдром Жубер. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, мутации в гене *TMEM67* и в гене *PKD1*. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2.

Девочка от 1-х срочных оперативных родов на 38-й неделе гестации. В 3-м триместре беременности в ходе скринингового обследования были выявлены МВПР: поликистоз почек, мышечный ДМЖП, гипоплазия легких, а также синдром задержки роста плода, кардиомегалия, ангидрамнион. Масса тела составляла 2700 г, длина – 47 см, оценка по шкале составляла Апгар 4/6 баллов.

Состояние девочки оценивалось как крайне тяжелое, обусловленное течением полиорганной недостаточности у ребенка с множественными пороками. У девочки наблюдалась релизация внутриутробной пневмонии на фоне гипоплазии лёгких, длительно сохранялась нерегулярность дыхания, требующая продолжительной ИВЛ. ЭхоКГ выявила мышечный ДМЖП, ООС, расширение камер сердца, признаки легочной гипертензии и гипертрофию желудочков. ВПС сопровождалась сердечной недостаточностью с нестабильной гемодинамикой, требовавшей кардиотонической поддержки в первые дни жизни.

При осмотре отмечалась пяточно-вальгусная косолапость и увеличение окружности живота. С первых суток жизни фиксировалась анурия. На 4-й день из-за прогрессирующего отёчного синдрома и отсутствия мочеиспускания была начата заместительная почечная терапия – перитонеальный диализ. Благодаря заместительной почечной терапии состояние ребёнка стало стабилизироваться, однако уровень креатинина оставался высоким. По данным УЗИ почек отмечались прогрессирующий поликистоз и увеличение объёма почек.

По результатам полноэкзомного секвенирования (мутация в гене *AH11*). По результатам генетического тестирования мутации в генах *RKND1*, *PKD1* и *PKD2*, ассоциированных с развитием аутосомно-рецессивной и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, соответственно, отсутствовали. Был подтвержден синдром Жубер. В

связи со стремительным увеличением почек по данным УЗИ почек и КТ органов брюшной полости (рис. 7), а также развитием масс-эффекта на соседние органы была проведена двусторонняя нефроуретерэктомия на 20-й день жизни. После операции состояние ребёнка оставалось тяжёлым из-за полиорганной недостаточности и инфекционного токсикоза. Несмотря на лечение, состояние продолжало ухудшаться – нарастал отёчный синдром, увеличивалась азотемия, развивался смешанный ацидоз, дыхательная недостаточность и вторичная лёгочная гипертензия с выраженными гемодинамическими нарушениями.

Повторяющиеся приступы апноэ и брадикардии привели к остановке сердца, ребёнок умер в возрасте 1 месяца 4 дней, через 14 дней после операции.

ДИАГНОЗ

Синдром Жубер, мутация в гене *АНП1*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Хотя первыми клиническими проявлениями синдрома Жубер являются мышечная гипотония и нерегулярное дыхание с эпизодическими приступами тахипноэ и/или апноэ у новорожденных в крайне тяжелом состоянии, требующем проведения искусственной вентиляции легких, а часто и седации с целью синхронизации аппаратного дыхания, очень сложно оценить неврологическую симптоматику. В таких случаях в дифференциально-диагностическом поиске особую роль играют иные проявления синдрома Жубер. При этом учитывают также генотипическую детерминированность разных фенотипических вариантов синдрома. Мутации в генах (*ТМЕМ67*, *СС2D2А*, *СЕР290*) ассоциированы с врожденным фиброзом печени, как результат дисфункции ресничек на поверхности холангиоцитов. А мутация в гене *АНП1* ассоциирована с поликистозом почек.

Синдром Жубер и поликистозная болезнь почек представляют собой различные генетические заболевания, которые могут иметь частично пересекающиеся клинические проявления, однако отличаются по патогенезу, наследованию и основным симптомам, что является ключевым для их дифференциальной диагностики.

Поликистозная болезнь почек представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся формированием множественных кист в паренхиме почек и прогрессирующим нарушением их функции. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек является наиболее распространённой формой, проявляющейся обычно в зрелом возрасте с симптомами артериальной гипертензии, гематурии, почечной недостаточности и внепочечными кистозными образованиями. Она связана с мутациями в генах *PKD1* и *PKD2*. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, напротив, характеризуется более ранней манифестацией в неонатальном или раннем детском возрасте, с выраженными кистозными изменениями почек и фиброзом печени,

обусловлена мутациями в гене *PKHD1* и сопровождается тяжёлой почечной и печёночной недостаточностью.

Важнейшими отличиями между синдромом Жубера и поликистозной болезнью почек являются характер неврологических симптомов и патогномоничных МРТ-признаков при синдроме Жубера, отсутствующих при поликистозной болезни почек, а также различия в возрасте начала и наследственном типе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие поражений почек (поликистоз), печени (врождённый фиброз и пороки желчевыводящих путей) и центральной нервной системы (агенезия червя мозжечка, глагодвигательные нарушения, атаксия) подтверждает мультисистемный характер цилиопатий и создаёт диагностические сложности, особенно в неонатальном периоде, когда клиническая картина может имитировать внутриутробные инфекции или изолированные ВПР. Анализ семейного анамнеза и использование современных методов молекулярной диагностики играют ключевую роль в установлении точного диагноза при мультисистемных генетических патологиях.

Диагностика синдрома Жубер основывается на выявлении патогномоничного симптома «коренного зуба» по данным МРТ головного мозга и подтверждении мутаций в ключевых генах. Однако у детей нередки случаи сочетания нескольких генетических патологий, что значительно усложняет дифференциальную диагностику. Фенотипическая схожесть почечных изменений при синдроме Жубер с другими кистозными дисплазиями, а также возможность одновременного наличия различных генетических нарушений требуют проведения тщательного дифференциального анализа и раннего молекулярно-генетического исследования.

Особое внимание следует уделять комплексному подходу при редких сочетаниях синдрома Жубер и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, который включает раннюю генетическую диагностику, регулярное наблюдение нефролога, гепатолога и невролога, а также подготовку к возможной комбинированной трансплантации печени и почек.

Фотографии приведены и опубликованы с разрешения законного представителя.

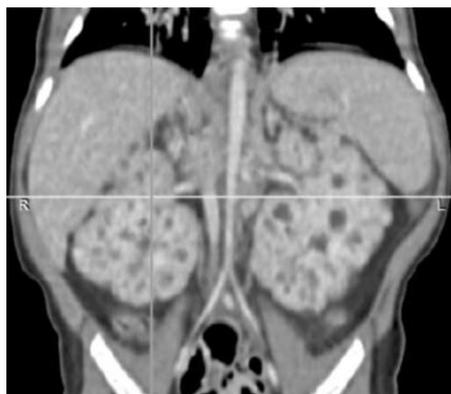


Рисунок 5 – Компьютерная томография органов брюшной полости пациента 1 в 1,5 месяца: резко увеличенные почки с множественными кистами в паренхиме (правая почка 78×40×44 мм, левая почка 76×42×45 мм).

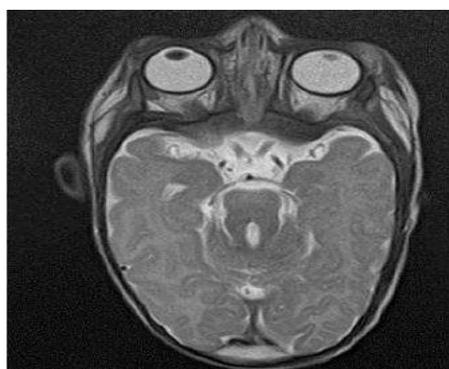


Рисунок 6 – Магнитно-резонансная томография головы пациента 1: агенезия червя мозжечка с характерным симптомом «коренного зуба»



Рисунок 7 – Компьютерная томография органов брюшной полости пациента 2 на 19-е сутки жизни: правая почка 102×58×52 мм, левая почка 100×65×50 мм

СИНДРОМ КАЗАБАХА–МЕРИТТ

Синдром Казабаха–Меритт (МКБ-10: D18.0) – редкое жизнеугрожающее гемостазиологическое состояние, возникающее у младенцев и детей раннего возраста на фоне сосудистых опухолей, чаще всего капошиподобной гемангиоэндотелиомы или «пучковой» ангиомы. Впервые описанный в 1940 году, синдром характеризуется триадой: тромбоцитопенией, коагулопатией потребления и быстро увеличивающейся сосудистой опухолью. Частота встречаемости достоверно не установлена.

В отличие от классических инфантильных гемангиом, опухоли, вызывающие синдром Казабаха–Меритт, имеют агрессивное течение, склонны к инфильтрации тканей и часто локализируются в области туловища, конечностей или шеи. Патогенез синдрома Казабаха–Меритт связан с активным потреблением тромбоцитов и факторов свертывания в опухоли, что приводит к выраженной тромбоцитопении, гипофибриногенемии и повышенному риску кровотечений. Клиническое течение может быть стремительным и требовать немедленного вмешательства.

Диагностика включает клиническую оценку, лабораторные маркёры гемостаза и визуализационные методы. В связи с тяжестью состояния и отсутствием единого стандарта лечения ведение пациентов с синдромом Казабаха–Меритт требует наблюдения педиатра, гематолога, хирурга, а в ряде случаев и онколога. Современные терапевтические стратегии включают применение глюкокортикоидов (ГКС), винкристина, сиролимуса и плазмотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Л. родилась от 1-й беременности, 1-х родов от матери с отягощенным акушерским, соматическим и инфекционным анамнезом. Во II триместре у матери был выявлен высокий титр IgG к *Toxoplasma gondii* при сомнительном IgM, по поводу чего проводилась терапия спирамицином. Беременность осложнилась угрозой прерывания, анемией и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), проводилась антенатальная профилактика РДС.

Роды срочные, масса ребёнка при рождении – 4000 г, длина тела – 56 см, оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. При первичном осмотре были выявлены множественные ярко-гиперемированные пятна на коже и слизистой рта, а также кавернозная гемангиома в области правого бедра (рис. 8). Патологий внутренних органов выявлено не было. При лабораторном обследовании выявлены анемия (Hb 168 г/л) и тромбоцитопения ($138 \times 10^9/\text{л}$).

На 14-м часу постнатального развития наблюдалось ухудшение состояния: тахипноэ, тахикардия, гипертермия, снижение сатурации, дыхательные нарушения, синдром угнетения, субиктеричность кожи. При физикальном осмотре отмечались систолический шум, гепатоспленомегалия, пастозность ног при сохраненном диурезе. Была

заподозрена внутриутробная инфекция. Повторные анализы показали нарастание тромбоцитопении (до $136 \times 10^9/\text{л}$), анемию (Hb — 161 г/л), ацидоз (рН 7,36, ВЕ -3,9), гипонатриемию (Na^+ 129 ммоль/л), гипокальцемию (Ca^{2+} 1,22 ммоль/л), выраженную гипербилирубинемию за счет непрямой фракции (142,3 мкмоль/л). Гемолитическая болезнь была исключена. Был осуществлен старт оксигенотерапии и фототерапии (снижение билирубина до 120 мкмоль/л). По результатам комплексного УЗИ определялись признаки морфофункциональной незрелости ЦНС, гепатоспленомегалия, ВПС (ДМЖП 4 мм, ООС 4,8 мм, открытый артериальный проток (ОАП) 1,4 мм). Ребенок был переведен в ОРИТН родильного дома, где проводились инфузионная и антибактериальная терапия. Учитывая кожные проявления, ВПС и тромбоцитопению, ребёнок для определения дальнейшей тактики и лечения был переведён в многопрофильный детский стационар.

На втором этапе лечения в ОРИТН особое внимание привлекали множественные плоские гемангиомы на коже и слизистой рта. Состояние осложнялось нарастанием дыхательной недостаточности, гепатоспленомегалией (печень +4 см, селезёнка +2 см), анемией (Hb 136 г/л), тромбоцитопенией ($121 \times 10^9/\text{л}$), гипербилирубинемией (общий билирубин 269,5 мкмоль/л, преобладание непрямой фракции), умеренным повышением трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) 82, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 63 ед/л). Были исключены инфекции герпес-группы и токсоплазмоз. С 3-х суток – признаки пневмонии, кардиопатии (кардиоторакальный индекс 0,62), гиперплазии тимуса. На ЭхоКГ: ДМЖП (4,3 мм), ДМПП (ООС 5,0 мм), ОАП (1,4 мм), недостаточность клапанов, ускорение кровотока в легочной артерии. УЗИ: гепатомегалия, гемангиоматоз печени, спленомегалия, тимомегалия III ст.

На фоне ухудшения состояния начата Constant positive airway pressure (CPAP)-терапия, проведена смена антибактериальной терапии, питание частично парентеральное. На 3-и сутки ребенку потребовалась ИВЛ, появилась энтеральная непереносимость, усилился отёчный синдром, свободная жидкость в брюшной полости, нарастала гипотония, церебральная депрессия, анемия (Hb 112 г/л), тромбоцитопения ($98 \times 10^9/\text{л}$), признаки гипокоагуляции в коагулограмме.

С 8-х суток жизни отмечено прогрессивное ухудшение состояния: угнетение сознания до комы I–III степени, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, признаки полиорганной дисфункции. Микробиологические посевы – отрицательные. Повторное рентгенологическое обследование выявило двустороннюю пневмонию, тимомегалию, возможный асцит. Консультация хирурга указала на вероятный НЭК (стадия 1а) и формирование анасарки. Сохранялись субконъюнктивальные кровоизлияния. Отмечалось развитие выраженного геморрагического синдрома (носовое, ЖКТ-кровотечения, кровоточивость инъекций), потребовавшего трансфузий плазмы и эритроцитов. Проводилась интенсивная кардиотоническая и респираторная поддержка.

Несмотря на терапию, нарастали признаки полиорганной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)-синдрома, анемии. На 9-е сутки жизни зафиксирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия оказались безрезультатными. Комбинация тяжёлой врождённой патологии и синдрома Казабаха–Мерритт привела к летальному исходу.

ДИАГНОЗ

Синдром Казабаха-Мерритт: гемангиоматоз кожи, печени, трехстворчатого клапана, поджелудочной железы; тромбоцитопения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз синдрома Казабаха–Мерритт в неонатальном периоде проводится с рядом заболеваний и состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией, коагулопатией и/или сосудистыми образованиями. Важными дифференциально-диагностическими признаками являются:

1. Классическая инфантильная гемангиома – доброкачественное сосудистое образование с активным ростом в первые месяцы жизни, однако не сопровождающаяся выраженной тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, в отличие от синдрома Казабаха-Мерритт.
2. Неонатальный сепсис с ДВС-синдромом – может проявляться тромбоцитопенией и нарушениями гемостаза, но отсутствует сосудистое образование; сопровождается выраженной инфекционной симптоматикой.
3. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения – иммунный конфликт между тромбоцитарными антигенами матери и плода; типична выраженная тромбоцитопения с риском кровоизлияний, но без сосудистых опухолей.
4. Врожденный лейкоз – редко встречается в неонатальном периоде; возможна тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, кожные лейкемиды, но отсутствует типичное для синдрома Казабаха–Мерритт сосудистое образование.
5. Гигантская врождённая гемангиома (RICH/NICH) – может вызывать гемодинамические нарушения, но редко связана с выраженной тромбоцитопенией и коагулопатией, характерной для синдрома Казабаха–Мерритт.
6. Капошиподобная гемангиоэндотелиома без синдрома Казабаха–Мерритт – может существовать без коагулопатии потребления; требуется клиничко-лабораторное подтверждение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Казабаха–Мерритт является актуальной проблемой, отличающейся высокой клинической вариабельностью. Это связано с различной локализацией капошиформной гемангиоэндотелиомы или так называемой «пучковой» гемангиомы, а также зависимостью клинических проявлений от поражённого органа. Опухоль может затрагивать внутренние органы, вовлекая в патологический процесс сердечные

клапаны, печень и поджелудочную железу. Характерной особенностью гемангиом при синдроме Казабаха–Мерритт является их склонность к инвазивному росту, что приводит к вовлечению соседних тканей. Геморрагические нарушения ассоциированы с изменениями в сосудистых стенках, приводящих к агрегации тромбоцитов, их избыточному потреблению и дефициту. Наличие типичной гемангиомы в сочетании с тромбоцитопенией требует исключения синдрома Казабаха–Мерритт.

Для снижения уровня смертности и инвалидизации, связанных с синдромом Казабаха–Мерритт, необходимо внедрение новых эффективных лекарственных средств, а также разработка оптимальных схем терапии, адаптированных к лечению новорождённых детей. Перспективными направлениями остаются совершенствование методов антенатальной диагностики и развитие таргетной терапии, направленной на персонализированное лечение заболевания.

Фото представлено с разрешения законных представителей



Рисунок 8 – Гемангиома на внутренней поверхности правого бедра у ребенка с синдромом Казабаха–Мерритт

СИНДРОМ КОЛЬЦЕВОЙ ХРОМОСОМЫ 13

Синдром кольцевой хромосомы 13 (Q93.2) – заболевание, связанное с аномалией в структуре хромосомы 13. Частота встречаемости 1:58000 живорожденных. Низкая частота встречаемости может быть связана с недостаточной диагностикой данного синдрома ввиду низкой осведомленности специалистов. Кольцевая хромосома связана с делецией короткого и длинного плеча, в результате которой концы хромосомы «слипаются», формируя кольцо. При этом клинические проявления зависят от места делеции, ее протяженности, стабильности данной хромосомы и долей мозаицизма в организме. Для заболевания характерна высокая вариабельность клинических проявлений, наиболее часто встречается задержка роста и развития, умственная отсталость, микроцефалия, а также лицевой дизморфизм.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка Б. от матери 44 лет, от 4-й беременности, 2-х преждевременных родов на 36-й неделе гестации. 1-я беременность закончилась рождением здоровой доношенной девочки, а последующие самопроизвольным прерыванием на ранних сроках гестации (6–8 недель).

Во время беременности мать регулярно не наблюдалась, от проведения ультразвуковых скринингов отказалась. На 35-й неделе в связи с высевом в моче *S. aureus* проводилась антибактериальная терапия и местное лечение кольпита.

Оперативные роды на 36-й неделе в связи с преждевременным излитием околоплодных вод и признаками острой гипоксии плода. Масса тела при рождении 1720 г, длина тела 45 см, по шкале Апгар 6/7 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 масса тела менее 3 перцентилей, длина тела в 10-м перцентиле. Особого внимания заслуживали лицевой дисморфизм и малая окружность головы 28 см (менее 3 перцентилей).

Состояние ребенка оценивалось как тяжелое, обусловленное дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. По данным НСГ выявлены эхографические признаки гипоксического изменения вещества головного мозга и вентрикуломегалии. На 5-е сутки жизни ребенок был переведен в ОПН многопрофильного детского стационара с целью проведения дальнейших диагностических и лечебных мероприятий.

При поступлении на второй этап выхаживания тяжесть состояния ребенка была обусловлена признаками инфекционного токсикоза, течением неонатальной желтухи, синдромом угнетения ЦНС. При общем осмотре особое внимание на себя обращали множественные стигмы дизэмбриогенеза: широкая переносица, высокое воронкообразное небо, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные уши, поперечные борозды на ладонях с обеих сторон, арахнодактилия, сандалевидная щель на стопе, короткая шея, микроцефалия. Швы черепа сомкнуты, большой родничок точечный. В области сагиттального шва, в проекции малого родничка пальпировалось мягкотканное образование размером до 0,5 см, безболезненное, с дефектом роста волос. При аускультации сердца отмечалось нарушение ритма: брадиаритмия во сне, выслушивался систолический шум.

По данным ЭхоКГ определялся мышечный ДМЖП (3,7 мм, со сбросом крови слева направо, средний градиент давления между левым и правым желудочками составлял 50 мм рт. ст.), ООС (2,3 мм со сбросом крови слева направо), ОАП (1 мм). По данным МРТ головного мозга выявлены признаки перивентрикулярной лейкопатии, кольпоцефалии (аномальное расширение затылочных рогов мозга). Нельзя было исключить венозный тромбоз и наличие интерпариетальной грыжи.

Методом ПЦР нуклеиновых кислот вирусов, приводящих к ЗВУР и микроцефалии, обнаружено не было. Результаты расширенного неонатального скрининга отрицательные. Сочетание у девочки ВПС, ЗВУР, микроцефалии, множественных стигм дизэмбриогенеза вызвало подозрение на наличие генетической патологии. Ребенок был

консультирован генетиком, выполнено кариотипирование (культура лимфоцитов периферической крови): 46,XX, r(13)(p13q34) кариотип женский аномальный несбалансированный – кольцевая хромосома 13.

Спустя 17 дней стационарного лечения девочка была выписана в стабильном состоянии с рекомендациями о динамическом наблюдении специалистами.

При осмотре в динамике сохранялось отставание в физическом развитии, окружность головы в скорректированном возрасте 6 месяцев – 39 см. Нервно-психическое развитие по шкале Bayley III оценивалось ниже среднего во всех сферах.

ДИАГНОЗ

Синдром кольцевой хромосомы 13. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ представлен в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика фенотипов синдрома кольцевой хромосомы 13 и других патологий

Фенотип (клинические проявления)	Синдром кольцевой хромосомы 13	Синдром Патау (трисомия хромосомы 13)	Синдром Меккел-Я-Грубера 1	Синдром Смита-Лемли-Опитца	Синдром Сениора-Локена 1	Внутриутробные инфекции	Краниосинозисы
Микроцефалия	+	+	+	+	-	+	+
Аномалии лица	+	+	+	+	-	-	+
Отставание в нервно-психическом развитии	+	+	-	+	-	+	-
Аномалии конечностей	+	+	+	+	-	-	+
Пороки развития половых органов	+	+	+	+	-	-	-
Пигментации кожи	-	+	-	-	-	+	-
Пороки развития ЦНС	+	+	+	+	+	+	+
Аномалии органов зрения	+	+	+	-	+	+	+

Продолжение таблицы 2

Аномалии органов слуха	+	+	-	-	-	+	+
------------------------	---	---	---	---	---	---	---

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром кольцевой хромосомы 13 характеризуется широким спектром проявлений, что затрудняет своевременную диагностику и проведение кариотипирования. У детей с синдромом кольцевой хромосомы 13 диагностируется умственная отсталость, задержка роста и развития, микроцефалия, гипертелоризм, эпикантус, пороки развития конечностей, перепончатая шея, а также нарушения развития слуха и зрения, дисплазия наружных половых органов. Помимо этого, могут встречаться ВПР почек, сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Синдром кольцевой хромосомы 13 может быть заподозрен в 1 триместре беременности при проведении антенатальной диагностики, которая позволяет выявить анэнцефалию, голопрозэнцефалию, микроцефалию и задержку роста плода. Одним из методов пренатальной диагностики является амниоцентез, взятый материал отправляется на анализ хромосомного материала плода, который может выявить наличие кольцевой хромосомы 13.

Для постнатального подтверждения диагноза синдрома кольцевой хромосомы 13 обычно достаточно проведения кариотипирования с определением формы, размера, количества и структуры хромосом. На основании выявленных ВПР (микроцефалия, мышечный ДМЖП) у описанного ребенка, а также лицевых стигм дизэмбриогенеза была заподозрена генетическая патология и проведено кариотипирование в возрасте менее одного месяца жизни: была обнаружена кольцевая хромосома 13 в культуре лимфоцитов.

Выявление заболевания на ранних сроках имеет ключевое значение для своевременной организации лечебных мероприятий. На данный момент не существует специфической таргетной терапии для синдрома кольцевой хромосомы 13. Обычно назначается симптоматическое лечение. Прогноз при заболевании является неопределенным ввиду малого количества литературных данных, и в каждом отдельном случае определяется индивидуально в зависимости от имеющихся отклонений. У описанной девочки по причине выраженного поражения структур головного мозга прогноз для нервно-психического развития ребенка является спорным.

СИНДРОМ СХЬЮРС-ХОЙМАКРЕСА

Синдром Схьюрс-Хоймакреса (Schuurs-Hoeijmakers syndrome, SHMS, OMIM #615009) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией в гене *PACSL1*, характерными чертами лица и нарушениями нервно-психического развития. Белок PACS1 относится к

семейству мембранных регуляторов и участвует в поддержании клеточного гомеостаза. Мутации в этом гене вызывают нарушения миграции нервных клеток, что приводит к морфологическим изменениям тканей черепа и лица, формируя типичный фенотип пациентов. Лицевые дисморфизмы включают гипертелоризм, скошенные вниз глазные щели, луковицеобразный нос, низко посаженные уши, широкий рот с опущенными уголками и тонкую верхнюю губу.

Клинически синдром проявляется неврологическими нарушениями, такими как умственная отсталость различной степени выраженности и мышечная гипотония. Помимо этого, часто синдром сопровождается ВПС с септальными дефектами и аномалиями зрительного анализатора, такими, как колобома радужной оболочки, близорукость, косоглазие и нистагм.

За период с 2012 по 2025 год было клинически заподозрено около 150 случаев синдрома Схьюрс-Хоймакреса, однако молекулярно-генетическое подтверждение получили лишь 65 пациентов. В большинстве случаев определялись мутации *de novo*. По данным литературы, заболеваемость выше среди мужчин. Возраст подтвержденного диагноза варьируется от 2 до 21 года. В отечественной литературе зарегистрирован один случай девочки 11 лет с фокальной эпилепсией с раннего детства и выявленной мутацией *PACSI*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик К. от матери 33 лет от 2-й беременности, 2-х родов (1-я беременность закончилась рождением здорового доношенного мальчика). Ребенок родился на сроке гестации 35 недель с массой тела при рождении 2905 грамм, длиной тела – 48 см, окружностью головы – 32 см, окружностью груди – 30 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели соответствовали средним значениям. Состояние ребенка оценивалось как среднетяжелое, связанное с респираторными расстройствами и синдромом угнетения, присутствовали признаки мышечной гипотонии. Нарастание признаков дыхательной недостаточности потребовало проведения респираторной поддержки методом СРАР. В родильном доме были обнаружены гипокальциемия (ионизированный кальций 0,68 ммоль/л) и гипогликемия (глюкоза 2,3 ммоль/л). Энтеральное питание было начато с 1-х суток жизни грудным молоком с постепенным расширением энтеральной нагрузки. Помимо респираторной поддержки в роддоме проводилась инфузионная, эмпирическая антибактериальная терапия.

В отделении второго этапа выхаживания состояние оставалось среднетяжелым за счет дыхательных нарушений и синдрома угнетения. Обращали на себя внимание мышечная гипотония, стигмы дизэмбриогенеза: брахицефалия, выступающая переносица, тонкая верхняя губа, дипластичные ушные раковины с загнутым завитком, короткая шея, клинодактилия мизинца, узкие ладони и стопы. Отсутствие воспалительной активности по результатам лабораторной диагностики,

также отрицательные результаты микробиологических посевов аргументировали отмену антибактериальной терапии. Наблюдались повторные метаболические нарушения: Ca^{2+} - 0,54 ммоль/л, глюкоза – 3 ммоль/л, требующие коррекции инфузионными растворами. По данным НСГ были выявлены признаки морфофункциональной незрелости, кисты сосудистого сплетения слева. На ЭхоКГ обнаружен ДМЖП (мышечный, 2,8 мм), в средней части ДМПП описана аневризма размером 9*4 мм, с лево-правым шунтом размером 2 мм. По данным офтальмологического осмотра выявлена двусторонняя частичная колобома и врожденная катаракта слева. На повторной НСГ, проведенной на 12-е сутки жизни, описывались субэпендимальные псевдокисты с обеих сторон и снижение скорости кровотока в сосудах головного мозга. Ввиду отсутствия нарушений гемодинамики на фоне имеющихся ВПС дополнительной медикаментозной терапии не требовалось, ребенку рекомендовано наблюдение специалиста.

Результаты расширенного неонатального скрининга были отрицательные. Наличие МВПР, мышечной гипотонии и лицевых дисморфических черт потребовало консультации генетика, была заподозрена синдромальная патология и взят материал для молекулярно-генетического исследования. На 22-е сутки жизни ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра, невролога, офтальмолога.

При катамнестическом осмотре в возрасте 2-х месяцев 25 дней жизни антропометрические показатели были следующими: масса тела 6 кг, длина 59 см, окружность головы 39 см, окружность груди 39 см, что соответствовало возрастным нормам. Отмечалось сохранение мышечной гипотонии. При определении электрических потенциалов головного мозга патологических паттернов не зарегистрировано.

По результатам проведенного полноэкзомного секвенирования был выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в 4-м экзоне гена *PACSI* в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 203-й позиции белка (rs398123009, chr11:66211206, с.607C>T, р.Arg203Trp). Варианты нуклеотидной последовательности в гене *PACSI* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с синдромом Схюрс-Хоймакерса, что предполагает аутосомно-доминантный тип наследования. Также выявлен ранее неописанный вариант нуклеотидной последовательности в 12 интроне (канонический сайт сплайсинга) гена *HSF4* в гетерозиготном состоянии (rs142731757, chr16:67169630, с.1325-1G>T). Варианты нуклеотидной последовательности в гене *HSF4* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с «Катарактой 5, множественные типы» (Cataract 5, multiple types; MIM# 116800), что предполагает аутосомно-доминантный тип наследования.

В возрасте 4-х месяцев отмечалось отставание мальчика от сверстников в нервно-психическом развитии: сохранялась мышечная гипотония, взгляд фиксировал кратковременно, голову не удерживал.

ДИАГНОЗ

Синдром Схьюрс-Хоймакерса. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Вариабельность клинических проявлений, а также фенотипическая схожесть синдрома Схьюрс-Хоймакерса с другими синдромальными заболеваниями требует проведения широкого спектра дифференциально-диагностических мероприятий. Синдром Схьюрс-Хоймакерса (ОМIM #615009) необходимо отличать от нейроокулокардиогенитоуринарного синдрома (ОМIM #618652), синдрома кольцевой хромосомы 13 (МКБ-10: Q93.2), синдрома Кабуки (ОМIM #147920) и синдрома Барайтсера-Винтера (ОМIM #243310).

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 13 лет появилось немало информации о патогенетических звеньях и возможных отклонениях у пациентов с синдромом Схьюрс-Хоймакерса, но в литературе пока имеется мало информации о ранних проявлениях заболевания. Нет описания особенностей течения заболевания в сочетании с другими генными мутациями. МВПР, лицевой дисморфизм, мышечная гипотония в комплексе с задержкой темпов нервно-психического развития позволяют заподозрить диагноз синдрома Схьюрс-Хоймакерса в неонатальном периоде.

У пациента К. были выявлены фенотипические стигмы: брахицефалия, выступающий метопический шов, широкая переносица, скошенные книзу глазные щели, нос картошкой, тонкая верхняя губа, глазной гипертелоризм, низко посаженные уши, густые брови и ресницы, короткая шея, гипоплазированные соски, клинодактилия мизинца, узкие ладони и стопы (рис. 9, 10).

Помимо ярких лицевых фенотипических проявлений, у пациентов с синдромом Схьюрс-Хоймакерса отмечается мышечная гипотония, задержка речевого развития, умственная отсталость, нарушения поведения различной степени выраженности. У вышеописанного ребенка в неонатальном периоде отмечалась мышечная гипотония на всем протяжении наблюдения.

По данным МРТ у пациентов с синдромом Схьюрс-Хоймакерса определяются гипоплазия или частичная агенезия мозжечка, вентрикуломегалия, гидроцефалия, атрофия мозолистого тела. У пациента К. были выявлены субэпендимальные псевдокисты с обеих сторон. При проведении повторного исследования головного мозга в возрасте 2-х месяцев 26 дней патологические изменения отсутствовали, что говорит о выявленных изменениях как о последствии недоношенности.

По данным осмотра невролога в динамике в возрасте 4-х месяцев сохранялась мышечная гипотония, определялась задержка нервно-психического развития, проявляющаяся отсутствием длительной

фиксации взора, неудержанием головы. Неврологические отклонения, выявленные у ребенка К в возрасте 4-х месяцев, вероятнее всего, связаны с течением синдрома Схьюрса-Хоймакреса.

При синдроме Схьюрса-Хоймакреса также часто встречаются аномалии развития зрительного анализатора, проявляющиеся колобомой радужки, сетчатки, сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, а также нистагмом, близорукостью, птозом, косоглазием, редко встречается катаракта. Наиболее часто развитие катаракты в раннем детском возрасте ассоциировано с мутациями в гене *HSF4*. У вышеописанного ребенка диагностированы двусторонняя колобома и катаракта слева. Описанные пороки развития были связаны с вариантами в генах *PACSI* и *HSF4*. Вероятнее всего, причиной колобомы выступил вариант в гене *PACSI*, а катаракта развилась в результате нарушений в гене *HSF4*.

У пациентов с синдромом Схьюрс-Хоймакреса также встречаются крипторхизм и нарушение формирования наружных половых органов. У мальчика К. отмечалось неполное опущение одного яичка в мошонку, также обращал на себя внимание микропенис (рис. 11).

На сегодняшний день лечение пациентов с синдромом Схьюрс-Хоймакреса заключается в посиндромной терапии выявленных нарушений. Отставание в темпах нервно-моторного развития аргументирует раннее вмешательство с проведением физической и логопедической терапии. Нарушение речевых навыков более распространено, чем моторных. Характерно также наличие аутистических черт у лиц, достигших взрослого возраста. Для дальнейшей оценки нервно-психического развития ребенку в скорректированном возрасте 9, 12, 18, 24 месяцев рекомендовано использование шкалы Бейли III.

Создание таргетных лекарственных препаратов – будущее терапии пациентов с этим синдромом, что в сочетании с ранней диагностикой может помочь предотвратить тяжелые неврологические последствия.

Фотографии приведены и опубликованы с разрешения родителей.



Рисунок 9

Рисунок 10

Рисунок 11

Рисунок 9 – Фенотип ребенка с синдромом Схьюрс-Хоймакерса: тонкая верхняя губа, низко посаженные уши, короткая шея, гипоплазированные соски, клинодактилия мизинца, узкие ладони и стопы, микропенис

Рисунок 10 – Фенотип ребенка с синдромом Схьюрс-Хоймакерса: брахицефалия, выступающий метопический шов, низко посаженные уши, короткая шея

Рисунок 11– Строение половых органов мальчика с синдромом Схьюрс-Хоймакерса: микропенис, асимметричная мошонка за счет отсутствия правого яичка в мошонке.

СИНДРОМ БАРАКАТА

Синдром Бараката (Barakat syndrome, HDR syndrome, OMIM #146255) – аутосомно-доминантное заболевание, имеющее переменную пенетрантность, проявляющееся триадой: гипопаратиреоз, нейросенсорная тугоухость, поражение почек и мочевыводящей системы. Синдром Бараката также известен как HDR-syndrome – гипопаратиреоз (Hypoparathyroidism), глухота (sensorineural Deafness) и поражение почек (Renal disease). Причиной заболевания служат гетерозиготные мутации в гене *GATA3*, относящемся к семейству двойных транскрипционных факторов цинкового типа, участвующих в эмбриональном развитии паращитовидных желез, слуховой системы и почек у позвоночных, а также тимуса и центральной нервной системы. Изменчивость в экспрессии и неполная активность мутаций *GATA3* приводят к разнообразию симптомов у пациентов с синдромом Бараката. В зависимости от типа мутации в гене *GATA3* синдром Бараката может проявляться различными комбинациями – HD, DR, HR.

Помимо триады HDR в литературе описаны другие клинические проявления: ВПС, аномалии лица и глаз (пигментный ретинит, нистагм, псевдопапиллярный отек), кальциноз базальных ганглиев, псориаз, задержка роста и когнитивные нарушения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик К. от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, повторных ОРВИ в 1 триместре, от 2 родов на 39-й неделе с массой тела 3560 г, длиной 51 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели мальчика соответствовали средним показателям. На 29-й неделе у плода по данным УЗИ был установлен ВПР почек – дисплазия почек, маловодие, расширение большой цистерны. Отягощенный наследственный анамнез: со стороны матери тетя умерла от острого почечного повреждения (ОПП), у сводного брата по линии матери диагностирована двусторонняя гипоплазия почек. После рождения по данным УЗИ – двусторонняя гипоплазия почек. ЭхоКГ – МПС 2,0 мм, НСГ, УЗИ органов брюшной полости – без патологии. На 4-е сутки жизни мальчик был переведен в многопрофильный стационар в ОРИТН. При поступлении – анурия, креатинин 401 мкмоль/л, мочевины 14,0 мкмоль/л, кальций ионизированный 1,0 ммоль/л. Показаний для проведения заместительной почечной терапии не было, проводилась инфузионная терапия глюкозно-солевыми растворами, на фоне чего отмечалось снижение уровня азотемии. В возрасте 1,5 месяцев повторная госпитализация с жалобами на судороги. При обследовании гипокальциемия – 1,32 ммоль/л, гипомагниемия до 0,73 ммоль/л, гиперфосфатемия – 2,69 ммоль/л, азотемия без прироста – мочевины 19,2 ммоль/л, креатинин – 250 мкмоль/л, рН – 7,359; бикарбонат – 18 ммоль/л, ВЕ=-8 ммоль/л, гемоглобин – 92 г/л, диурез сохранен. По данным ЭЭГ эпи-активности и ЭЭГ-паттернов приступов не зарегистрировано. При нейровизуализации патологии не выявлено. Отоакустическая эмиссия справа не зарегистрирована. Причину выраженной гипокальциемии связывали с неадекватно низким уровнем паратиреоидного гормона (паратгормон – 13,1 пг/мл). На фоне инфузии раствора кальция глюконата до 1000 мг/сут судороги стойко купировались, при попытке перевода на пероральный прием кальция – повторное снижение кальция, в связи с чем продолжалась инфузия кальция. Также к терапии был подключен оксидевит 0,5 мкг/сут. Спустя 14 дней ребенок был переведен на пероральный прием кальция, начиная с 600 мг/сут и последующей отменой. Учитывая гипокальциемию на фоне вероятно врожденного гипопаратиреоза, гипоплазию почек, нарушение регистрации отоакустической эмиссии, а также односторонний птоз был заподозрен синдром Бараката, взят анализ на генетическое исследование. Анемический синдром требовал назначения эритропоэтина подкожно 200 ед/кг и препаратов железа.

По результатам полученного генетического исследования была выявлена мутация в гене *GATA3*: HG38, chr 10: 8069501G>T, c.953G>T.

ДИАГНОЗ

Синдром Бараката.

ОБСУЖДЕНИЕ

HDR-синдром (OMIM #146255), также известный как синдром Бараката, является редким генетическим заболеванием, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, и проявляется в виде гипопаратиреоза (H), глухоты (D) и дисплазии почек (R). В 2000 году было обнаружено, что гетерозиготные мутации *GATA3* приводят к развитию HDR-синдрома. С тех пор мутации в гене *GATA3* были зарегистрированы по меньшей мере в 124-х родословных. В данном клиническом случае в гене *GATA3* (NM_001002295.2) в 5 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr 10: 8069501G>T, c.953G>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.(Cys3 18Phe).

В таблице 3 ниже приведена сравнительная характеристика клинических проявлений синдрома Бараката, описанных в литературе и у мальчика К.

Таблица 3. Сравнительная характеристика проявлений Синдрома Бараката у исследуемого ребенка и данных литературы

Характеристика	Данные литературы	Клинический случай
Почечные аномалии	Дисплазия почек – наиболее частые пороки мультикистозная дисплазия и пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Гидронефроз, односторонняя агенезия почек, двусторонние кисты почек, гипоплазия почек.	Двусторонняя гипоплазия почек.
Поражение паращитовидных желез	Гипопаратиреоз	Врожденный гипопаратиреоз
Поражение мочевыводящей системы	Хроническая почечная недостаточность	Хроническая болезнь почки с выраженным нарушением функции (расчетная СКФ по Шварцу 9 мл/мин/1,73м ²)
Поражение слуха	Двусторонняя нейросенсорная тугоухость	Односторонняя нейросенсорная глухота.
Судорожный синдром	Встречается в более половины случаев от числа пациентов с симптомами гипопаратиреоза	Тонико-клонические судороги

Продолжение таблицы 3

Мутация в гене <i>GATA3</i>	<i>c.1099C > T, p.(R367)*</i> – наиболее часто встречающийся вариант	Впервые зарегистрированная мутация: Экзон 5 HG38, chr 10: 8069501G>T, c.953G>T
Средний возраст постановки диагноза	21,3 года	В 6 месяцев был генетически подтвержден
Средний уровень паратиреоидного гормона (ПТГ)	19,27 нг/л с диапазоном от 9 до 28,8 нг/л	Критически низкий – 7,87 пг/мл
Средний уровень кальция – (Ca) общий (ммоль/л)	1,79 ммоль/л, с диапазоном от 1,35 до 2,09 ммоль/л	Критически низкий - 1,32 ммоль/л
Средний уровень фосфора – (P) общий (ммоль/л)	2,49 ммоль/л с диапазоном от 2 до 3,49 ммоль/л	Наиболее высокие значения – 2,69 ммоль/л

Заподозрить синдром возможно на основании данных, полученных при исследовании уровня паратгормона, при проведении отоакустической эмиссии и использовании методов визуализации почек и мочевыводящих путей. В вышеописанном случае поражение почек было диагностировано на пренатальном этапе. После рождения был подтвержден ВПР почек, а также диагностирован гипопаратиреоз и выявлена тугоухость, в связи с чем было проведено генетическое исследование и подтвержден синдром Бараката. Также рекомендовано исследование биоматериалов родителей для установления происхождения варианта мутации.

Прогноз синдрома HDR определяется тяжестью поражения и нарушения функции почек. Пренатальная диагностика, выявившая дисплазию почек и другие аномалии, а также отягощенная наследственность стали важными факторами для раннего выявления заболевания. Своевременная диагностика, адекватная коррекция электролитных нарушений и наблюдение за функцией почек и слуха являются ключевыми аспектами ведения таких пациентов.

СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ

Синдром Ди Джорджи (МКБ-10: D84.1, OMIM #188400, синдром Ди Георга, синдром делеции хромосомы 22q11.2) – наиболее распространенная хромосомная мутация, связанная с микроделецией хромосомы 22, встречающаяся примерно у 1 из 2000 живорожденных.

Фенотипическая вариабельность синдрома Ди Джорджи заключается в комбинации ВПР разных органов и систем, а также функциональных нарушений, которые определяют течение заболевания и прогноз. Основные проявления при синдроме Ди Джорджи ассоциированы с нарушением эмбриогенеза 3-й и 4-й жаберных дуг и карманов, приводящим к челюстно-лицевому дисморфизму, гипотимии, гипопаратиреозу и ВПС. Челюстно-лицевой дисморфизм включает опущенные веки, гипертелоризм, заложенные уши, выпуклый кончик носа, маленький рот и микрогнатию. Синдром Ди Джорджи до сих пор остается трудно диагностируемым заболеванием, тяжесть постановки диагноза связана с выраженным клиническим полиморфизмом. С синдромом Ди Джорджи ассоциировано более 180 симптомов. Редкими проявлениями выступают гортанная мембрана, аноректальная мальформация и диафрагмальные грыжи.

Целью лечения детей с синдромом Ди Джорджи является хирургическая коррекция жизнеугрожающих ВПР, а также контроль и коррекция иммунологических нарушений. Вследствие сопутствующего клеточного и гуморального иммунодефицита пациенты с синдромом Ди Джорджи нуждаются в заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов и профилактических курсах антибиотикотерапии. Недостаточная функция паращитовидных желез обуславливает восполнение имеющегося дефицита препаратами кальция и витамина Д.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1.

Девочка Л., от 2-й беременности, 2-х самостоятельных родов на 39-й неделе гестации. Масса тела при рождении 3120 г, длина 50 см. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели соответствовали возрасту.

Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет признаков дыхательной недостаточности 2-й степени, потребовавшей проведения оксигенотерапии лицевой маской. С рождения определялись множественные стигмы дисэмбриогенеза, лицевой дисморфизм: телекант, микроофтальмия, выступающая переносица, низко посаженные ушные раковины, удлиненные средняя и нижняя лицевые части. В возрасте 3-х суток жизни девочка была переведена в отделение хирургии новорожденных, где ей проводилась фиброларингоскопия, по результатам которой обнаружена мембрана гортани, обусловившая оперативное вмешательство по постановке Т-образной трахеостомы. С этого периода у ребенка дебютировали приступы многократной рвоты и срыгиваний, что потребовало тщательного дообследования. В процессе поиска органической, инфекционной и метаболической причин рвот были проведены консультации невролога, гастроэнтеролога, исследовались метаболиты крови. По результатам исследований были исключены аминокислотопатии, болезни обмена. При многократных ЭЭГ исследованиях эпилептическая активность не фиксировалась. Отставание

ребенка в физическом развитии потребовало постановки гастростомы в возрасте 1 года и осуществления вскармливания адаптированными молочными смесями.

С рождения у девочки наблюдалось течение рецидивирующих респираторно-вирусных инфекций, что в комплексе с данными о лицевом дисморфизме и наличием мембраны гортани потребовало консультации генетика. Ребенку в ходе молекулярно-генетического исследования поставлен диагноз синдрома Ди Джорджи. По результатам иммунологического обследования TREC (2460 коп. ↓), KREC (2787 коп.), CD4+, CD8+ (857↓ и 366 кл/мкл), Ig (4,88 г/л) подтвержден изолированный клеточный иммунодефицит. При проведении ЭхоКГ исключен ВПС, электролитный и гормональный профиль на протяжении всего наблюдения в норме.

Учитывая результаты генетического и иммунного обследования, ребенок госпитализирован в отделение аллергологии и иммунологии, где впервые в возрасте 1 года было произведено внутривенное введение человеческого иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг.

В возрасте 2-х лет ребенку в результате многоэтапного хирургического вмешательства и пластики трахеи удалось восстановить проходимость дыхательных путей. После удаления трахеостомы и полного открытия просвета трахеи эпизоды многократной рвоты прекратились. В возрасте 3-х лет, в связи с отсутствием необходимости произведено удаление гастростомы. В связи с прекращением приступов рвот после полного восстановления проходимости дыхательных путей закончившиеся приступы были расценены как рвоты, спровоцированные афферентной вальгусной стимуляцией вследствие раздражения рефлексогенных зон гортани. На фоне рефлекторных рвот вскармливание осуществлялось адаптированными молочными смесями, до момента нормализации физического развития использовались высококалорийные смеси.

При последнем осмотре девочки в возрасте 5 лет физическое развитие соответствует возрастным нормам, дыхание самостоятельное, эпизоды рвоты не повторялись. Каждые 6 недель ребенок госпитализируется в отделение аллергологии и иммунологии для проведения иммунозаместительной терапии, дефицит клеточного звена требует проведения профилактических курсов антибактериальной терапии.

ДИАГНОЗ

Синдром Ди Джорджи. Врожденная гортанная мембрана, состояние после оперативного вмешательства. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2.

Мальчик А. от 1-й беременности, 1-х самостоятельных родов от матери с отягощенным соматическим и акушерским анамнезом: у матери

болезнь Бехтерева и тромбозы. На 2 скрининге у плода был выявлен мегауретер. Роды на 38-й неделе, масса при рождении – 3200 г, длина тела – 52 см, по шкале Апгар – 8/9. По таблицам INTERGROWTH-21 массоростовые показатели соответствовали возрасту. В первые месяцы жизни у ребенка наблюдалось течение рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей с жалобами на лихорадку, беспокойство при мочеиспускании, отказ от еды. По результатам дополнительных исследований был поставлен диагноз острого пиелонефрита. На фоне проведенной антибактериальной терапии и хирургической коррекции порока наблюдалась временная стабилизация состояния. С возраста 1 года наблюдались повторные эпизоды респираторных инфекций (ларинготрахеит, аденоидит, экссудативный отит, риносинусит) с частотой около 1 раз в месяц. В возрасте 5 лет была выявлена задержка моторного, речевого и психического развития, неадекватные поведенческие реакции, которые в комплексе с частыми и тяжело протекающими инфекционными заболеваниями потребовали консультации генетика для исключения синдрома Ди Джорджи. По результатам молекулярно-генетического обследования обнаружена микроделеция 22q11.2. При иммунофенотипировании лимфоцитов – лимфопения за счет CD8+364 кл/мкл, остальные показатели в норме. По данным ЭхоКГ ВПС не обнаружен, нарушения функции паращитовидных желез не фиксировались. При консультации невролога и психиатра диагностирован синдром двигательной расторможенности, отмечалась повышенная возбудимость, раздражительность, неадекватное поведение ребенка. На настоящий момент ребенок состоит на учете у иммунолога, нефролога, невролога, психиатра. Мальчику назначена гимнастика, занятия с логопедом.

ДИАГНОЗ

Синдром Ди Джорджи. Врожденный порок развития мочевыводящих путей, состояние после оперативного вмешательства.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3.

Мальчик М. от матери 34 лет с отягощенным соматическим (миопия средней степени, рецидивирующий лабиальный герпес) и акушерско-гинекологическим анамнезом (эрозия шейки матки – состояние после оперативного вмешательства). Скрининг плода, проведенный в I триместре беременности, выявил высокий риск хромосомной патологии. На 7–8-й неделе беременности у матери наблюдалась активация Herpes Labialis, на 20-й неделе гестации диагностированы МВПП: ВПС (тетрада Фалло, выраженный стеноз легочной артерии с гипоплазией ствола и ветвей, ДМЖП, почек (подковообразная почка, мегауретер обеих половин, пузырно-мочеточниковый рефлюкс обеих половин), признаки гипоплазии червя мозжечка (синдрома Денди-Уокера), возможные признаки незаращения твердого неба.

Ребенок от 2-й беременности, 2-х своевременных естественных родов на сроке гестации 37 недель. Масса тела при рождении 2510 г, длина

45 см, окружность головы 32 см, груди – 31 см, по шкале Апгар оценен на 2/5/7 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели соответствовали возрасту. Тяжесть состояния новорожденного потребовала проведения реанимационных мероприятий и стабилизации состояния в родильном зале. Недостаточность внешнего дыхания требовала проведения ИВЛ. В ходе дальнейшего наблюдения ребенка в ОРИТН была диагностирована внутриутробная пневмония. Наличие у ребенка дуктус-зависимого ВПС обусловило назначение простагландинов. Среди ВПС определялись также гипоплазия легочного ствола и ветвей легочной артерии, протяженный тубулярный стеноз, что обусловило добавление в схему лечения бета-блокаторов. После транслюминальной баллонной вальвулопластики клапанного стеноза легочной артерии баллоном Тайшак мини 7 мм отмечалась стабилизация показателей гемодинамики, улучшение сократительной функции желудочков. В ходе дальнейшего обследования ребенка была выявлена диафрагмальная грыжа, которая не требовала хирургической коррекции.

Помимо описанных пороков состояние ребенка отягощала прогрессирующая почечная дисфункция и возможная недостаточность надпочечников. Были выявлены электролитные нарушения, не поддающиеся внешней коррекции. Проведенные исследования исключили наличие минералокортикоидной недостаточности. Несмотря на проводимую терапию, нарастал общий отечный синдром, наблюдалось снижение темпов диуреза, прибавка в весе, по данным лабораторной диагностики в динамике сохранялась выраженная азотемия, гиперкалиемия, персистирующая гипонатриемия, анемия, гипопропротеинемия. Проведена коррекция гипоальбуминемии, начата диуретическая терапия (1 мг/кг/сут фуросемид). Течение инфекционного процесса сопровождалось высокими уровнями белков острой фазы, прокальцитонина (ПКТ), тяжелой анемией (гемоглобин 51,0 г/л), лейкоцитозом со сдвигом влево, тромбоцитозом. Методом ПЦР-диагностики были выявлены дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. Результаты ПЦР TREC / KREC подтверждали наличие иммунодефицитного состояния.

При проведении нейровизуализации по НСГ определялись признаки дилатации четвертого желудочка и большой цистерны, лентикюлостриарной минерализирующей ангиопатии, что обусловило проведение МРТ после стабилизации состояния. МРТ головного мозга выявила гипоплазию червя мозжечка. Также выявлялись эхографические признаки порока развития взаиморасположения почек (L-образная почка), с нарушением кортико-медуллярной диссоциации почек, кистозной дисплазией правой половины. В динамике при цветном доплеровском картировании кровотоков в почках резко обеднен. Результаты аудиологического исследования отрицательные.

Назначенная многоплановая терапия включала: инфузионную терапию с частичным парентеральным питанием; антибактериальную и

противогрибковую терапию с учетом данных микробиологических посевов; диуретическую терапию (верошпирон, фуросемид); витаминотерапию, метаболическую терапию (элькар); ТромбоАсс; проводилась коррекция электролитных нарушений; коррекция метаболического ацидоза; с целью коррекции анемии трансфузии эритроцитарной взвеси. Проводилась коррекция электролитных и метаболических нарушений, назначена иммунокорректирующая и гормональная терапия. Наличие МВПР потребовало консультации генетика и проведения молекулярно-генетического исследования, по результатам которого выявлена микроделеция 22q11.2, установлен диагноз «синдром Ди Джорджи».

На фоне отсутствия дыхательных и гемодинамических нарушений ребенок кратковременно переводился в ОПН. Однако присутствовали рентгенологические признаки рецидивирующей правосторонней нижнедолевой пневмонии, определялась гиперинфляция лёгочной ткани, выявлялись косвенные признаки частичной релаксации купола диафрагмы. На фоне стабилизации состояния проведена двухсторонняя терминальная уретерокутанеостомия с последующим формированием уретерокутанеостом.

В возрасте 75 суток жизни ребенок вновь поступил в ОРИТ. Нарастающие признаки недостаточности внешнего дыхания потребовали проведения ИВЛ, кардиотонической поддержки, перитонеального диализа, коррекции метаболических нарушений. На фоне проводимой терапии отмечалось снижение артериального давления, брадикардия. В возрасте 2 месяцев 18 суток жизни произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия проводились в течение 30 минут без эффекта. Констатирована смерть ребенка.

ДИАГНОЗ

Синдром Ди Джорджи. Множественные врожденные пороки развития.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз синдрома Ди Джорджи важно проводить с другой синдромальной патологией, при которой определяется выраженный клинический полиморфизм:

- Синдром Опица G/BBB – пороки развития срединной линии, включая гипертелоризм, дефекты гортани, трахеи, пищевода и гипоспадию. Описано более чем 150 пациентов с мутацией в гене *MID1*.
- Синдром CHARGE – колобома глаз, аномалия сердца, атрезия хоан, умственная отсталость, задержка роста, аномалия половых органов, аномалия уха. Мутации в гене *CHD7*.
- синдром Алажиля – поражение печени, сосудистой системы, сердца, глаз и скелета с дефектами позвоночника; имеются специфические особенности лица, а также легкой или средней степени тяжести интеллектуальные нарушения. У 90% пациентов обнаруживается мутация в гене *JAG1* (локализована на хромосоме 20p12) или имеется делеция всего

гена.

- Ассоциация VACTER или VACTERAL – аномалии позвоночника, анальная атрезия, порок сердца, трахеопищеводный свищ, аномалии почек, аномалии конечностей.
- Синдром Гольденхара – поражение челюстных структур, ушных раковин и внутреннего уха, глаз и шейной части позвоночника.
- Синдром Жубер – редкая сенсорная цилиопатия, включающая порок развития головного мозга в виде гипоплазии или аплазии червя мозжечка и мальформации ствола. Основным диагностическим критерием заболевания – симптом «коренного зуба», определяемый по результатам МРТ головного мозга. Помимо ВПР головного мозга могут встречаться ВПР почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Со времени первоначального описания DiGeorge в 1968 году синдрома Ди Джорджи, включающего триаду основных клинических проявлений, список клинических проявлений значительно расширился. На данный момент с синдромом Ди Джорджи связано около 180 клинических проявлений. Более 90% пациентов с синдромом Ди Джорджи страдают от задержки моторного и речевого развития, аномалии мочеполовой системы встречаются в 30–40% случаев, ЖКТ – в 30%.

Обнаружение конотрункального ВПС и характерного лицевого дисморфизма позволяет заподозрить диагноз уже в неонатальном периоде и с помощью молекулярно-генетического исследования подтвердить его. Подтвержденный генетически диагноз позволяет врачам собрать междисциплинарную команду, осуществляющую адекватную лечебно-диагностическую помощь каждому конкретному ребенку. Кроме неонатологов и педиатров детей с синдромом Ди Джорджи должны наблюдать кардиологи, иммунологи, генетики, хирурги, гастроэнтерологи.

В мировой литературе накоплено большое количество данных о задержке нервно-психического развития и неспособности к обучению, нарушениях в поведении у большинства детей с синдромом делеции 22q11.2. ВПР мочеполовой системы обычно проявляются в виде каликоэктазии, пиелоектазии, гиподисплазии обеих половин подковообразной почки, гипоплазии почки с викарной гипертрофией второй почки, мегауретера, стволовой формы гипоспадии с расщеплением мошонки. Наличие редких проявлений синдрома Ди Джорджи без ВПР часто затрудняет постановку диагноза.

В клиническом случае № 1 заподозрить синдром 22q11.2 позволили частые ОРВИ и наличие характерного лицевого дисморфизма. Наличие гортанной мембраны, длительная трахеостомия, рубцовый стеноз в передней порции голосовых связок привел к избыточной афферентации в рвотный центр по блуждающим нервам и спровоцировал приступы рвот.

В клиническом случае № 2 у ребенка не определялись наиболее характерные проявления синдрома Ди Джорджи, что обусловило более позднюю постановку диагноза. Сочетание ВПР, нервно-психических

нарушений с рецидивирующими инфекциями требует консультации генетика с целью исключения синдрома Ди Джорджи. Психологи и детские психиатры являются важными членами многопрофильной команды специалистов, которые оказывают помощь детям.

В клиническом случае № 3 у мальчика М., помимо конотрункальных ВПС (тетрада Фалло, гипоплазия легочной артерии с ДМЖП) и множественных стигм дизэмбриогенеза в виде лицевого дисморфизма, присутствовали ВПР ЦНС (гипоплазия/ аплазия червя мозжечка), пороки развития мочеполовой системы (подковообразная почка, мегауретер), диафрагмальная грыжа, колобома, что потребовало консультации генетика. По результатам иммунохроматографического анализа выставлен диагноз синдром Ди Джорджи.

Структурные аномалии почек и мочевыделительной системы диагностируются примерно у 15–16% детей с делецией хромосомы 22q11.2. Чаще всего встречаются гидронефроз (63%), расширение верхних отделов мочеполового тракта и мегауретер, односторонняя агенезия почек. У мальчиков ВПР мочеполовой системы диагностируются чаще, чем у девочек. Глазные находки при синдроме 22q11.2DS включают нарушения тектоники сосудов сетчатки, маленькие диски зрительного нерва, маленькие глазные яблоки, расщелины в радужной оболочке (колобомы) и косоглазие. На первом году жизни летальность у детей с делецией 22 хромосомы составляет около 4–5%. Проведение молекулярно-генетических исследований большему количеству детей с характерными стигмами дизэмбриогенеза, с частыми инфекционными заболеваниями даст возможность постановки диагноза в более раннем возрасте, что улучшит качество оказываемой медицинской помощи, не допуская развития тяжелой органной дисфункции.

СИНДРОМ ГОЛЬДЕНХАРА

Синдром Гольденхара (окуло-аурикуло-вертебральный спектр, гемифациальная микросомия, Q87.0, OMIM #164210) – врожденное заболевание, связанное с патологиями производных первых двух жаберных дуг, включающее в себя поражение челюстных структур, ушных раковин и внутреннего уха, глаз и шейной части позвоночника. Реже диагностируются аномалии, затрагивающие мочевыделительную систему и желудочно-кишечный тракт. При этом патологии могут быть как односторонними, так и двусторонними.

Частота встречаемости синдрома Гольденхара варьируется в различных популяциях и может составлять от 1:3500 до 1:45000 случаев живорождений с соотношением мальчиков и девочек 3:2.

Этиология заболевания активно изучается. На данный момент синдром относят к генетически детерминированным состояниям. В литературе описаны случаи, когда синдром Гольденхара диагностирован при делеции в хромосомах 5p15 и 14q32, хотя давно уже известно, что делеции в хромосоме 5 приводят к развитию синдрома кошачьего крика, а в хромосоме 14 – к синдрому Темпла. Также известно, что мутация *14q32*

содержит на своем участке ген белка гусекоида (*Goosecoid protein*), экспрессируемого в жаберные дуги во время эмбриогенеза, что приводит к развитию челюстно-лицевых аномалий. Были описаны мутации в нескольких генах, включая изменения *de novo*, в гене фактора транскрипции миелина 1 *MYT1*, участвующем в метаболизме ретиноевой кислоты, и в генах *AMIGO2* и *ZYG11B*, участвующих в реализации сигнального пути и деградации протеосом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Б., от 8-й беременности, во время которой мать в женской консультации не наблюдалась. Роды 7-е, домашние, на сроке гестации 37,5 недель в головном предлежании плода. Масса тела при рождении 2850 г, длина тела – 47,5 см, окружность головы – 34 см и груди – 33 см, что по таблицам INTERGROWTH-21 соответствовало сроку гестации.

Через час после рождения ребенок был доставлен в ОРИТН в тяжелом состоянии, с признаками дыхательной недостаточности, угнетения центральной нервной системы и инфекционного токсикоза. Во время проведения физикального обследования отмечались множественные пороки развития: дефект края левого верхнего века с основанием у ресничного края квадратной формы, изолированная колобома верхнего левого века, деформация левой ушной раковины, преаурикулярный отросток кожи, атрезия и стеноз заднего прохода с перинеальным свищом (промежностная дистопия ануса) (рис. 12). По результатам рентгенограммы органов грудной клетки была диагностирована врожденная правосторонняя сегментарная пневмония, а также сращение задних отрезков 4–7-го ребер, отсутствие 11-го и 12-го ребра слева, множественные полупозвонки в грудном отделе позвоночника (рис. 13). При исследовании УЗИ почек было выявлено расширение чашечно-лоханочной системы, мочеточника и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2–3-й степени слева. В клиническом анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Тяжесть состояния требовала респираторной поддержки методом СРАР через назальные канюли. Кроме того, проводились антибактериальная и инфузионная терапии, а также профилактика геморрагического синдрома. На 2-е сутки жизни состояние нормализовалось, ребенок был переведен в инфекционное отделение.

В связи с наличием множественных врожденных пороков развития проводилось молекулярно-генетическое исследование, была выявлена делеция *14q32* хромосомы, однако клинические особенности проявлений свидетельствовали о клиническом синдроме Гольденхара. В постановке диагноза решающую роль играют клинические проявления, что и рекомендуется в современной педиатрии на сегодняшний день. Не исключено наличие у ребенка второго заболевания, вызванного делецией *14q32* хромосомы, обуславливающей наличие иных проявлений, не характерных для синдрома Гольденхара.

На первой неделе жизни проводилось хирургическое вмешательство в объеме формирования неоануса и закрытия перинеального свища, пиелопластики с выведением нефростомы.

В возрасте 3-х месяцев жизни ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение специалистов. Масса тела при выписке составляла 5330 г, длина тела – 58 см, окружность головы – 38 см, что соответствовало постконцептуальному возрасту 49 недель.

ДИАГНОЗ

Синдром Гольденхара (диагноз был поставлен генетиком на основе характерной триады).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальную диагностику синдрома Гольденхара стоит проводить с другими синдромами врожденных аномалий, влияющих преимущественно на внешний вид лица (табл. 4).

Таблица 4. Дифференциальная диагностика синдрома Гольденхара

Синдром	Общие черты	Ключевые отличия	Гены
Гольденхара (OMIM 164210)	Асимметрия лица, микросомия, аномалии ушей, эпibuльбарные дермоиды, позвоночные аномалии	—	<i>MYT1, AMIGO2, ZYG11B</i>
Тричера-Коллинза (OMIM 154500)	Гипоплазия скул, нижней челюсти, аномалии ушей, колобомы век	Двустороннее поражение, антимонголоидный разрез глаз, нет позвоночных аномалий	<i>TCOF1, POLR1D, POLR1C</i> (аутосомно-доминантно)
Пьера-Робена (OMIM 261800)	Микрогнатия, расщелина неба	Нет аномалий ушей, глаз, позвоночника	Точная причина синдрома Пьера-Робена до конца не ясна

Продолжение таблицы 4

Нагера (акрофациальный дизостоз, ОМIM 154400)	Микрогнатия, аномалии ушей	Дефекты лучевой кости/пальцев, нет эпibuльбарных дермоидов	<i>SF3B4</i> (аутосомно- рецессивно)
Крузона (ОМIM 123500)	Черепно-лицевые аномалии	Краниосиностоз, экзо фтальм, нет асимметрии и позвоночных аномалий	<i>FGFR2, FGFR3</i> (аутосо мно-доминантно)
Ди Джорджи (22q11.2, ОМIM 188400)	Аномалии ушей, лицевые дисморфии	Гипокальциемия, поро ки сердца, иммунодефицит	Микроделеция 22q11.2
Гемифациал ьяная гиперплазия	Асимметрия лица	Увеличение (не гипоплазия) пораженной стороны	Спорадические случаи, возможен мозаицизм

ОБСУЖДЕНИЕ

Проявления синдрома Гольденхара многообразны и во многом характеризуются гемифациальной микросомией, двусторонней или односторонней аномалией строения ушей (анотия, микрогнатия, преаурикулярные ямки и метки), потерей слуха, дефектами зрения (эпibuльбарный дермоид, микрофтальмия, колобома верхнего века) и пороками развития позвонков. Расщелины губы и неба, пороки развития сердца, почек и умственная отсталость также описываются в качестве дополнительных признаков. Минимальные диагностические критерии, предложенные несколькими авторами, включают изолированную микрогнатию или гемифациальную микросомию, а также легкие пороки развития уха. Наиболее наглядными проявлениями синдрома Гольденхара, присутствовавшими у описанного ребенка, являлись гемифациальная микросомия и односторонняя деформация ушной раковины с аурикулярными привесками. Однако в данном клиническом случае у новорожденной девочки представлен полиморфизм фенотипических проявлений болезни, не описанный ранее. У пациентки были диагностированы аномалии мочевыводящей системы (расширение чашечно-лоханочной системы, мочеточника и пузырно-мочеточниковый рефлюкс) и желудочно-кишечного тракта (атрезия и стеноз заднего прохода с перинеальным свищом), которые крайне редко встречаются при описании случаев синдрома Гольденхара. На сегодняшний день таргетной терапии синдрома не существует, в связи с чем лечение включает в себя в первую очередь хирургическое вмешательство для восстановления жизненно важных функций организма. Для ребенка с выраженной

асимметрией лица или расщелиной губы и нёба первостепенным будет восстановление нормального сосания и глотания. На второй план выступают другие коррекции патологий, такие как восстановление слуха и различные офтальмологические операции. Прогноз для жизни вариабелен и определяется тяжестью поражения дыхательных путей, наличием и корригируемостью пороков развития, степенью слуховой и зрительной депривации, а также спинально-грудными деформациями. При раннем мультидисциплинарном вмешательстве возможны хорошие функциональные исходы, включая удовлетворительную речь, обучение и социальную адаптацию.

Фото представлено с разрешения законных представителей ребенка



12А



12Б



12В

Рисунок 12 – Внешний вид ребенка с синдромом Голденхара на 9-й день жизни. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: **12А** – дефект края левого верхнего века; **12Б** – врожденный преаурикулярный отросток слева; **1 2В** – колобома верхнего века.

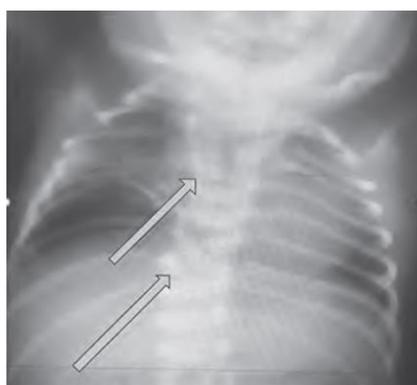


Рисунок 13 – Рентгенография грудной клетки на 2-е сутки жизни (стрелками указаны множественные позвонки).

СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

Синдром Прадера–Вилли (МКБ-10: Q87.1, OMIM #176270) представляет собой мультисистемное генетическое заболевание, обусловленное потерей области на хромосоме 15q11–q13. В неонатальном периоде для детей с синдромом Прадера-Вилли характерна мышечная гипотония («вялый ребенок») и затрудненное сосание. В более старшем

возрасте проявляются эндокринные нарушения (дефицит гормона роста, гипогонадизм, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность), склонность к ожирению, а также когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения.

По статистическим данным синдром Прадера-Вилли встречается в среднем у 1 из 25 000 новорожденных. В России зарегистрировано около 2500 детей и 12 000 взрослых с синдромом Прадера-Вилли. Заболевание возникает с одинаковой частотой среди мальчиков и девочек. Также нет убедительных доказательств связи распространенности с принадлежностью к определенной национальности. Диагноз синдрома Прадера-Вилли в развитых странах устанавливается в возрасте 3–4 лет.

Существует несколько основных генетических причин синдрома Прадера-Вилли. Делеция по отцовской линии в участке хромосомы 15q11–q13 проявляется в виде нескольких типов генетических аномалий и составляет 65–75% случаев синдрома Прадера-Вилли. Встречается и однородительская дисомия, когда обе части хромосомы 15 являются материнскими копиями (20–30% случаев). Реже бывают дефекты импринтинга и транслокация 15-й хромосомы (около 1–5%). Мутация в участке хромосомы 15q11.2 приводит к нарушению функции гипоталамуса.

Синдром Прадера-Вилли представляет собой сложное генетическое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, которые развиваются поэтапно. В пренатальном периоде (фаза 0) заболевание проявляется сниженной двигательной активностью плода и задержкой внутриутробного развития. После рождения и до 9 месяца (фаза 1а) у младенцев отмечается выраженная мышечная гипотония центрального происхождения и нарушение нейрорефлекторной деятельности, приводящая к нарушению сосательного рефлекса и трудностям с кормлением, вызывая недостаточную прибавку массы тела. Характерными стигмами дизэмбриогенеза являются высокий и узкий лоб, долихоцефалия, миндалевидный разрез глаз с опущенными веками, опущенные уголки губ, микродонтия, узкая верхняя губа, гипопигментация кожи и радужной оболочки, акромикрия, гипогонадизм, а также гипоплазия наружных половых органов. Гипотония при данном синдроме имеет центральное происхождение и ее признаки в течение 8–11 месяцев жизни постепенно уменьшаются. После 9 месяцев жизни и до 2-х лет (фаза 1б) темпы роста постепенно нормализуются. Однако в возрасте 2–4,5 лет (фаза 2) появляется патологическое повышение аппетита, а признаки гипотонии могут полностью исчезнуть. В периоде 8–15 лет (фаза 3) появляется агрессивный поиск еды, развивается гиперфагия с отсутствием чувства насыщения. Распределение подкожно-жировой клетчатки имеет характерный вид, отложения больше всего появляются на туловище и в проксимальных отделах конечностей – бедрах, плечах. После 15 лет, у подростков и взрослых протекает 4-я фаза, с сохранением повышенного аппетита и снижением агрессивности.

Эндокринные нарушения возникают в связи с гипоталамической и гипофизарной недостаточностью и включают в себя широкий спектр нарушений. Задержка роста связана с дефицитом гормона роста (40–100% случаев) и с низким уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и связывающего белка 3 (IGFBP-3). Гипотиреоз обусловлен сочетанием гипоталамической и гонадной первичной дисфункций и может способствовать развитию гипотонии, нарушению линейного роста и увеличению жировой массы еще в неонатальном возрасте. Отмечается гипогонадизм в виде генитальной гипоплазии и задержки полового созревания. Из-за повышенной выработки гормона грелина, являющегося единственным известным периферическим орексигенным пептидом, в школьном возрасте появляется гиперфагия, нарушается липолиз и, как следствие, возникает ожирение.

Практически у всех пациентов отмечаются различные степени задержки психоречевого развития. Чаще всего обнаруживаются речевые нарушения. Отмечаются когнитивные расстройства, трудности в освоении коммуникативных и социальных навыков, эмоциональная лабильность. Яркими проявлениями являются специфические поведенческие нарушения, такие как невротическая экскариация и обсессивно-компульсивные расстройства. Диагностика основана на сочетании клинических признаков и молекулярно-генетического подтверждения, а раннее начало мультидисциплинарного наблюдения позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с этим сложным синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1.

Мальчик М. поступил в ОПН из ОРИТН на 6-е сутки жизни с врожденной пневмонией. Ребенок от 3-ей беременности, 3-их самостоятельных родов на 40-й неделе гестации. Масса тела при рождении составляла 3245 г, длина тела – 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Состояние при поступлении тяжелое, связанное с мышечной гипотонией, дыхательной недостаточностью, синдромом угнетения ЦНС. На осмотр реакция вялая, рефлексы новорожденных угнетены. Отмечались стигмы дизэмбриогенеза: высокий узкий лоб, долихоцефалия, близко посаженные глазные щели с миндалевидным разрезом, тонкая верхняя губа, опущенные углы рта, микродонтия, готическое небо, акромикрия, крипторхизм. По данным нейровизуализации выявлены признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга, однако их выраженность не соответствовала тяжести клинических проявлений. Врожденные миопатии, спинальная мышечная атрофия были исключены. Наличие синдрома «вялого ребенка» и множественных стигм дизэмбриогенеза требовало консультации генетика, были даны рекомендации о проведении кариотипирования и молекулярно-генетического обследования. По результатам анализа аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* (хромосома 15q11.2) определены изменения, характерные для синдрома Прадера-Вилли.

Ребенок требовал назначения антибактериальной, нейрометаболической терапии, витаминотерапии, зондового кормления. На фоне проводимого лечения наблюдалось разрешение пневмонии, нарастание мышечного тонуса и двигательной активности, оживление рефлексов новорожденных. После стабилизации состояния ребенок был выписан домой под наблюдение участкового педиатра и врачей-специалистов амбулаторного звена.

ДИАГНОЗ

Синдром Прадера-Вилли. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2.

Девочка С., от матери 41 года от 7-й беременности (1-я, 4-я и 6-я беременности закончились своевременными родами условно здоровых новорожденных, 2-я, 3-я и 5-я беременности – замершие). Во 2-м триместре неинвазивный пренатальный тест выявил высокий риск рождения ребенка с хромосомной патологией. Роды 4-е, оперативные, на 33-й неделе гестации. Масса тела ребенка при рождении – 1710 г, длина тела – 40 см, оценка по шкале Апгар 1/4/4 баллов.

Тяжесть состояния ребенка потребовала проведения полного комплекса реанимационных мероприятий в родильном зале и перевода ребенка для дальнейшего наблюдения в ОРИТН. В ОРИТН были диагностированы внутриутробная пневмония, внутрижелудочковое кровоизлияние I ст. Ребенку проводились этиотропная, патогенетическая терапия и респираторная поддержка в разных режимах ИВЛ с подбором параметров в зависимости от показателей кислотно-щелочного равновесия.

При осмотре отмечались множественные стигмы: долихоцефалия, гипертелоризм и миндалевидный разрез глаз, микрогнатия, опущенные углы рта, гипоплазия гениталий, что требовало исключения синдромальной патологии. На фоне проводимой терапии признаки инфекционного токсикоза и маркеры воспаления с положительной динамикой. Течение внутрижелудочкового кровоизлияния закончилось трансформацией во внутрижелудочковую кисту.

Сохраняющаяся гипотония, угнетение сосательного рефлекса при постконцептуальном возрасте 35 недель, наличие множественных фенотипических стигм обусловили консультацию генетика и проведение аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* (хромосома 15q11.2) методом метилспецифической ПЦР. По результатам исследования был подтвержден синдром Прадера-Вилли. После окончания терапии и стабилизации состояния ребенок был выписан домой под наблюдение специалистов амбулаторного звена.

ДИАГНОЗ

Синдром Прадера-Вилли. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Таблица 5. Дифференциальная диагностика синдрома Прадера-Вилли

Заболевание	Общие черты с СПВ	Отличия от СПВ	Генетическая причина
Синдром Ангельмана (OMIM 105830)	Гипотония, задержка развития, нарушения речи	Частый смех, гиперактивность, атаксия, судороги, нет ожирения	Делеция материнской 15q11.2-q13 или отцовская односомия 15q11.2-q13, или мутация в гене <i>UBE3A</i>
Синдром Барде-Бидля (OMIM 209900)	Ожирение, гипогонадизм, задержка развития	Полидактилия, пигментный ретинит, почечные аномалии	Мутации в генах <i>BBS1</i> , <i>BBS10</i> и др.
Синдром Альстрема (OMIM 203800)	Ожирение, гипогонадизм, СД	Нейросенсорная глухота, дилатационная кардиомиопатия, нет гипотонии в младенчестве	Мутация в гене <i>ALMS1</i>
Синдром Коэна (OMIM 216555)	Гипотония, ожирение, ЗПР	Микрогнатия, выступающие резцы, миопия, нейтропения	Мутация в гене <i>VPS13B</i>
Синдром Лоуренса-Муна (OMIM 245800)	Ожирение, гипогонадизм, ЗПР	Спастическая параплегия, нет полидактилии	Мутации в гене <i>LMNA</i> и др.
Гипотиреоз (МКБ E03)	Гипотония, ожирение	Нет гиперфагии, характерных черт СПВ, низкий ТТГ/Т4	Не генетическое (аутоиммунный, врожденный)
Митохондриальные болезни	Гипотония, ЗПР	Нет гиперфагии, часто лактацидоз, поражение мышц/органов	Мутации мтДНК или ядерных генов

Продолжение таблицы 5

Синдром Дауна (ОМIM 190685)	Гипотония, ЗПР	Брахидактилия, эпикант, пороки сердца, нет гиперфагии	Трисомия хромосомы 21
---------------------------------------	-------------------	--	-----------------------

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Прадера–Вилли является одной из причин проявления «вялого ребенка» в неонатальном периоде. В старшем возрасте синдром Прадера–Вилли – самая частая генетически обусловленная причина развития ожирения. Данное обстоятельство нужно учитывать при проведении дифференциально-диагностического поиска, который крайне затруднен, особенно у новорожденных. Это обусловлено выраженным полиморфизмом клинических симптомов, возможным наличием здоровых сибсов.

В данных клинических наблюдениях основными симптомами, позволяющими заподозрить синдром Прадера–Вилли, были множественные стигмы дизэмбриогенеза и различные признаки общей гипотонии ребенка. Особенностью является ранняя диагностика, поскольку в мире в среднем диагностика происходит в возрасте 3–4 лет. Именно осведомленность неонатологов, неврологов, эндокринологов и генетиков о синдроме Прадера–Вилли позволила заподозрить и подтвердить заболевание на 18-й и 15-й дни жизни.

На сегодняшний день прямой таргетной терапии синдрома Прадера–Вилли не разработано, лечение детей с синдромом Прадера–Вилли требует комплексного подхода, включающего контроль питания, физическую активность и гормональную терапию. Ранняя диетологическая поддержка и мониторинг веса являются ключевыми для предотвращения ожирения и связанных осложнений.

После проведения диагностики и начальных этапов лечения описанные нами пациенты были выписаны под наблюдение педиатра, невролога, эндокринолога по месту жительства в удовлетворительном состоянии. Весовые кривые положительные. Родителям были даны рекомендации по дальнейшему питанию и образу жизни. Кормление при выписке самостоятельное по физиологической потребности, адаптированной молочной смесью, из бутылочки.

СИНДРОМ НОЯ-ЛАКСОВОЙ

Синдром Ноя–Лаксовой (МКБ-10: Q87.8 «Другие уточненные врожденные аномалии [пороки развития], вовлекающие множественные системы, Neu-Laxova syndrome 1- ОМIM #606879, Neu-Laxova syndrome 2- ОМIM #6109367») – крайне редко встречаемое генетическое заболевание с высоким уровнем плодовой и детской смертности. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется

задержкой роста плода и новорожденного, ихтиозиформными изменениями кожи и МВПР, что и приводит к раннему летальному исходу. Заболевание входит в группу серин-дефицитных расстройств, ассоциированных с нарушениями в генах *PHGDH*, *PSAT1* и *PSPH*. Всего в литературе встречается описание 91 ребенка с синдромом Ноя-Лаксовой. Синдром Ноя-Лаксовой может быть связан с мутациями в нескольких генах, кодирующих ферменты L-серинового пути: ген *PHGDH* кодирует фосфоглицератдегидрогеназу, *PSAT1*-фосфосеринаминотрансферазу 1, и *PSPH*-фосфосеринфосфатазу. При этом в рамках заболевания выделено 2 подтипа заболевания: синдром Neu-Laхова 1, ассоциированный с мутацией в *PHGDH*, и синдром Neu-Laхова 2, связанный с нарушениями в *PSAT1*. Тяжесть течения заболевания зависит от остаточной активности ферментативных систем. Вследствие нарушенного синтеза сфинголипидов и церамидов происходит нарушение кожного барьера, компонентов нервной системы.

Проявления синдрома Ноя-Лаксовой обобщены под термином «нейро-окуло-эктодермальная дисплазия». Тяжелые аномалии ЦНС считаются «обязательными» проявлениями. Среди поражений ЦНС наиболее часто встречаются микроцефалия, гипоплазия мозжечка, лиссенцефалия, гипоплазия или агенезия мозолистого тела и ветрикуломегалия. Также для пациентов с синдромом Ноя-Лаксовой описан характерный лицевой дизморфизм, включающий опущенный лоб, проптоз, гипертелоризм, микрогнатию, открытый рот с толстыми губами. Наиболее часто помимо вышеописанных признаков в литературе обозначены артрогрипоз, сгибающие контрактуры конечностей, ихтиоз и ВПС. Прогноз при синдроме Ноя-Лаксовой неблагоприятный. Дети умирают в течение первых часов и месяцев жизни от прогрессирования инфекционного процесса на фоне полиорганного поражения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Б. от матери 33-х лет от 2-й беременности, 1-х родов, предыдущая беременность завершилась самопроизвольным выкидышем. На 2-м скрининге была выявлена задержка роста плода, патология задней черепной ямки: гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела. Был получен отказ на проведение амниоцентеза. На сроке 35 недель гестации по результатам УЗИ выявлены эхо-признаки патологии зрительного анализатора, генерализованный отек подкожно-жировой клетчатки, микропенис. Мать близкородственный брак отрицала. Роды самопроизвольные на 41-й неделе гестации. Масса тела при рождении 1920 г, длина тела 42 см, окружность головы – 30 см, окружность груди – 30 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Показатели физического развития новорожденного по шкалам INTERGROWTH-21 соответствовали крайне низким для срока гестации. При пальпации определялись закрытые роднички, генерализованный отек подкожно-жировой клетчатки, сухая кожа, эктропион, открытый «рыбий» рот и несмыкаемые веки (рис. 14).

Признаки несостоятельности дыхания, высокий уровень стигматизации потребовали наблюдения в ОРИТН. При поступлении в ОРИТН состояние расценено как тяжелое за счет выраженной маловесности, дыхательной недостаточности 2 степени, неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения, ихтиоза. По результатам НСГ подтвержден синдром Денди-Уокера, признаки атрофии вещества головного мозга. По данным ЭхоКГ отмечалось сохранение фетальных коммуникаций – ДМПП 4,5 мм и ОАП 2 мм. По данным УЗИ глазного яблока описывались признаки врожденных пороков глаз – микрофтальмия, двусторонняя катаракта.
Фотографии сделаны и опубликованы с разрешения родителей



Рисунок 14 – Характерный фенотип ребенка с синдромом Ноя-Лаксовой: микроцефалия, артрогриппоз, ихтиоз, «рыбий рот», открытые веки

С рождения в общем анализе крови отмечался панцитопенический синдром, потребовавший назначения стимуляторов гемопоэза (филграстим 10 мкг/кг/сут). Выраженный панцитопенический синдром обусловил повторные гемотрансфузии эритроцитарной взвеси, аферезного лейкоцитредуцированного тромбоцитарного концентрата и свежезамороженной плазмы.

Учитывая особенности фенотипа, включающего голову микроцефальной формы, закрытые к моменту рождения роднички, «рыбий рот», готическое небо, гипоплазию носовых хрящей, вынужденную позу, полуоткрытые глаза, помутнение хрусталика, ихтиоз и наличие МВПР, ребенок консультирован генетиком. Даны рекомендации о проведении кариотипирования и полноэкзомного секвенирования. Кариотип – 46,XY. При полноэкзомном секвенировании выявлен патогенный вариант в гене *PSAT1* (с.296C>T, р.Ala99Val). У ребенка подтвержден клинически подозреваемый синдром Neu-Laxova.

В течение всего периода наблюдения у ребенка отмечалось рецидивирующее течение инфекционного процесса (пневмония, НЭК) с повторным развитием панцитопении. Пациент выхаживался в кувезе под тщательным мониторингом жизненных показателей с влажностью в

закрытой реанимационной системе 60%, ихтиозиформные изменения кожи требовали регулярной обработки эмолентами, инфекционный процесс требовал многократной смены антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Тяжесть состояния была обусловлена водно-электролитными нарушениями, стрессовой гипергликемией (уровень глюкозы до 11 ммоль/л), патологической неврологической симптоматикой, тяжелой белково-энергетической недостаточностью. В возрасте 3 месяца 19 дней, при новом эпизоде НЭК смерть наступила вследствие стремительного нарастания полиорганной недостаточности. Несмотря на весь комплекс реанимационных мероприятий, у ребенка констатирована биологическая смерть.

ДИАГНОЗ

Синдром Ноя-Лаксовой. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Фенотипическая схожесть синдрома Ноя-Лаксовой с другими генетическими заболеваниями требует проведения диагностического поиска. Синдром Ноя-Лаксовой (ОМIM #606879, #610936) необходимо дифференцировать с синдромом Уокера-Варбурга (ОМIM #236670), синдромом Смита-Лемли-Опица (ОМIM #270400), синдромом Миллера-Дикера (ОМIM #247200).

Характерные для синдрома Ноя-Лаксовой пороки ЦНС, ихтиозиформные изменения кожного покрова требуют проведения дифференциальной диагностики также с изолированным течением синдрома Денди-Уокера, с проявлениями цилиопатий (синдром Жубер) и ихтиозом как самостоятельного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Ноя-Лаксовой – это фетальная форма сериновых расстройств, связанная с развитием МВПР. У описанного ребенка прослеживался характерный для синдрома фенотип, включающий голову микроцефальной формы, закрытые роднички, готическое небо, вынужденную позу, полуоткрытые глаза, помутнение хрусталика. При инструментальной диагностике выявлены МВПР: атрофия вещества головного мозга, синдром Денди-Уокера, ДМПП и ОАП. В таблице 6 приведена сравнительная характеристика клинической картины, описанной в литературных источниках и у пациента Б.

Таблица 6. Сравнительная характеристика клинической картины, описанной в литературных источниках и у пациента Б.

Характеристики	Литература	Мальчик Б.
Срок постановки диагноза	12–41 неделя	21 неделя
Кариотип	В большинстве в норма	46, XY
Гены	<i>PHGDH, PSAT1 и PSPH</i>	<i>PSAT1</i>
Задержка роста плода	87%	+
Микроцефалия	85%	+
Пороки развития мозжечка	36%	+
Микрогнатия	68%	+
Проптоз	56%	+
Гипертелоризм	49%	+
Атрогрипоз	80%	+
Синдактилия	48%	-
Ихтиоз	53%	+

Принципиальным при обсуждении синдрома Ноя-Лаксовой является возможность антенатальной диагностики. Отличительные черты синдрома определяются уже во время второго скрининга. У описанного ребенка МВПР ЦНС и сердца были обнаружены на 20-й неделе. С целью антенатальной диагностики был предложен амниоцентез, однако получен отказ матери на вмешательство.

Пренатальная диагностика синдрома Ноя-Лаксовой позволяет назначить таргетную терапию пероральными препаратами серина для матери во время беременности. При отсутствии раннего старта таргетной терапии прогноз у детей с синдромом Ноя-Лаксовой крайне неблагоприятный. У мальчика Б. в 3 месяца 19 дней в результате прогрессирования инфекционного процесса на фоне многоорганного поражения, обусловленного генетической природой основного заболевания, наступил летальный исход.

СИНДРОМ ВОЛЬФА-ХИРШОРНА

Синдром Вольфа-Хиршхорна (МКБ-10: Q93.3, Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS, 4p-синдром) наряду с синдромом Ди Джорджи относится к синдромам смежных генов и ассоциирован с частичной делецией дистального сегмента короткого плеча хромосомы 4, встречающейся примерно у 1 из 20 000– 50 000 новорожденных. При этом размер делеции коррелирует с тяжестью течения заболевания. Основные проявления при синдроме Вольфа-Хиршхорна связаны с гаплонедостаточностью группы генов, среди которых: *WHSC1*, *WHSC2*, *LETM1*, *FGFR3*, *FGFRL1*, *TACC3*, *CTBP1*, *CPLX1*, *PIGG*, *MSX1*, что приводит к пре- и постнатальной задержке роста, МВПР, умственной отсталости, эпилепсии и характерному лицезному дисморфизму в виде «шлема греческого воина». Челюстно-лицевой дисморфизм включает широкую переносицу, высокую линию роста волос, выступающую глабеллу, изогнутые брови, гипертелоризм, эпикант, короткий фильтр, микрогнатию, рот с опущенными вниз уголками. Среди ВПР встречаются ВПС, пороки мочеполовой систем, аномалии скелета и ЦНС, иммунные нарушения.

Целью лечения детей с синдромом Вольфа-Хиршхорна является хирургическая коррекция ВПР, а также контроль функций сердечно-сосудистой системы и мочевыделительного тракта. Вследствие задержки психомоторного развития и сопутствующей эпилепсии пациенты с синдромом Вольфа-Хиршхорна нуждаются в постоянном наблюдении невролога и терапии противосудорожными препаратами. Нарушение глотания и патология строения органа слуха в совокупности с дефектами иммунной системы делают таких детей подверженными инфекциям респираторного тракта, которые требуют дополнительного назначения антибактериальной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Мальчик С., от матери с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (проведение лапароскопии по поводу разделения спаек, двуругая матка) от 1-й беременности, осложнившейся умеренной преэклампсией. На 17-й неделе беременности у плода были диагностированы МВПР: двухсторонняя расщелина губы, альвеолярных отростков и твердого неба, мультикистозная дисплазия правой почки, мегауретер слева. Роды 1-е экстренные оперативные на 37-й неделе гестации в связи с наличием внутриутробного дистресса плода, при амниотомии – выраженное маловодие. Масса тела при рождении – 2100 г, длина – 47 см, окружность головы – 34 см, груди – 29 см, по шкале Апгар – 6/7. По таблицам INTERGROWTH-21 показатель массы тела ниже 3 перцентиля. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности III степени и гемодинамических нарушений, требовавших респираторной и кардиотонической поддержки. С рождения обращали на себя внимание множественные стигмы дисэмбриогенеза, лицезного дисморфизм: крайне тяжелая деформация носа с привеском носового хряща, отсутствие бровей, ресниц, волос, лагофтальм, низко

посаженные уши с недоразвитым хрящом верхнего края ушной раковины, синдактилии пальцев ног (на правой – 3 пальца). С целью дальнейшего лечения и обследования ребенок был переведен в ОРИТН многопрофильной детской больницы. При поступлении состояние крайне тяжелое, отмечалась тотальная гиперемия кожного покрова с его истончением и наличием в области верхних и нижних конечностей небольших волдырей, на голове – капиллярное кровоизлияние. При осмотре обнаружен ВПР наружных половых органов – гипоспадия. В крови – воспалительные изменения (уровень ПКТ– 12,8 нг/мл, уровень СРБ 19 мг/л), тромбоцитопения (количество тромбоцитов $146,2 \cdot 10^9/\text{л}$) и анемия (уровень гемоглобина 81,1 г/л), аргументировавшие экстренный старт антимикробной терапии, проведение трансфузии свежезамороженной плазмы и эритроцитарной взвеси.

При проведении УЗИ было подтверждено наличие мультикистозной почки справа и уретерогидронефроза слева. По данным НСГ были выявлены недостаточная дифференцировка рисунка борозд и извилин вследствие морфофункциональной незрелости, а также гипоксически-ишемические изменения в перивентрикулярных зонах. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось обогащение и выраженность легочного рисунка в ниже-медиальных отделах, что соответствовало картине врожденной пневмонии.

Множественные стигмы дисморфогенеза, специфический лицевой дизморфизм, ВПР мочеполовой системы потребовали проведения консультации генетика, которым был заподозрен синдром Вольфа-Хиршхорна.

Состояние ребенка на всем протяжении госпитализации оставалось тяжелым за счет МВПР, врожденной двусторонней пневмонии и аномалии кожи по типу эпидермолиза. Отмечались многочисленные участки десквамации эпидермиса с экссудацией на спине, ягодицах, промежности, подошвенной поверхности стоп и ладонной поверхности кистей с начальной стадией отторжения ногтевых пластинок, по поводу чего проводилась регулярная обработка кожных дефектов заживляющими и очищающими гелями и пенками. Поражение почек сопровождалось повышением уровня мочевины (42 мМоль/л) и креатинина (331,2 мкМоль/л), протеинурией до 1 г/л. По результатам иммунологического исследования выявлен дефицит IgA (<0,05 г/л) и IgM (0,12 г/л). Гипопротеинемия (уровень общего белка 29,8 г/л), гипоальбуминемия (уровень альбумина 18 г/л) в результате транскутанных потерь аргументировали повторные инфузии альбумина. Наблюдались электролитные и метаболические нарушения в рамках массивной потери жидкости с экссудатом с кожных эрозий и течения воспалительного процесса (натрий – 173 мМоль/л, калий – 6,2 мМоль/л, лактат – 13 мМоль/л, pH – 7,287), которые требовали инфузий глюкозо-солевых растворов и раствора гидрокарбоната натрия.

По результатам хромосомного микроматричного анализа выявлена делеция короткого плеча (p) 4 хромосомы с позиции 68 345 до позиции 22 787 955, захватывающая регионы 4p16.1 – 16.3. Размер: 22 856 300 пар нуклеотидов. С дисбалансом ассоциирован синдром Вольфа-Хиршхорна (ОМIM #194190).

После попытки отмены респираторной и кардиотонической поддержки в возрасте 8 суток жизни у ребенка с МВПР и аномалиями развития с полиорганной недостаточностью произошла дестабилизация состояния с развитием гипотонии и брадикардии вплоть до асистолии. Проводимые в полном объеме реанимационные мероприятия оказались безуспешны. Была констатирована биологическая смерть.

ДИАГНОЗ

Синдром Вольфа-Хиршхорна.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Мультисистемное поражение при синдроме Вольфа-Хиршхорна требует проведения дифференциально диагностического поиска с другими генетическими аномалиями. При диагностике синдрома Вольфа-Хиршхорна необходимо исключение других заболеваний, также связанных с потерей участка хромосомы, включая синдром Вильямса (ОМIM #194050), синдром кошачьего крика (ОМIM #123450) и синдром Ангельмана (ОМIM #1105830), а также с аномалиями хромосомы 4, например с проксимальными интерстициальными делециями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Вольфа-Хиршхорна, помимо узнаваемого краниофациального фенотипа, включает широкий спектр ВПР и аномалий развития различных систем органов. При этом задержка темпов роста и отставание антропометрических показателей являются типичным проявлением синдрома и, как и лицевой дисморфизм, относятся к минимально необходимым симптомам для диагностики данного синдрома. Помимо характерных черт в виде «шлема греческого воина», в 80% случаев встречаются аномалии ушной раковины или низко посаженные уши, в 30% – односторонняя или двусторонняя расщелина губы и/или неба. ВПР почек в виде их дисплазии и гипоплазии выявляются в 40% случаев, ВПС – в 50%, а дефекты иммунной системы – в 67%.

Специфический челюстно-лицевой дисморфизм, малый к сроку гестации вес, гипотония позволяют заподозрить диагноз уже в неонатальном периоде и с помощью молекулярно-генетического исследования подтвердить его.

В дальнейшем у пациентов с синдромом Вольфа-Хиршхорна развивается отставание в физическом и психомоторном развитии и с частотой 93% – эпилептические припадки. Вариабельность и мультисистемность проявлений синдрома требует комплексного и междисциплинарного подхода к лечению таких пациентов

В приведенном клиническом случае заподозрить синдром Вольфа-Хиршхорна у ребенка позволили малая к сроку гестации масса и длина

тела, характерный лицевой дисморфизм и наличие МВПР мочеполовой и костной систем. При этом врожденная аномалия кожи по типу эпидермолиза не характерна для синдрома Вольфа-Хиршхорна, что потребовало дополнительного назначения наружной и инфузионной терапии и значительно осложнило течение заболевания. Транскутанные потери жидкости, микроэлементов и белка через эрозивные дефекты привели к дестабилизации метаболического и электролитного статуса ребенка, что в совокупности с полиорганной недостаточностью на фоне течения инфекционного процесса и МВПР привело к летальному исходу.

Генетическая патология вносит значительный вклад в структуру младенческой смертности и требует особой настороженности в клинической практике. Лечение и наблюдение таких детей осуществляется командой, включающей множество специалистов, с целью улучшения качества жизни и прогноза.

ТЯЖЕЛЫЙ ПОГРАНИЧНЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ ТИПА ХЕРЛИЦА

Врожденный буллезный эпидермолиз (МКБ-10: Q81) – генетически и фенотипически гетерогенная группа состояний из группы генодерматозов, связанная с мутациями в генах, кодирующих структурные компоненты кожного барьера. Основные проявления врожденного буллезного эпидермолиза ассоциированы с дефектами таких белков дермо-эпидермального и интраэпидермального соединения, как кератины 5 и 14, десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллагены VII и XVII типов, киндлин. В итоге происходит нарушение целостности эпидермиса, что ведет к хрупкости кожи и формированию пузырей на различных уровнях кожного барьера. В зависимости от уровня образования пузырей выделяют 4 основных типа врожденного буллезного эпидермолиза: простой, пограничный, дистрофический буллезный эпидермолиз и синдром Киндлера. При этом внутри основных типов выделяют около 30 клинических форм заболевания.

Одной из наиболее неблагоприятных форм заболевания со стремительным прогрессированием является тяжелый пограничный буллезный эпидермолиз, по ранее принятой классификации – тяжелый генерализованный пограничный буллезный эпидермолиз, летальный подтип Херлица (G. Herlitz) (МКБ-10: Q81.1, OMIM #226700). Подтип Херлица отличается появлением на коже и слизистых оболочках уже в раннем неонатальном периоде буллезных элементов с последующим их эрозированием и формированием избыточных грануляций. Длительное заживление эрозий ведет к их инфицированию, хроническому воспалению и болевому синдрому. Избыточные грануляции способствуют формированию стриктур респираторного и пищеварительного трактов. Характерно также поражение придатков кожи в виде анонихий, ониходистрофий, гипоплазии зубной эмали.

Целью лечения детей с тяжелым пограничным буллезным эпидермолизом является предотвращение вторичного инфицирования эрозивных дефектов и ускорение процесса заживления ран. Транскутанные потери микроэлементов и трудности в кормлении вследствие стриктур ЖКТ обуславливают коррекцию дефицитов адекватной инфузионной и нутритивной поддержкой. Появление нового генноинженерного препарата для лечения дистрофического буллезного эпидермолиза привело к значительному улучшению качества жизни таких пациентов, однако именно для летального подтипа Херлица разработанной таргетной терапии нет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка М., от близкородственного брака, от матери с отягощенным соматическим (аутоиммунный тиреоидит) и акушерско-гинекологическим анамнезом (токсикоз, обострение герпесвирусной инфекции I типа во II триместре); от 4-й беременности, 3-х родов (1-я беременность – самопроизвольный выкидыш, 2-я, 3-я беременности – рождение здоровых детей). Роды на 41-й неделе гестации с применением стимуляции окситоцином. Масса при рождении– 3470 г, длина– 51 см, оценка по шкале Апгар 9/10. Антропометрические показатели при оценке по таблицам INTERGROWTH-21 соответствовали средним гестационным значениям. При рождении состояние средней степени тяжести, наличие раны на правой голени размером 2х3 см и ониходистрофий обеих рук. С подозрением на врожденную генетическую патологию на 3-и сутки жизни ребенок был переведен в ОПН многопрофильной детской клинической больницы.

В отделении 2-го этапа выхаживания особого внимания заслуживали множественные эрозии и пузыри без признаков инфицирования (рис. 15, 16). Спонтанное образование новых элементов аргументировало осмотры хирургами-комбустиологами с обработкой кожных дефектов водными растворами антисептиков, вскрытием пузырей и наложением неадгезивных заживляющих повязок. Специфический характер кожных элементов, манифестация с рождения, близкородственный брак в анамнезе позволили заподозрить врожденный буллезный эпидермолиз. По результатам полноэкзомного секвенирования выявлена мутация в гене *LAMC2*, подтверждающая наличие тяжелого пограничного буллезного эпидермолиза, в гомозиготном варианте.

Фотографии приведены и опубликованы с разрешения родителей



Рисунок 15

Рисунок 16

Рисунок 15,16 – Эрозии на голени, ягодицах, ониходистрофии и анонихии кисти у ребенка с тяжелым пограничным буллезным эпидермолизом типа Херлиц.

Постоянное появление новых пузырей привело к быстрому нарастанию площади эрозий до 50%, росту маркеров воспаления (СРБ–43,6 мг/л). При посеве отделяемого из ран – патогенная флора, что требовало начала антибактериальной терапии. Вторичные гипоальбуминемия и гипогаммаглобулинемия (IgG 2,6 г/л) аргументировали внутривенное введение препаратов альбумина и иммуноглобулинов. Отмечалась положительная динамика: снижение объема ран и воспалительных маркеров, что позволило выписать девочку под амбулаторное наблюдение педиатра, дерматолога и иммунолога.

В возрасте 2 месяцев 6 дней – повторная госпитализация с жалобами на отказ от еды, гнойное отделяемое из ран. При поступлении состояние тяжелое в связи с признаками инфекционного токсикоза и дыхательной недостаточности. Площадь раневых поверхностей составила 60%.

Высокая воспалительная активность, анемия, гипоальбуминемия по результатам анализов крови, кандидемия и синегнойная инфекция кожи послужили показанием для назначения антимикробной терапии. Дисфагия и стрidor позволили заподозрить стриктуры гортани и пищевода. Из различных локусов выделялась полирезистентная флора, что требовало смены схем антибактериальной терапии.

Из-за нарастания респираторных расстройств на фоне генерализованной синегнойной инфекции была начата дыхательная поддержка в условиях ОРИТН. Проводилась коррекция анемии и вторичного иммунодефицита. Коагуляционные нарушения на фоне сепсиса в виде внутрисердечного тромбоза и геморрагического синдрома требовали трансфузий тромбоконцентрата и гемостатической терапии. ОПП и снижение систолической функции сердца в рамках синдрома полиорганной недостаточности аргументировали проведение кардиотонической поддержки и диуретической терапии.

Ребенку был присвоен паллиативный статус. На фоне нарастания полиорганной недостаточности: дыхательной, сердечно-сосудистой, ОПП

в возрасте 6 месяцев 28 дней наступил летальный исход. Состояние кожных покровов ребенка перед смертью отражено на рисунках 17, 18, 19.



Рисунок 17

Рисунок 18

Рисунок 19

Рисунки 17, 18, 19 –Эрозивное поражение и ониходистрофии нижней конечности

Зона эрозии без признаков эпителизации с участками кровоточивости занимала 90 % площади туловища.

ДИАГНОЗ

Врожденный буллезный эпидермолиз типа Херлиц. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Вариабельность клинической картины и полиорганность поражения требует проведения дифференциально-диагностического поиска между разными типами буллезного эпидермолиза до получения результатов молекулярно-генетического исследования (табл. 7).

Таблица 7. Сравнительная характеристика тяжелой формы пограничного буллезного эпидермолиза у девочки М. с другими типами

Тип эпидермолиза/ Характеристики	Простой тип	Пограничный тип	Дистрофический тип	Синдром Киндлера	Девочка М.
Тип наследования	Аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный

Продолжение таблицы 7

Ген(ы)	<i>KRT5, KRT14, PLEC, KLHL24, DST, EXPH5, CD151</i>	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6, ITGB4, ITGA3</i>	<i>COL7A1</i>	<i>KIND1</i>	<i>LAMC2</i>
Пораженные белки	Кератин 14, кератин 5, плектин, экзофилин 5, антиген буллезного пемфигоида 1	Ламинин 332, коллаген XVII типа, интегрин $\alpha\beta 4$, $\alpha 3$ -субъединица интегрина	Коллаген VII типа	Киндлин 1	Ламинин 332
Уровень формирования пузырей	Интраэпидермальный	На уровне lamina lucida	На уровне сосочкового слоя дермы	Смешанный	На уровне lamina lucida
Особенности морфологии	Глубки тонофиламентов, мелкие полудесмосомы, лизис базальных кератиноцитов	Мелкие полудесмосомы в малом количестве; в ряде случаев – нарушение адгезии на уровне базальных полюсов базальных клеток	Отсутствие якорных фибрилл	Коллоидные тельца в дерме, слоистость плотной пластинки, «пробелы» матрикса	Выраженные некроз, кариолизис, кариорексис, очаговые геморрагии; области грануляций со множеством лейкоцитов

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелый пограничный буллезный эпидермолиз в России составляет 61% от всех случаев врожденного буллезного эпидермолиза среди детей 1-го года жизни. Летальность в данной группе чрезвычайно высока и составляет 41,94%. Данная клиническая форма буллезного эпидермолиза отличается множеством системных проявлений: поражением пищеварительного, респираторного, мочевыделительного тракта, анемическим синдромом, белково-энергетической недостаточностью. Длительность и частота госпитализаций таких больных обусловлены

полиорганным поражением и тяжелым течением инфекционного процесса с исходом в септический процесс и полиорганную недостаточность.

Специфические кожные проявления в виде булл и пузырей, манифестация заболевания с рождения позволяет заподозрить орфанную патологию из группы генодерматозов, в частности – врожденный буллезный эпидермолиз. При этом поражение ногтей у новорожденных является предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Однако окончательную верификацию диагноза и оценку прогноза пациента с подозрением на врожденный буллезный эпидермолиз позволяет дать только молекулярно-генетическое исследование.

В приведенном клиническом случае у ребенка генетическая патология кожи манифестировала с изолированного эрозивного элемента и поражения ногтей, но в дальнейшем стремительно прогрессировала вплоть до генерализованного инфекционного процесса, вызванного полирезистентной флорой, стриктур гортани и пищевода, мультидефицитного состояния и полиорганной недостаточности. Адекватная местная и системная терапия не смогли предотвратить летальный исход у девочки с пограничным буллезным эпидермолизом типа Херлиц.

Генетическая патология по-прежнему вносит значительный вклад в смертность детей до 1 года. Генодерматозы, несмотря на редкость, требуют особой внимательности и осторожности. Будущее в лечении таких пациентов лежит в разработке эффективных таргетных генноинженерных препаратов.

Раздел 2. СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ КРАНИОСИНОСТОЗОВ

СИНДРОМ ПФАЙФФЕРА

Краниосиностоз (МКБ-10: Q75.0) – патологическое состояние, характеризующееся преждевременным закрытием одного или нескольких черепных швов, приводящее к деформации черепа, нарушению внутричерепной гемодинамики и, в ряде случаев, к неврологическим осложнениям. Среди множества форм краниосиностозов особое место занимают синдромальные варианты, встречающиеся в 15–30% случаев и возникающие вследствие генетических нарушений. Одним из таких состояний является синдром Пфайффера (acrocephalosyndactylia V типа, МКБ-10: Q 87.0, OMIM #101600) – редкое (1 на 100 000 новорожденных) генетическое заболевание, ассоциированное с мутациями в генах *FGFR1* и *FGFR2* и проявляющееся краниофациальными аномалиями, широкими и отклонёнными большими пальцами, а также различной степенью поражения ЦНС.

Клинические проявления синдрома Пфайффера варьируются по степени тяжести в зависимости от типа, а первые признаки нередко

диагностируются уже в антенатальном периоде, начиная с конца второго триместра. К числу характерных внутриутробных маркеров относятся атипичная форма черепа, вентрикуломегалия, гипертелоризм, экзофтальм, утолщение воротникового пространства и нарушения развития конечностей. В постнатальном периоде диагностический поиск помимо физикального обследования включает визуализирующие методы исследования: КТ черепа, МРТ головного мозга и рентгенографию конечностей, а также молекулярно-генетическое исследование.

Современные данные опровергают прежнее представление о том, что только синдромальные формы краниосиностозов имеют генетическую природу. Установлено, что как синдромальные, так и несиндромальные формы могут быть обусловлены мутациями в генах *FGFR1*, *FGFR2*, *TWIST1* и других. Более того, даже при несиндромальных краниосиностозах могут наблюдаться сопутствующие аномалии развития органов и систем.

В мировой медицинской литературе имеется единственное описание ребенка с пфайффероподобным синдромом, клинически напоминающим синдром Пфайффера, но без идентифицируемых мутаций в соответствующих генах. Это подчеркивает актуальность представления новых клинических наблюдений, способных расширить представление о спектре фенотипов, связанных с краниосиностозами, уточнить подходы к диагностике и ведению таких пациентов, а также подчеркнуть важность проведения полноэкзомного секвенирования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Г. родился от матери 38 лет с отягощённым гинекологическим анамнезом, от 2-й беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение, донорский сперматозоид). На 27-й неделе гестации при проведении скринингового УЗИ были выявлены деформация черепа, сращение швов, гипертелоризм, укороченные конечности. Роды срочные, самопроизвольные, на сроке 39 недель. При рождении масса тела ребёнка составляла 3000 г, длина тела – 48 см, окружность головы – 33 см, груди – 34 см. По шкале Апгар 7/8 баллов.

При первичном осмотре отмечались стигмы дизэмбриогенеза: брахицефалия, экзофтальм, гипертелоризм, гипоплазия верхней челюсти, короткая шея, а также укороченные и широкие пальцы, что стало основанием для широкого спектра диагностических мероприятий. Нарастающие респираторные нарушения, а также высокая вероятность ВПР головного мозга обусловили перевод ребенка в ОРИТН. Врожденная узость носовых ходов определила необходимость установки назальных протекторов (рис. 20). После стабилизации состояния, для дообследования и определения дальнейшей тактики ребенок Г. был переведен в профильный стационар. Проведение 3D-КТ костей черепа подтвердило панкраниосиностоз – синостоз коронарных, сагиттального и

лямбдовидного швов (рис. 21).

Фото представлено с разрешения законных представителей



Рисунок 20 – Фенотип ребенка с пфайффероподобным синдромом: брахицефалия, экзофтальм, врожденное сужение носовых ходов (установлены назальные протекторы), низко расположенные ушные раковины

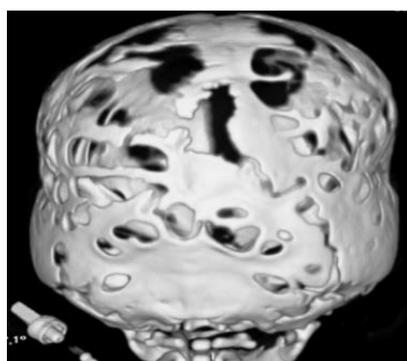


Рисунок 21 – 3D-компьютерная томография костей черепа: панкраниосиностоз, краниолакуния

Комплексное нейровизуализационное обследование, включающее НСГ и МРТ, выявило выраженные изменения: внутреннюю окклюзионную гидроцефалию с блоком на уровне водопровода мозга, дисгенезию мозолистого тела, аномалию Арнольда-Киари (рис. 22). Учитывая характерные черепно-лицевые изменения, был заподозрен синдром Пфайффера. В ходе проведения молекулярно-генетического тестирования на мутации в генах *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* – патогенных вариантов выявлено не было.

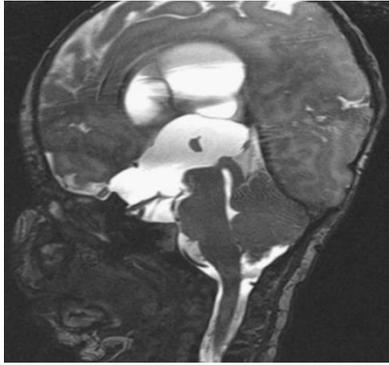


Рисунок 22 – Магнитно-резонансная томография головы: внутренняя окклюзионная гидроцефалия с блоком на уровне водопровода мозга, аномалия Арнольда-Киари, дисгенезия мозолистого тела

В возрасте 28 суток жизни на фоне прогрессирования гидроцефалии и признаков внутричерепной гипертензии ребёнку была проведена эндоскопическая 3-вентрикулоцистерностомия с плексусэктомией, акведуктопластикой и стентированием водопровода мозга. Нарастающие дыхательные расстройства, с отсутствием самостоятельного дыхания после удаления назальных протекторов, определили необходимость проведения нижней трахеостомии. Оперативные вмешательства прошли без осложнений, в послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика – снижение выраженности внутричерепной гипертензии, уменьшение размеров желудочковой системы, нормализация дыхания. Также к 3-недельному возрасту у мальчика Г. нарастали симптомы дисфагии, включающие многократную рвоту и отсутствие прибавок массы тела. В ходе проводимого обследования был диагностирован пилоростеноз, коррекция которого требовала проведения пилоромиотомии в возрасте 40 суток жизни.

В возрасте 2 месяцев жизни наблюдаемый пациент был выписан домой под наблюдение специалистов амбулаторного звена с рекомендациями о повторной госпитализации для проведения краниопластики, а также проведения полноэкзомного секвенирования ребенка и молекулярно-генетического обследования родителей.

В настоящее время мальчику Г. 6 лет и благодаря своевременно проведенным хирургическим вмешательствам, комплексной терапии, а также регулярному диспансерному наблюдению состояние пациента удовлетворительное, показатели физического и нервно-психического развития соответствуют возрастной норме.

ДИАГНОЗ

Пфайффероподобный синдром.

Постановка такого диагноза была связана с наличием клинических проявлений синдрома Пфайффера, в частности 1 типа. Отсутствие специфической генной мутации не исключает возможность другой генной мутации, являющейся причиной синдромальной патологии. Родители отказались от полногеномного секвенирования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциально-диагностический ряд в вышеописываемом случае включал синдромальные патологии, сопровождающиеся краниосиностомозом, скелетными аномалиями, ВПР головного мозга, а также единственный описанный в литературе случай пфайффероподобного синдрома.

Таблица 8. Дифференциальная диагностика пфайффероподобного синдрома с другими синдромальными краниосиностомозами

Признак	Ребенок Г.	Единственный описанный случай пфайффероподобного синдрома	Синдром Пфайффера 1 типа	Синдром Апера	Синдром Крузона
Генетическая мутация	?	?	<i>FGFR1</i> или <i>FGFR2</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR2</i>
Наличие краниосиностомоза	+	+	+	+	+
Аномалии развития конечностей	+	+	+	+	-
Пороки развития головного мозга	+	+	+	+	+
Снижение слуха	+	-	+	+	+
Симптомы дисфагии	+	-	+/-	+/-	+/-
Прогноз	Благоприятный	Неблагоприятный	Благоприятный	Относительно благоприятный	Относительно благоприятный

Помимо вышеприведенных заболеваний, в дифференциально-диагностический поиск нужно ввести остеоглофоническую дисплазию, напоминающую синдром Пфайффера и ассоциированную с мутацией в гене в *FGFR1* (8p11.23) OMIM 166250).

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай отражает сложность диагностики и ведения врождённых краниосиностомозов в условиях отсутствия молекулярно-генетической верификации. У новорождённого ребенка была выявлена типичная для синдрома Пфайффера 1 типа клиническая картина

– брахицефалия, гипоплазия средней зоны лица и орбит, экзофтальм, утолщение фаланг больших пальцев, сужение носовых ходов, а также нейровизуализационные изменения (окклюзионная гидроцефалия, дисгенезия мозолистого тела, аномалия Арнольда–Киари). Однако генетическое тестирование на мутации в генах *FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3* оказалось отрицательным, что позволило расценить фенотип как пфайффероподобный синдром.

Ранняя диагностика и мультидисциплинарный подход, включающий комбинированное нейрохирургическое вмешательство, краниопластику, лапароскопическую пилоромиотомию, трахеостомию, коррекцию респираторных нарушений, а также офтальмологическое и сурдологическое сопровождение, позволили стабилизировать состояние ребёнка и минимизировать риск осложнений. Данный случай подтверждает, что клиническое ведение пфайффероподобных форм не отличается от такового при классическом синдроме Пфайффера и требует раннего, скоординированного вмешательства команды специалистов.

Отсутствие характерных мутаций у пациента с выраженными фенотипическими признаками синдрома подчёркивает важность полноэкзомного секвенирования при краниосиностозах неясной этиологии, особенно в тяжёлых случаях, требующих интенсивной терапии. Такой подход не только способствует уточнению патогенеза и выявлению скрытых генетических дефектов, но и открывает возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий.

СИНДРОМ КРУЗОНА

Вторым по частоте встречаемости синдромальным краниосиностозом является синдром Крузона (МКБ-10: Q 75.1 OMIM #123500, «попугайная» болезнь, черепно-лицевой дизостоз), наследуемый по аутосомно-доминантному типу. Частота встречаемости краниосиностозов в целом составляет около 1 случая на 2000 новорожденных, а синдрома Крузона – 1 случай на 60 000 новорожденных. Синдром Крузона хоть и является наиболее благоприятной формой среди всех краниосиностозов, характеризуется ранним заращением швов черепа, что ведет к нарушению слуха, дыхания, зрения, отставанию в нервно-психическом развитии, экзофтальму, ортогнатическим проблемам. Срок постановки диагноза зависит от тяжести клинических проявлений: при тяжёлых формах заболевания диагноз устанавливается уже в неонатальном периоде. В ходе детального исследования синдрома Крузона было выделено 2 отдельных заболевания, связанных с двумя разными мутациями: развитие непосредственно синдрома Крузона ассоциировано с миссенс-мутацией в гене рецептора фактора роста фибробластов-2 (*FGFR2*), а синдрома Крузона с черным акантозом – с высокоспецифичной мутацией рецептора *FGFR3*. Характерные клинические проявления синдрома Крузона обнаруживаются уже при первичном осмотре. Наиболее

часто встречается брахицефалия, гипертелоризм, экзофтальм, уплощенный лоб, крючковатый нос и гипоплазия верхней челюсти. Перечисленные симптомы образуют характерный фенотип, известный как «крузоноидное лицо». Также может встречаться тригоноцефалия, скафоцефалия, акроцефалия. Микрогнатия верхней челюсти часто приводит к развитию прогнатии. Гипоплазия верхней челюсти наиболее выражена в предчелюстной области и обычно вызывает скученность зубов. Отличительной чертой именно синдрома Крузона является сохранное строение кистей и ступней. Синдром Крузона с черным акантозом ассоциирован с наличием толстой, темной, бархатистой кожи в складках тела (*acanthosis nigricans*), аномальной дерматоглифией пальцев. Оперативное вмешательство с проведением костнопластических операций позволяет увеличить объем черепа, выполнить коррекцию лицевого черепа и глазниц, что предотвращает последствия повышенного внутричерепного давления. На настоящий момент имеются данные о генно-инженерных препаратах, ингибирующих развитие мутации в системе гена *FGFR*. Прогноз при синдроме Крузона неопределенный, зависит от своевременности постановки диагноза и проведенного хирургического лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1.

Девочка от 2-й беременности, 2-х самопроизвольных родов на 40-й неделе гестации. Беременность протекала на фоне ОРВИ в I триместре. Масса при рождении – 3600 г, длина тела – 49 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели соответствовали возрастной норме. В неонатальном периоде ребенку был поставлен диагноз: «Краниосиностоз. Синостозная лобная плагиоцефалия справа». Родители от оперативного вмешательства отказались, наличие отягощенности семейного анамнеза по краниосиностозам отрицали.

В возрасте 7 лет ребенок поступил в хирургический стационар с жалобами на затруднение дыхания, искривление носовой перегородки, экзофтальм, покраснение глаз. Нейропсихическое развитие соответствовало возрасту. Отмечалось нарушение конфигурации черепа по типу синостозной лобной плагиоцефалии справа (подтвержденное результатом КТ), сглаженность и деформация лобной области в виде уплощения, смещение лобного бугра вверх и наружу. Также выявлялись укорочение и подъем верхнего края глазницы, смещение ушной раковины вперед и вниз, справа отмечалось компенсаторное выбухание лобно-височной области.

При проведении молекулярно-генетического исследования обнаружен патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в 9 экзоне гена *FGFR 2*, подтвержден диагноз: синдром Крузона.

Ребенку было выполнено оперативное вмешательство в объеме краниопластики с фиксацией титановыми мини-пластинами. Спустя 6 месяцев металлоконструкции были удалены. Для профилактики ксероза,

кератита, вторичных инфекционных осложнений и потери зрения в дальнейшем рекомендовано проведение блефароррафии.

Ребенок выписан домой из стационара после хирургического лечения в объеме краниопластики с рекомендациями о наблюдении специалистов по месту жительства. На момент выписки физическое и нейropsychическое развитие ребенка соответствовало возрасту.

ДИАГНОЗ

Синдром Крузона. Синостозная лобная плагиоцефалия справа. Состояние после оперативного вмешательства. *КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2.*

Ребенок от 2-й беременности, 2-х своевременных самопроизвольных родов. Беременность осложнилась течением ОРВИ в I триместре. На сроке гестации 28 недель был диагностирован ВПР-краниосиностоз. При сборе семейного анамнеза наличие синдромальных синостозов в семье родители отрицали. Роды на 39-й неделе гестации в заднем виде затылочного предлежания. Масса тела при рождении – 3200 г, длина – 52 см, окружность головы – 35 см, окружность груди - 32 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Несостоятельная дыхательная функция у ребенка потребовала интубации трахеи уже в родильном зале и дальнейшего проведения ИВЛ. Тяжесть состояния ребенка, вызванная синдромом угнетения, неврологическим дефицитом, нарушениями дыхания, глотания, обусловила дальнейший перевод в ОРИТН. При объективном осмотре определялись башенная форма черепа, короткая шея, гипертелоризм, экзофтальм, низко расположенные ушные раковины, гипоплазия средней части лица, расширенное основание носа (рис. 23, 24). Подозрение на атрезию хоан. При проведении УЗИ был подтвержден синостоз коронарных и лямбдовидных швов. При проведении НСГ выявлена выраженная дилатация передних рогов боковых желудочков. Синдромальный характер краниосиностоза подтвердил результат молекулярно-генетического исследования. В 9-м экзоне гена *FGFR3* был обнаружен патогенный вариант в гетерозиготном состоянии.

Учитывая наличие врожденного краниосиностоза с формированием деформации черепа, проведено хирургическое вмешательство в объеме двусторонней линейной краниотомии, теменно-затылочной краниоэктомии. В результате операции был удален синостозированный сагиттальный шов черепа, выполнена краниопластика. По данным НСГ в динамике отмечалось уменьшение дилатированных передних рогов боковых желудочков.

В возрасте 2-х месяцев ребенок выписан домой под амбулаторное наблюдение специалистов. На момент выписки в неврологическом статусе определялось нарастание двигательной активности, увеличение периода бодрствования с сохранением мышечной дистонии и гипорефлексии.

ДИАГНОЗ

Синдром Крузона. Синдромальный краниосиностоз. Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Состояние после оперативного вмешательства.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдром Крузона важно дифференцировать с другими синдромальными краниосиностозами. В отличие от синдрома Аперта, при котором помимо краниосиностоза встречается синдактилия конечностей, при синдроме Крузона наблюдаются нормальные кисти и стопы. При синдроме Пфайффера также определяется деформация конечностей с короткими широкими большими пальцами на ногах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранняя диагностика краниосиностозов является важным фактором своевременной организации лечебных мероприятий для предотвращения неблагоприятных исходов. Важным элементом постановки диагноза является клиническая оценка детей, учет характерного лицевого дисморфизма и аномалий черепа, множественных стигм.

В клиническом наблюдении № 1 у ребенка присутствовала классическая картина синдрома Крузона, включающая нарушение конфигурации черепа, экзофтальм, нарушение форм и размеров глазницы, затруднение носового дыхания за счет искривления носовой перегородки. Особенным было выявление редкого варианта деформации черепа – лобной плагицефалии. Несмотря на отказ родителей от оперативного вмешательства в раннем возрасте, состояние девочки после полного объема помощи в возрасте 7 лет с положительной динамикой.

В клиническом случае № 2, помимо «лицевых» аномалий и дыхательных нарушений, наблюдалась аномальная дерматоглифика пальцев, соответствующая синдрому Крузона с черным акантозом. Отсутствие *acanthosis nigricans* затрудняло точную постановку предварительного диагноза. По результатам генетического исследования у ребенка из 1-го клинического случая обнаружена мутация в гене *FGFR2*, у второго ребенка – в гене *FGFR3*.

Для своевременной диагностики и эффективной помощи детям с синдромом Крузона необходимо раннее проведение молекулярно-генетического исследования. Подозрение на синдром Крузона уже антенатально у пациентов с положительным семейным анамнезом требует применения пренатального генетического тестирования и углубленного УЗИ плода. Ранняя хирургическая коррекция дефектов на первом году жизни, как в клиническом наблюдении № 2, уменьшает вероятность тяжелых нарушений нервно-психического развития, позволяет избежать обструкции дыхательных путей и нарушений зрения, что приводит к более благоприятным исходам.

Фотографии проведены и опубликованы с разрешения родителей.



Рисунок 23

Рисунок 24

Рисунок 23, 24 – Фенотип ребенка Б. в 1,5 месяцев жизни, с синдромом Крузона с черным акантозом

СИНДРОМ АПЕРТА

Синдром Аперта, или акроцефалосиндактилия I типа (Q87.0, OMIM #101200) – заболевание, относящееся к группе синдромальных краниосиностозов. Яркими клиническими признаками синдрома Аперта являются черепно-лицевой дизостоз и симметричная синдактилия кистей и стоп. Частота встречаемости оценивается в широком диапазоне 1:65000–200000 живорождений, с одинаковой частотой поражения мальчиков и девочек. Среди всех синдромальных краниосиностозов на долю синдрома Аперта приходится от 4 до 5% случаев.

Диагностика акроцефалосиндактилии I типа основана на выявлении классических клинических признаков и идентификации гетерозиготной мутации в гене *FGFR2* с помощью молекулярно-генетического тестирования. Заболевание носит аутосомно-доминантный характер наследования. Тем не менее почти все случаи являются спорадическими, возникающими *de novo*.

Гены рецепторов фактора роста фибробластов 2-го типа (fibroblast growth factor receptor 2) – *FGFR2* играют центральную роль в формировании синдрома. Семейство факторов роста фибробластов (FGF), в которое входит ген *FGFR2*, регулирует рост и дифференцировку мезенхимальных и нейроэктодермальных клеток, что приводит к преждевременному сращению черепных швов в случае мутации в данном гене. Кроме того, при синдроме Аперта возникает аномальная экспрессия гена *KGFR*, расположенного на хромосоме 10, который кодирует последовательность белка, являющегося рецептором к фактору роста кератоцитов. Результатом аномальной экспрессии этого гена становятся нарушения формирования конечностей (синдактилия).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Б. от матери 34 лет, от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестационного СД со II триместра и многоводия и артериальной гипертонии с III триместра. На первом скрининге по УЗИ была выявлена

синдактилия кистей и стоп. По результатам проведенной инвазивной диагностики на 36-й неделе гестации – кариотип 46,XX. Ребенок от первых срочных оперативных родов на сроке гестации 40 недель. Масса тела ребенка при рождении составляла 3020 г, длина тела – 49 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. По шкале INTERGROWTH-21 антропометрические показатели ребенка соответствовали сроку гестации.

Наличие дыхательных расстройств, потребовавших проведения респираторной поддержки методом СРАР, и признаки возможного аспирационного синдрома обусловили маршрутизацию ребенка в ОПИТН. На вторые сутки жизни было отмечено нарастание симптомов инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности, лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СРБ до 33 мг/л и рентгенологическая картина воспалительных изменений в легочной ткани. Была назначена антибактериальная терапия, противогрибковая и дезинтоксикационная терапия.

В возрасте 13 суток жизни ребенок был переведен в профильный стационар для дальнейшего выхаживания, уточнения диагноза, определения тактики лечения. При поступлении в ОПН состояние расценивалось как средней тяжести, обусловленное наличием вероятной синдромальной патологии. Отмечалось расхождение костей черепа по сагиттальному и лобному шву до 1,5 см, лямбдовидному 0,5 см. Наблюдалась выраженная деформация черепа по брахицефальному типу, обусловленная преждевременным синостозом коронарных швов. Аномалии строения лица включали в себя гипоплазию орбитальных структур и средней зоны лица: запавшей переносицей, клювовидной деформацией носа и микрогнатией. Ушные раковины расположены аномально низко, небо имеет арочную форму (рис. 25). Со стороны опорно-двигательного аппарата отмечалась полная синдактилия как кистей, так и стоп (рис. 26).

В неврологическом статусе превалировал синдром угнетения центральной нервной системы. Отмечались типичные признаки синдрома «вялого ребенка»: генерализованная мышечная гипотония, снижение рефлекторной активности. Сухожильные рефлексы новорожденного (хватательный, ладонно-ротовой) нестойкие. По данным НСГ визуализировались эхо-признаки дилатации боковых желудочков. Офтальмологическое обследование и аудиологический скрининг показали отсутствие каких-либо патологических изменений.

Результат расширенного неонатального скрининга патологии не выявил. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлен патогенный вариант в гене *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2), что в совокупности с вышеперечисленными анамнестическими данными, характерным симптомокомплексом подтвердило наличие синдрома Аперта.

После окончания терапии и стабилизации состояния ребенок был выписан домой с рекомендациями по наблюдению у педиатра, невролога,

оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга в поликлинике и специализированных учреждениях по месту жительства.

ДИАГНОЗ

Синдром Аперта. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При отсутствии характерных клинических проявлений синдрома Аперта для проведения дифференциальной диагностики с другими синдромальными формами краниосиностоза целесообразно использовать методы молекулярно-генетического тестирования, включая экзомное или геномное секвенирование. Дифференциальная диагностика синдрома Аперта представлена в таблице 9.

Таблица 9. Дифференциальная диагностика синдрома Аперта с другими синдромальными патологиями

Синдром	Общие черты с синдромом Аперта	Отличительные клинические признаки	Генетическая основа
Синдром Аперта (ОМIM #101200)	– Краниосиностоз (коронарный/сагиттальный швы) – Гипоплазия средней зоны лица – Экзофтальм	– Тяжелая синдактилия (кисти/стопы по типу "варежки") – Характерное лицо: выпуклый лоб, антимоңголоидный разрез глаз	<i>FGFR2</i> (10q26.13), миссенс-мутации (S252W, P253R)
Синдром Крузона (ОМIM #123500)	– Краниосиностоз (чаще коронарный) – Гипоплазия верхней челюсти – Экзофтальм	– Нет синдактилии – Гипертелоризм – Прогрессирующая деформация черепа	<i>FGFR2</i> (10q26.13), мутации в IgII/IgIII доменах (C342Y, A391E)
Синдром Пфайффера (ОМIM #101600)	– Краниосиностоз – Гипоплазия лица – Возможна синдактилия (менее выраженная)	– Деформированные большие пальцы кистей и стоп – Вариабельная тяжесть (типы 1–3)	<i>FGFR1</i> (8p11.23), <i>FGFR2</i> (10q26.13) (P252R в <i>FGFR1</i>)
Синдром Сэтре-Чотзена (ОМIM #101400)	– Краниосиностоз (коронарный) – Гипоплазия верхней челюсти	– Низкая линия роста волос, птоз – Асимметрия лица	<i>TWIST1</i> (7p21.1), делеции/мутации (E117, R118His)

Продолжение таблицы 9

Синдром Карпентера (OMIM #201100)	– Краниосиностоз (мультишовный) – Аномалии лицевого скелета	– Полидактилия, ожирение – Задержка развития – Редкие пороки сердца	<i>RAB23</i> (6p12.1), нонсенс-мутации (E88, R164Gln)
Синдром Гольденхара (OMIM #164210)	– Гипоплазия челюсти (односторонняя)	– Гемифациальная микросомия, эпibuльбарные дермоиды – Аномалии ушей	Гетерогенный (<i>FOXI3, SF3B2</i>), чаще спорадические случаи

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие характерных черепно-лицевых особенностей и аномалий кистей и стоп в большинстве случаев позволяет заподозрить синдром Аперта уже на этапе пренатального скрининга. Физикальный осмотр новорожденного играет ключевую роль в постановке диагноза. Синдром диагностируется на основании типичных клинических признаков, включающих многошовный краниосиностоз, гипоплазию средней зоны лица, аномалии основания черепа и симметричную синдактилию конечностей. Окончательное подтверждение диагноза осуществляется при выявлении гетерозиготного патогенного варианта гена *FGFR2* с помощью молекулярно-генетического тестирования.

Пренатальная диагностика имеет особое значение, так как позволяет визуализировать изменения формы черепа и лицевых структур. Надёжным ультразвуковым маркером синдрома является симметричная комплексная синдактилия («руки-варежки»). В ряде случаев до появления выраженных костных аномалий могут быть выявлены пороки развития сердечно-сосудистой системы или центральной нервной системы.

В представленном клиническом случае решающую роль сыграло раннее выявление аномалий развития кистей и стоп, что позволило ускорить постановку диагноза, обеспечить своевременную медицинскую помощь и запланировать этапные хирургические вмешательства. Основными задачами хирургического лечения являются увеличение объема полости черепа для профилактики внутричерепной гипертензии и коррекция синдактилии. Раннее проведение краниофациальных операций снижает риск задержки когнитивного развития, связанной с повышением внутричерепного давления при преждевременном синостозировании черепных швов. Несмотря на наличие характерного фенотипического комплекса, вариабельность клинической картины может затруднять раннюю диагностику синдрома. Тем не менее при своевременной хирургической помощи прогноз в целом считается благоприятным: большинство пациентов могут иметь нормальную или близкую к нормальной продолжительность жизни. Кроме того, своевременно

пролеченные дети имеют лучшие шансы на социальную адаптацию и сохранение когнитивных функций.



Рисунок 25 – Внешний вид пациента с синдромом Аперта: деформация черепа за счет синостоза коронарных швов с 2 сторон, брахицефалия, большой родничок смещен кпереди на лоб, гипоплазия орбит и средней трети лица, западающая переносица, клювовидный нос, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины.



26А



26Б

Рисунок 26: 26А – Синдактилия кистей; 26Б – синдактилия стоп

Фото представлено с разрешения законных представителей

СИНДРОМ ПФАЙФФЕРА 2 ТИПА

Синдром Пфайффера (acrocefalosyndactyly type V, МКБ-10: Q87.0, OMIM #101600) – редкое наследственное заболевание с широким спектром клинических проявлений, относящееся к синдромальным краниосиностозам. Наиболее часто встречающиеся признаки включают: краниофасциальный дизостоз, гипертелоризмом, экзофтальм, гипоплазию верхней челюсти, нарушение слуха, аномальное развитие конечностей и, в тяжелых случаях, нарушение нейропсихического развития. Частота встречаемости составляет 1 случай на 100 000 новорожденных, вне зависимости от расы, национальности и пола.

Синдром Пфайффера имеет характерное аутосомно-доминантное наследование. Чаще всего развитие обусловлено дефектами в генах *FGFR1* и *FGFR2*, которые относятся к семейству факторов роста фибробластов (FGF – fibroblast growth factor receptor) и кодируют белки рецепторов фактора роста фибробластов 1 и 2 соответственно. Эти рецепторы в основном участвуют в трансформации плюрипотентных стволовых клеток

в остеобласты в процессе эмбрионального развития. Мутации в этих генах могут привести к длительной передаче белковых сигналов, что приводит к преждевременному сращиванию костей черепа и неправильному развитию костей конечностей.

Синдром Пфайффера I типа связан с мутациями в гене *FGFR1* и *FGFR2*, а синдром Пфайффера II и III типов обусловлен мутациями в гене *FGFR2*. Мутации в гене *FGFR1* вызывают только небольшой процент случаев синдрома Пфайффера типа I и обычно не связаны с другими типами. Четыре основные мутации *FGFR2* ответственны за тяжелые формы синдрома, тогда как мутация *FGFR1* обычно приводит к относительно легкому фенотипу.

В отдельную патогенетическую группу выделяют синдром Пфайффера, причиной которого является мутация *de novo*. Риск ее возникновения повышается у детей, рожденных в семье, где отец старше 35 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка X., первая из двойни, родилась от матери 37 лет с отягощенным гинекологическим анамнезом (5 медицинских аборт), от 8-й осложненной беременности (бихориальная биамниотическая двойня, угроза прерывания, истмико-цервикальная недостаточность), 3-х родов. На 29-й неделе гестации у одного из плодов при скрининговом УЗИ были выявлены признаки преждевременного сращения костей черепа и лицевого дизостоза. Родоразрешение проводилось оперативным путем на сроке гестации 34 недели. При рождении описываемая пациентка имела массу тела 2570 г, длину тела – 47 см, окружность головы – 34 см, окружность груди – 33 см, оценку по шкале Апгар 4/6 баллов. Согласно таблицам INTERGROWTH-21 антропометрические показатели соответствовали гестационному возрасту.

Умеренная асфиксия в родах, выраженные дыхательные нарушения и врожденный порок развития в виде лицевого дизостоза аргументировали необходимость проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, включающие интубацию трахеи и ИВЛ. Сложность реанимации усугублялась развитием респираторного дистресс-синдрома, требующего инстилляций экзогенного сурфактанта. Состояние ребенка расценивалось как крайне тяжелое, в связи с чем девочка X. была переведена в ОРИТН.

В ходе осмотра отмечались множественные стигмы дизэмбриогенеза: башенный череп, экзофтальм, скошенный затылок, диспластичные ушные раковины, укорочение шеи. Методы нейровизуализации демонстрировали признаки органического и гипоксически-ишемического поражения головного мозга, а также гидроцефалии. Была проведена 3D-КТ костей черепа, выявлен бикоронарный и билиямбдовидный синостозы, формирование черепа по типу "листа клевера" с уплощением черепа в передне-заднем направлении, а также сужение большого затылочного отверстия. Большой родничок и сагиттальный шов представляли собой единый диастаз костей шириной

30–35 мм. Также были обнаружены аномалии лицевого скелета: гипоплазия носовых костей, ложный экзофтальм. По заключению отоларинголога у девочки имели место атрезия хоан и неполная атрезия наружных слуховых проходов. Помимо черепно-лицевых аномалий обращали внимание изменения конечностей в виде удлинения и утолщения первых пальцев кистей и стоп (рис. 27).

В динамике отмечалось ухудшение состояния с нарастанием мышечной дистонии и угнетением сознания. В результатах лабораторных исследований отмечались анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз и повышение показателей острофазных белков.

Особенности фенотипа аргументировали консультацию ребенка генетиком с последующим молекулярно-генетическим исследованием. Полноэкзомное секвенирование подтвердило наличие патогенного варианта в гене *FGFR2*, что в совокупности с клинической картиной позволило установить диагноз синдрома Пфайффера 2 типа. В связи с сохраняющейся дыхательной недостаточностью ребенок находился на искусственной вентиляции легких в течение 5 месяцев с последующим наложением трахеостомы. Для коррекции анемии требовалось проведение 4 гемотрансфузий.

В ходе динамического КТ-исследования с 3D-реконструкцией отмечалась прогрессирующая гидроцефалия, что явилось показанием к выполнению двусторонней краниотомии в возрасте 1 месяца 20 дней. Однако оперативное вмешательство не привело к полной нормализации состояния, и через 2 недели была выполнена имплантация вентрикулоперитонеального шунта с положительным эффектом. Контрольное обследование через 2 месяца после операции продемонстрировало уменьшение признаков гидроцефалии, вентрикуломегалии и перивентрикулярной лейкомаляции. Также наблюдалось улучшение в неврологическом статусе: регресс синдрома угнетения ЦНС и положительная динамика в моторном развитии. На фоне проводимой терапии отмечалась нормализация показателей гемограммы.

В возрасте 4 месяцев ребенок был выписан домой с признаками задержки физического и психомоторного развития. В возрасте 3 лет 10 месяцев состояние ребенка оставалось стабильным, однако сохранялось значительное отставание в нервно-психическом развитии. Оценка по шкале Бейли-III показала уровень развития ниже среднего.

ДИАГНОЗ

Синдром Пфайффера 2-го типа. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Синдром Пфайффера 2 типа представляет собой тяжелую патологию, относящуюся к группе FGFR-ассоциированных краниосиностозов, с которыми в первую очередь требуется проводить дифференциальный диагноз (табл. 10).

Таблица 10. Дифференциальная диагностика синдрома Пфайффера 2-го типа.

Синдром	Общие черты с Пфайффера 2 типа	Ключевые отличия	Генетика
Пфайффера 2 типа (ОМIM #101600)	Краниосиностоз, гипоплазия средней части лица, аномалии конечностей		<i>FGFR1, FGFR2</i>
Аперта (ОМIM #101200)	Краниосиностоз, гипоплазия лица, синдактилия	Синдактилия по типу "перчатки" (2–5 пальцы сращены), менее выраженная деформация черепа	<i>FGFR2</i>
Крузона (ОМIM #123500)	Краниосиностоз, экзофтальм, гипоплазия верхней челюсти	Нет аномалий конечностей, характерны глазные симптомы (гипертелоризм, страбизм)	<i>FGFR2, FGFR3</i>
Карпенгер (ОМIM #201000)	Краниосиностоз, синдактилия, полидактилия	Ожирение, пороки сердца, преаксиальная полидактилия	<i>RAB23, MEGF8</i>
Прогероидный синдром Фонтейна (ОМIM #612289)	Краниосиностоз, гипоплазия лица, аномалии дистальных фаланг	Сниженное количество подкожной клетчатки, старческая внешность	<i>SLC25A24</i>

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Пфайффера II типа представляет собой тяжёлое наследственное заболевание, обусловленное множественным преждевременным синостозом черепных швов. Это приводит к выраженной деформации черепа по типу «листа клевера», резкому

уменьшению внутричерепного объема и высокому риску жизнеугрожающих осложнений. В ряде случаев аномалии конечностей отсутствуют, что существенно затрудняет раннюю диагностику.

Патогномоничным диагностическим маркером считается выявление характерной деформации черепа при пренатальном УЗИ. Однако для окончательного подтверждения диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического анализа, который чаще всего выявляет мутации в гене *FGFR2*, реже – в гене *FGFR1*.

В описанном случае у ребёнка выявлены все указанные проявления: деформация черепа по типу «листа-клевера», гидроцефалия, нарастающая внутричерепная гипертензия, атрезия хоан, неполная атрезия слухового прохода, расходящееся косоглазие. Компьютерная томография костей черепа позволила визуализировать преждевременный синостоз коронарных и лямбдовидного швов, а также суженное большое затылочное отверстие, что было очень важно при планировании хирургической коррекции.

Лечение синдрома Пфайффера остаётся преимущественно симптоматическим: ранняя нейрохирургическая коррекция краниосиностоза и гидроцефалии, включая вентрикулоперитонеальное шунтирование, способствует снижению давления и регрессу неврологических симптомов. Несмотря на проводимую терапию, у пациентов с синдромом Пфайффера II типа почти всегда отмечаются тяжёлые неврологические нарушения и высокий риск ранней летальности. В отличие от синдрома Пфайффера I типа, при котором интеллект и продолжительность жизни могут сохраняться, прогноз при II типе остаётся неблагоприятным.

Таким образом, синдром Пфайффера II типа характеризуется тяжёлым клиническим течением и требует комплексного подхода к ведению пациентов. В перспективе развитие таргетных методов лечения может улучшить прогноз и качество жизни больных.

Фото представлено с разрешения законных представителей



Рисунок 27 – Фенотип ребенка с синдромом Пфайффера 2-го типа: аномалия развития левой конечности в виде удлинения и расширения первого пальца стопы

Раздел 3. ОБМЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

БОЛЕЗНЬ КРАББЕ

Болезнь Краббе (МКБ-10: E75.2, OMIM #245200), или глобонидноклеточная лейкодистрофия, представляет собой редкое (1–2 случая на 100 000 новорожденных детей), но крайне тяжелое наследственное заболевание центральной и периферической нервной системы, обусловленное дефицитом фермента галактоцереброзидазы (GALC, galactocerebrosidase). Это генетически детерминированное нарушение обмена липидов приводит к разрушению миелиновой оболочки и прогрессирующей демиелинизации, что вызывает быстрое ухудшение в неврологическом статусе и в большинстве случаев приводит к летальному исходу в детском возрасте. Несмотря на ограниченность случаев, болезнь Краббе занимает значимое место среди лейкодистрофий ввиду своей высокой инвалидизирующей способности и ограниченных терапевтических возможностей.

Современные данные свидетельствуют о широком спектре клинических проявлений и гетерогенности мутаций, выявляемых у пациентов из различных популяций, что затрудняет своевременную диагностику и подбор оптимальной терапии. В то же время активное развитие новых диагностических и терапевтических подходов, включая генную терапию и методики раннего скрининга, вселяет надежду на существенное улучшение прогноза у пациентов с этой патологией.

Особенно актуальным является детальное изучение течения инфантильной формы болезни Краббе, проявляющейся в первом полугодии жизни, что позволяет разработать стандартизированные критерии диагностики и оценки прогрессирования заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В возрасте 11 месяцев мальчик Т. был госпитализирован в ОРИТН многопрофильного детского стационара в связи с нарастающей одышкой и судорожным синдромом. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился недоношенным на сроке гестации 33 недели. С рождения наблюдался у специалистов с признаками гипоксически-ишемического поражения ЦНС, гидроцефального синдрома и тонусо-двигательных нарушений по типу спастического тетрапареза. С 6 месяцев отмечалось прогрессирующее ухудшение моторного и психоречевого развития, эпизоды резкого плача, появление судорожных приступов, что послужило основанием для проведения МРТ головного мозга, выявившего изменения, подозрительные на болезнь Краббе. В возрасте 8 месяцев ребенок перенес внебольничную пневмонию, после которой длительно сохранялись субфебрильная температура и признаки дыхательной недостаточности. В 9 месяцев ребенок был повторно госпитализирован по экстренным показаниям с клиникой нарастающей одышки, гипоксемии и подозрением на пневмонию.

В ходе описываемой госпитализации было подтверждено рецидивирующее течение полисегментарной пневмонии смешанной бактериальной этиологии (*Acinetobacter pittii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), а также наличие кандидоза кишечника и смешанной герпесвирусной инфекции (Цитомегаловирус, вирус Эбштейн-Барр). Проводились курсы интенсивной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии с частичной положительной динамикой.

На фоне прогрессирующего неврологического дефицита сформировались тяжелые осложнения: спастическая тетраплегия, псевдобульбарный синдром, грубая задержка психомоторного развития, дыхательная недостаточность центрального и периферического генеза, требующая постоянной респираторной поддержки. В связи с утратой самостоятельного глотания и высоким риском аспирации были выполнены постановка постоянной трахеостомы и эндоскопически ассистированная гастростомия. Судорог на фоне противосудорожной терапии не отмечалось. Питание осуществлялось энтерально через гастростому специализированными антирефлюксными смесями, с постепенным увеличением объема.

В клинической картине наблюдалось последовательное угнетение церебральной и двигательной активности, отсутствие двигательных реакций, хроническое нарушение сознания (умеренная кома по шкале Глазго 6 баллов), симптом Грефе, гиперсаливация, отсутствие фиксации взгляда. На основании клинико-инструментальных данных, где решающую роль сыграли характерная неврологическая симптоматика и МРТ-признаки демиелинизации, был выставлен диагноз – Болезнь Краббе.

На момент выписки состояние расценивалось как тяжелое, относительно стабильное на фоне паллиативного ведения, с выраженным неврологическим дефицитом и полной зависимостью от аппаратной ИВЛ. По желанию родителей мальчик Т. был переведен в ОРИТН в многопрофильный детский стационар города Грозный для дальнейшего наблюдения и паллиативной помощи. Прогноз для жизни неблагоприятный.

ДИАГНОЗ

Болезнь Краббе (галактозилцерамидный липидоз, глобоидноклеточная лейкоцистрофия, острая детская форма).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз болезни Краббе требует исключения других наследственных лейкоцистрофий и метаболических заболеваний, проявляющихся сходной клинической картиной – прогрессирующей демиелинизацией, неврологическим регрессом и характерными изменениями на МРТ головного мозга. К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциацию, относятся метахроматическая лейкоцистрофия, аденолейкоцистрофия,

лейкодистрофия Цанкерта, а также некоторые пероксисомальные нарушения и мукополисахаридозы.

Важным диагностическим критерием является молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить мутации в гене *GALC*, ответственные за развитие болезни Краббе, что существенно облегчает дифференцировку с другими лейкодистрофиями, имеющими различные генетические маркеры. Кроме того, биохимическое исследование активности фермента галактоцереброзидазы в крови и культуре фибробластов является ключевым методом для подтверждения диагноза и исключения похожих по симптоматике заболеваний.

Клинические особенности, такие как раннее начало заболевания, быстрое прогрессирование неврологических симптомов и характерные данные нейровизуализации, также помогают в постановке правильного диагноза и исключении других патологий, сопровождающихся лейкодистрофией.

Комплексный подход, включающий клиническую оценку, биохимические тесты и молекулярно-генетическую диагностику, является необходимым для точного распознавания болезни Краббе и выбора адекватной тактики лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай отражает типичное течение острой инфантильной формы болезни Краббе, характеризующейся ранним дебютом, стремительным прогрессированием и крайне неблагоприятным прогнозом. В ходе наблюдения ребенок Т. проявил классический симптомокомплекс данного заболевания, а именно: задержку моторного и психоречевого развития, судорожный синдром, прогрессирующую спастическую тетраплегию и псевдобульбарный синдром.

Особое значение в диагностике сыграли нейровизуализационные данные, подтвердившие наличие диффузной демиелинизации белого вещества, характерной для глобидноклеточной лейкодистрофии. Следует отметить, что раннее проведение МРТ у детей с подозрением на наследственные лейкодистрофии позволяет существенно ускорить процесс постановки диагноза и назначить молекулярно-генетическое исследование, являющееся «золотым стандартом» для верификации патологии.

В данном случае диагноз был поставлен на основании клинической картины и результатов инструментальных исследований. Ребенку было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования, однако в связи с его отъездом в другой город мы не обладаем информацией о его результате. Интересно, что данные российских исследований указывают на наличие специфического спектра мутаций, характерных для нашей территории, что подчеркивает необходимость внедрения национальных панелей молекулярного скрининга.

Тяжелое течение заболевания в сочетании с рецидивирующими инфекционными осложнениями, в том числе пневмониями смешанной

бактериальной этиологии, кандидозом и герпесвирусной инфекцией, указывают на развитие вторичного иммунодефицита у описываемого ребенка, обусловленного сочетанием тяжелого неврологического дефицита с нарушениями дыхания и питания. Эти осложнения не только усугубляют неврологический дефицит, но и становятся одной из причин летальных исходов у пациентов с инфантильной формой болезни Краббе.

Паллиативная тактика, реализованная в данном случае, была обусловлена поздней диагностикой и отсутствием эффективных патогенетических методов лечения на стадии выраженных необратимых изменений. Хотя трансплантация гемопоэтических стволовых клеток демонстрирует перспективные результаты при их проведении в пресимптоматическом или раннем симптоматическом периоде, в условиях значительного неврологического дефицита и соматических осложнений их эффективность существенно снижается.

Таким образом, представленный случай подтверждает критическую важность и необходимость раннего неонатального скрининга, направленного на выявление дефицита GALC в доклинической фазе, что открывает возможности для своевременного применения терапий, способных замедлить или в перспективе предотвратить развитие тяжелой инвалидизации. Комплексный междисциплинарный подход, включающий педиатров, неврологов, генетиков и специалистов по паллиативной помощи, является ключевым условием оптимизации качества жизни таких пациентов и их семей.

D-2-ГИДРОКСИГЛУТАРОВАЯ АЦИДУРИЯ II ТИПА

D-2-гидроксиглутаровая ацидурия II типа (МКБ-10: E72.8, OMIM #613657) – малоизученное и крайне редко встречаемое заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ (НБО), вызываемое нарушениями в гене *IDH2*, связанном с ферментом изоцитратдегидрогеназой 2. Заболевание чаще связано с мутацией *de novo*, однако встречаются случаи наследования заболевания по аутосомно-доминантному типу. Механизмом развития клинических проявлений выступает патологическое накопление 2-гидроксиглутарата в биологических жидкостях организма. Основными клиническими проявлениями, позволяющими заподозрить D-2-гидроксиглутаровую ацидурию, выступают неврологические нарушения, мышечная гипотония, задержка нервно-психического развития и кардиомиопатия.

Заболевание входит в группу 2-гидроксиглутаровых ацидурий, включающих 4 патологии: L-2, D-L- и D-2-гидроксиглутаровые ацидурии I и II типа.

У пациентов с D-2-гидроксиглутаровой ацидурией II типа уровень D-2-гидроксиглутарата выше, чем у пациентов с I типом, что обуславливает более тяжелое течение заболевания с ранней манифестацией.

D-2-гидроксиглутаровая ацидурия II типа ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и короткой продолжительностью жизни

вследствие развивающегося полиорганного поражения с реализацией судорожного синдрома, тяжелой задержки нервно-психического развития и кардиомиопатии.

Характерные для заболевания поражения ЦНС определяются на МРТ и включают задержку миелинизации, увеличение желудочков и субарахноидальных пространств, субэпендимальные кисты и изменения сигналов в белом веществе, базальных ганглиях, таламусе, гипоталамусе, чёрной субстанции и околосредоводном сером веществе.

Посиндромная терапия, внедрение и наработка исследований по использованию таргетной терапии выступают в качестве перспективных направлений, позволяющих улучшить в будущем прогноз и качество жизни пациентов. D-2-гидроксиглутаровая ацидурия не включена в программу расширенного неонатального скрининга, что требует проведения биохимического исследования биологических жидкостей и генетической панели "наследственные нарушения обмена веществ" или полного экзомного секвенирования для постановки диагноза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Г. от матери 32-х лет от 1-й беременности, 1-х родов. Роды на 41-й неделе гестации с отхождением мекониально окрашенных околоплодных вод и мекониальной аспирацией. Масса тела при рождении 2950 грамм, длина 50 см, окружность головы – 34 см, окружность груди – 34 см, по шкале Апгар 6/7 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 показатели физического развития средние. Состояние ребенка при рождении тяжелое, обусловленное развитием аспирационной пневмонии, синдрома угнетения ЦНС. Тяжесть состояния потребовала стабилизации состояния в родильном зале и наблюдения ребенка в ОРИТН. При осмотре определялась диффузная мышечная гипотония, которая, учитывая анамнестические данные и результаты НСГ (описывалось внутрижелудочковое кровоизлияние 1–2 степени), была расценена как перинатальное поражение ЦНС.

У ребенка определялся низкий уровень стигматизации (низкорасположенные диспластичные ушные раковины, широкая спинка носа и эпикант). Неонатальный и аудиологический скрининги отрицательные. Спустя 18 суток наблюдения мальчик был выписан под наблюдение участкового педиатра и невролога.

Далее ребенок наблюдался нерегулярно. В частном медицинском центре была диагностирована в возрасте 3-х месяцев частичная атрофия зрительного нерва.

В 6,5 месяцев на фоне ОРВИ с повышением температуры тела до 37,8 °С развился приступ тонико-клонических судорог. Ребенок был госпитализирован в тяжелом состоянии в ОРИТН. По результатам лабораторного исследования отмечались железодефицитная анемия, (гемоглобин 74 г/л, железо 3,3 мкмоль/л), повышенные уровни сердечных маркеров – тропонин I 97,3 пг/мл, натрийуретический пептид – 8171 нг/мл.

По результатам диагностики определялись: диффузная лейкодистрофия перивентрикулярного и глубокого белого вещества больших полушарий и мозжечка, симметричные участки цитотоксического отека в бледном шаре, расширение наружных и внутренних ликворных пространств (рис. 28 А, Б, В). Также была выявлена дилатационная кардиомиопатия со снижением фракции выброса левого желудочка по Тейхольцу и по Симпсону до 31% и 32%.

Фотографии приведены и опубликованы с разрешения родителей

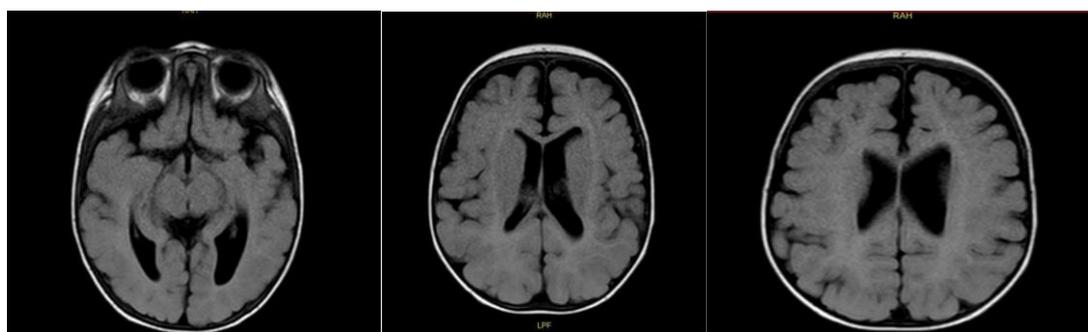


Рисунок 28А

Рисунок 28Б

Рисунок 28В

Рисунок 28 (А, Б, В) – Магнитно-резонансная томография головного мозга мальчика Г. в 7 месяцев. Картина диффузной лейкодистрофии, цитотоксический отек, расширение наружных и внутренних ликворных пространств

Выявленные изменения требовали консультации генетика. Получены рекомендации о проведении кариотипирования, определении активности лизосомальных ферментов, проведении газовой хроматографии мочи и исследование генетической панели наследственных метаболических заболеваний. По результатам молекулярно-генетических исследований определялась повышенная концентрация 2-гидроксиглутаровой кислоты. В 4-м экзоне гена *IDH2* выявлена нуклеотидная замена *chr15-90631934-C-T: NM_002168.3:c.419G>A (p.Arg140Gn)*. После проведенного генетического обследования семьи установлено, что мутация произошла *de novo*. Ребенку была назначена противоэпилептическая терапия (окскарбазепин 180 мг/сутки, леветирацетам 300 мг/сутки), терапия сердечной недостаточности (каптоприл 18,75 мг/сутки, спиронолактон 6,25 мг, карведилол 7,8 мг /сутки) и анемии (железа сульфат 45 капель/сутки, фолиевая кислота 2 мг/сутки).

В возрасте 3-х лет у мальчика сохранялось значимое отставание в нервно-психическом развитии. По результатам исследования, фракция выброса левого желудочка с положительной динамикой по Тейхольцу и по Симпсону 53%. При нейровизуализации сохраняется картина выраженной лейкомаляции.

ДИАГНОЗ

D-2-гидроксиглутаровая ацидурия II типа. Диагноз подтвержден биохимическим и молекулярно-генетическим методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Установление диагноза D-2-гидроксиглутаровой ацидурии II типа затрудняется отсутствием особенностей течения заболевания, сходством с другими болезнями обмена веществ, частой интерпретацией проявлений заболевания в неонатальном периоде как последствий поражений ЦНС различного генеза.

D-2-ГГА крайне важно дифференцировать от эпилептических и метаболических энцефалопатий, нейродегенеративных заболеваний и других нарушений обмена (глутаровые ацидурии, N-ацетиласпарагиновая ацидурия).

Также D-2-ГГА необходимо дифференцировать с болезнью Тея-Сакса (OMIM #272800), болезнью Баттена (OMIM #204200), синдромом Ли (OMIM #256000) и классической фенилкетонурией (OMIM #261600).

ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика клинических проявлений при D-2-гидроксиглутаровой ацидурии связана с прогрессирующим накоплением и реализацией повреждающего действия токсических метаболитов. С течением времени начинает преобладать мультисистемный характер поражения с глубокой инвалидизацией. В представленном случае беременность прошла без особенностей, плод развивался физиологично. С рождения у ребенка описывался симптомокомплекс вялого ребенка, расцененный как последствия поражения ЦНС. Малый уровень стигматизации снизил настороженность неонатологов, что при отрицательных результатах неонатального скрининга отсрочило установление диагноза в ранние сроки.

В литературе встречается ограниченное количество информации о ранних проявлениях D-2-гидроксиглутаровой ацидурии, что требует особой настороженности специалистов и дальнейшего исследования заболевания. Длительное сохранение синдрома «вялого ребёнка» в комплексе с данными о респираторных расстройствах, задержке физического развития, стигмами дизэмбриогенеза требует оценки состояния в динамике. В представленном случае дебютом D-2-гидроксиглутаровой ацидурии, вероятно, стала диффузная мышечная гипотония. Дальнейшее накопление 2-гидроксиглутарата привело к мультисистемному поражению. В таблице 11 представлено сравнение клинической картины заболевания, описанной в литературе, и проявлений у ребенка из клинического наблюдения.

Таблица 11. Сравнительная характеристика клинических особенностей заболевания, описанных в литературе, с данными пациента.

Клинические проявления	Литературные данные	Пациент Г.
Генетические нарушения	Мутация в гене <i>IDH2</i> В большинстве случаев мутация de novo	Мутация в гене <i>IDH2</i> de novo
Лицевой дисморфизм	Выступающий лоб, двусторонняя гипоплазия средней части лица, гипертелоризм, аномалии носа и ушей, ретрогнатия	Низкорасположенные диспластичные ушные раковины Широкая спинка носа Эпикант
Неонатальная и младенческая энцефалопатия и судорожный синдром	+	+
Мышечная гипотония	С рождения	С рождения
Кардиомиопатия	Наблюдается около 50% случаев	Дилатационная кардиомиопатия, с фракцией выброса 31%
Задержка физического и психического развития	От легкой до тяжелой задержки	Задержка нервно-психического развития с рождения, ребенок стал держать голову с 5 месяцев, садиться с 1 года 4 месяцев. В 3 года не ходит, речи нет, отдельный лепет
Нарушения зрения	Частичная или полная атрофия зрительного нерва, нистагм, косоглазие	В 6,5 месяцев полная атрофия зрительного нерва

Программа расширенного неонатального скрининга дает возможность диагностировать многие НБО в ранние сроки. D-2-гидроксиглутаровая ацидурия, не входящая в программу скрининга, требует проведения биохимического и молекулярно-генетического исследования с целью выявления повышенного уровня 2-гидроксиглутарата в крови, моче и ликворе. Постановка диагноза в раннем младенческом возрасте позволяет предотвращать тяжелые осложнения заболевания.

Прогноз при D-2-гидроксиглутаровой ацидурии II типа неблагоприятный, особенно при ранней манифестации заболевания. У представленного нами пациента определяется полиорганное поражение со значимой задержкой психомоторного развития, на фоне проводимого

лечения отмечается стабилизация сердечной деятельности и отсутствие эпилептической активности.

Ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 были одобрены FDA, Food and Drug Administration с 2017 года для лечения пациентов с острым миелобластным лейкозом с мутацией в гене *IDH2*. На данный момент есть 2 упоминания об успешном лечении двоих детей с D-2-гидроксиглутаровой ацидурией II типа, один из которых страдал тяжёлой кардиомиопатией. У обоих детей на фоне лечения нормализовался уровень метаболита, повысилась общая активность и общительность.

Расширение возможностей полноэкзомного секвенирования, дальнейшая наработка исследований по использованию таргетной терапии детям с D-2-гидроксиглутаровой ацидурией II типа являются перспективными направлениями, которые позволят улучшать прогноз и снижать уровень ранней инвалидизации.

РЕДКАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *MPV17* С ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Синдром истощения митохондриальной ДНК (МКБ-10: E88.8, синдром деплеции митохондриальной ДНК) – крайне редкая ядерно-кодируемая патология с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанная со значительным снижением количества митохондриальной ДНК. Основные проявления синдрома деплеции митохондриальной ДНК ассоциированы с мутациями в ядерных генах, кодирующих ферменты механизма репликации (*POLG*, *POLG2*, *TWNK*, *RNASEH1*, *MGME1* и *DNA2*), белки-транспортеры, поддерживающие пул нуклеотидов (*TK2*, *DGOUK*, *SUCLG1*, *SUCLA2*, *ABAT*, *RRM2B*, *TYMP*, *SLC25A4*, *AGK* и *MPV17*) и белки, ответственные за слияние ядерных органелл (*OPA1*, *MFN2* и *FBXL4*). В итоге страдают наиболее чувствительные к энергетической недостаточности ткани – мышечная, нервная и эндокринная. Генетическая и клиническая гетерогенность данного синдрома обуславливают его подразделение на миопатический, энцефаломиопатический и гепатоцеребральный фенотипы.

Особенно тяжело с быстрой прогрессией до терминального состояния протекает гепатоцеребральная форма синдрома деплеции митохондриальной ДНК, ассоциированная с мутацией гена *MPV17* (тип 6, OMIM #256810). *MPV17*-ассоциированная форма отличается ярким ранним дебютом с тяжелой печеночной дисфункцией и исходом в печеночную недостаточность уже в неонатальном периоде. Помимо гепатологической патологии при данной форме наблюдаются неврологические нарушения, которые включают мышечную гипотонию, задержку моторного развития, быстрое истощение рефлексов. Особого внимания также заслуживают метаболические нарушения, включающие трудно поддающиеся коррекции гипогликемию и лактатацидоз, часто выявляемые с первых дней жизни.

Терапия у детей с гепатоцеребральной формой синдрома истощения митохондриальной ДНК направлена на коррекцию метаболических нарушений с подбором адекватной нутритивной и инфузионной поддержки. Недостаточность функций печени обуславливает проведение комплексного симптоматического лечения, включающего помимо инфузионной, гемостатическую и диуретическую терапию. Радикальным способом коррекции печеночной недостаточности у таких пациентов является трансплантация, эффективность которой, однако, у детей с мутацией гена *MPV17* остается сомнительной ввиду высокого процента смертности. Прогноз даже после успешной пересадки органа остается неблагоприятным в связи с сопутствующей неврологической патологией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Я., от 1-й беременности, осложнившейся токсокозом, угрозой прерывания на всем протяжении и многоводием. Роды на 38-й неделе гестации, масса при рождении – 2770 г, длина тела – 47 см, оценка по Апгар – 8/9 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели средние. С рождения отмечался синдром «вялого ребенка», что при отсутствии данных НСГ было интерпретировано как последствия перенесенной гипоксии. Результаты расширенного неонатального скрининга были отрицательными. К концу первого месяца жизни отмечалась сохраняющаяся желтуха, мышечная гипотония, что было расценено педиатром как желтуха грудного молока. В динамике состояние ухудшилось: в 2 месяца на фоне ОРВИ отмечалось нарастание желтухи и мышечной гипотонии, выявлена гипотрофия II–III степени, в связи с чем ребенок был госпитализирован в стационар с подозрением на вирусный гепатит.

Выявлены синдром холестаза (общий билирубин 74 мкмоль/л, прямая фракция 63 мкмоль/л), цитолиза (АСТ 373 Ед/л, АЛТ 234 Ед/л), увеличение размеров печени. Отрицательные результаты обследования на внутриутробные инфекции и серологические маркеры вирусных гепатитов позволили исключить инфекционную этиологию гепатопатии. Проводилась симптоматическая дезинтоксикационная терапия гепатита неясной этиологии и коррекция холестаза урсодезоксихолевой кислотой.

Прогрессивное снижение массы тела, а также развитие отечного синдрома обусловили перевод ребенка в многопрофильную детскую больницу в возрасте 3-х месяцев 10 суток. Масса тела при поступлении составляла 2820 г (+50 г с рождения). При осмотре обращали на себя внимание пальмарная эритема, расширение сети подкожных вен, асцит. В биохимическом анализе крови – синдром холестаза с гипербилирубинемией (общий билирубин 158,4 мкмоль/л) за счёт прямой фракции (85,2 мкмоль/л), синдром цитолиза (АСТ 495 Ед/л, АЛТ 405,3 Ед/л). По данным УЗИ определялись гепатоспленомегалия, диффузные изменения эхогенности паренхимы печени, гидроперитонеум, гидроперикард, гидроторакс. Данные клинического обследования в

сочетании с данными УЗИ органов брюшной полости подтверждали развитие цирроза печени. Тяжесть состояния также была связана с некорректируемыми метаболическими нарушениями в виде гиперлактатемии (18 мМоль/л) и гипогликемии (глюкоза до 2,4 мМоль/л) (табл. 12).

Таблица 12. Изменения метаболических показателей у пациентки во время госпитализации в возрасте 3-х месяцев жизни

Показатель/ референсные значения	1 с.г. *	3 с.г. *	6 с.г. *	12 с.г. *	22 с.г. *
Глюкоза, ммоль/л/ 3,0-5,5	3,7	4,0	5,8	2,4	0,97
Лактат, ммоль/л/ <2,5	18	10,7	8,5	4,3	5,2

*с.г. – сутки госпитализации

Совокупность симптомов поражения печени с неврологическими и метаболическими нарушениями потребовала консультации генетика. По результатам полноэкзомного секвенирования была выявлена мутация гена *MPV17*, на основании чего выставлен диагноз: Синдром истощения митохондриальной ДНК, гепатоцеребральная форма (тип б).

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка на протяжении всего периода наблюдения с отрицательной динамикой. В связи с прогрессированием отека развились признаки дыхательной недостаточности, что потребовало перевода в ОРИТН для стабилизации дыхательной функции. В возрасте 4 месяцев 3х дней, после процедуры лапароцентеза и стабилизации состояния ребенок был переведен в специализированное учреждение для решения вопроса о трансплантации печени. В возрасте 5 месяцев, так и не дождавшись донорского органа, девочка скончалась на фоне нарастания полиорганной недостаточности.

ДИАГНОЗ

Синдром истощения митохондриальной ДНК, гепатоцеребральная форма (тип б). Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз проводится с гепатитами инфекционной этиологии, гепатоцеребральными формами синдрома деплеции митохондриальной ДНК, вызванными мутациями в других ядерных генах, а также с комплексом митохондриальных заболеваний. В ряде случаев описано повышение уровня тирозина в крови, что требует исключения наследственной тирозинемии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гепатоцеребральная форма синдрома истощения митохондриальной ДНК, вызванная мутацией гена *MPV17*, описанная А. Spinazzola et al. в 2006 году, до настоящего дня считается крайне редкой патологией. Всего в медицинской литературе описано около 100 случаев *MPV17*-ассоциированной патологии. При этом в 96% случаев описывалась острая манифестация заболевания, требующая лечения в условиях ОРИТ. В 38% случаев яркий дебют заболевания приходится на неонатальный период.

Наиболее частые проявления включают печеночную дисфункцию с развитием гиперферментемии, желтухи, гипербилирубинемии и коагулопатии (100% случаев), печеночную недостаточность в раннем детском возрасте (91%) с исходом в стеатоз и цирроз с частотой 51% и 21% соответственно. Около 82% пациентов с мутацией гена *MPV17* страдают от задержки психомоторного развития, мышечная гипотония встречается в 74% случаев, нарушение моторики ЖКТ – в 33%. При проведении нейровизуализационных исследований в 38% случаев отмечались диффузные изменения белого вещества головного мозга.

Сочетание тяжелой быстро прогрессирующей печеночной дисфункции со специфическими метаболическими нарушениями в виде гиперлактатемии и гипогликемии и с неврологическими отклонениями позволяет заподозрить редкую генетическую патологию митохондриальной ДНК, которая подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. Нарастание гепатодепрессивного синдрома, отставание в развитии и целый спектр возможных неврологических нарушений позволяют предположить наличие мутации в гене *MPV17*. При этом манифестация заболевания в раннем неонатальном периоде и развитие тяжелых неврологических нарушений до появления признаков печеночной недостаточности сопряжены с неблагоприятным исходом.

В приведенном клиническом случае у ребенка заболевание дебютировало в стертой форме в виде невыраженных признаков синдрома «вялого ребенка» и желтухи, которые были интерпретированы как последствия перинатального поражения ЦНС и течение желтухи грудного молока. При этом отсутствие контроля показателей метаболического обмена в начале заболевания ребенка по месту жительства отсрочило момент старта проведения адекватных лечебно-диагностических мероприятий.

В клинической практике необходимо сохранять настороженность в отношении детей с необъяснимой гипотонией, задержкой физического развития, неясной гепатопатией с метаболическими нарушениями. Проведение молекулярно-генетического исследования позволяет диагностировать редкую митохондриальную патологию в более раннем возрасте с коррекцией нарушений до развития тяжелой полиорганной недостаточности.

СИНДРОМ ВЯЛОГО РЕБЕНКА КАК ДЕБЮТ БОЛЕЗНИ ГИРКЕ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Симптомокомплекс «вялого ребенка» в неонатальном периоде

включает в себя «позу лягушки», сниженный мышечный тонус, гипермобильность суставов и задержку моторного развития. Синдром вялого ребенка является признаком множества состояний, в частности НБО. Гликогеновая болезнь Ia типа (Glycogen storage disease type Ia, гликогеноз Ia типа, ГБ Ia типа, МКБ-10: E74.0, OMIM #232200) – обменное врожденное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника. Гликогеновая болезнь Ia типа является крайне редким заболеванием с частотой встречаемости в России примерно 0,34 на 100 000 детей. Наиболее распространена данная форма гликогеноза у евреев-ашкенази, частота в данной группе возрастает до 1:20 000.

Гликогеновая болезнь Ia наследуется по аутосомно-рецессивному типу и возникает вследствие мутации в гене *G6PC* (glucose-6-phosphatase catalytic subunit), кодирующем фермент глюкозо-6-фосфатазу, ключевой фермент глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и почках. Это приводит к накоплению гликогена в этих органах, а также к гипогликемии, поскольку глюкоза не может эффективно высвобождаться из запасов гликогена. Дефицит глюкозо-6-фосфатазы также влияет на метаболизм лактата, что приводит к лактатацидозу. В результате развиваются такие симптомы, как гепатомегалия, гипогликемия, гиперлактатемия, задержка роста, характерное «кукольное» лицо, гиперлипидемия и гиперурикемия. Гликогеновая болезнь Ia часто манифестирует в раннем детском возрасте с эпизодов диффузной мышечной гипотонии.

Широкий спектр нозологий, сопровождающихся развитием неонатальной мышечной гипотонии, требует тщательного наблюдения и ведения таких пациентов мультидисциплинарной командой, поскольку данный симптом может выступать единственным признаком дебюта наследственного заболевания. Терапия гликогеноза Ia типа базируется на диете, обеспечивающей стабильный уровень глюкозы и предотвращающей вторичные метаболические нарушения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик М. 1 года 1 месяца жизни от матери 23 лет, от 2-й беременности, 2-х преждевременных самостоятельных родов на сроке гестации 35 недель в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Масса тела при рождении 2335 г, длина 50 см, окружность головы 33 см, оценка по шкале Апгар – 4/6 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 масса тела – ниже среднего (10 перцентиль). Состояние ребенка было оценено как тяжелое за счет признаков перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. С целью стабилизации состояния, проведения респираторной поддержки и коррекции метаболических нарушений мальчик был переведен в ОРИТН. На 5-е сутки жизни ребенок был переведен на 2-й этап выхаживания. Неонатальный, аудиологический и кардиоскрининг – без патологии. На 16-е сутки жизни ребенок был выписан домой под наблюдение участкового

педиатра.

Повторные госпитализации в возрасте 1,5 и 4 месяцев жизни были связаны с течением острой респираторной вирусной инфекции. Мышечная гипотония была расценена как последствия инфекционного токсикоза и гипоксического поражения ЦНС в анамнезе. Масса тела на момент 4 месяцев составляла 5 кг, что по центильным шкалам соответствовало крайне низким показателям. Отставание в физическом развитии было расценено как следствие гипогалактии. В динамике отмечалось нарастание мышечной гипотонии, отставание в психомоторном развитии, гепатоспленомегалия, анемия (гемоглобин 106 г/л) и тромбоцитоз ($471 \times 10^9/\text{л}$).

С 4–5 месяцев жизни родители отмечали увеличение размеров живота, отсутствие способности держать голову и необходимость кормления в положении лежа. Во втором полугодии жизни неоднократные госпитализации (в 6, 8, 9 мес.) были связаны с рецидивирующими респираторными инфекциями. В 10 месяцев ребенок был госпитализирован с жалобами на увеличение живота и выраженность тонусно-двигательных нарушений (рис. 29, 30). Масса тела ребенка – 7100 г. При комплексном обследовании выявлена гепатоспленомегалия (печень +7 см, селезенка +2 см), анемия (Hb – 82 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^9/\text{л}$), синдром цитолиза (АЛТ 150,5 ед/л, АСТ 156,7 ед/л), гипогликемия (0,83 ммоль/л), гиперхолистеринемия (6,2 ммоль/л), уровень лактата – 7,47. У ребенка был заподозрен гликогеноз 1 типа, взят генетический материал для генетического исследования.

В возрасте 1 года мальчик М. был доставлен в детскую многопрофильную больницу в связи с правосторонней внебольничной пневмонией, подтвержденной выявленными рентгенологически инфильтративными изменениями в паренхиме легких. Курс антибактериального лечения в сочетании с симптоматической терапией привел к клиническому улучшению состояния. Ребенку совместно с гастроэнтерологом было подобрано лечебное питание с целью поддержания нормального уровня гликемии крови: «Similac-Изомил» (180 мл каждые 4 часа), безмолочная гречневая каша объемом (150–180 мл 2–3 раза в день), продукты с кукурузным крахмалом, а также витамин Д (1000 МЕ) и кальций (200 МЕ). В возрасте 1 год и 1 месяц по результатам молекулярно-генетического исследования был выявлен гемизиготный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 2 гена *G6PC*, что подтвердило подозреваемый клинически диагноз гликогеновой болезни I а типа.

По итогу госпитализации ребенок выписан под наблюдение педиатра, гастроэнтеролога, эндокринолога, невролога и нефролога по месту жительства. Матери даны рекомендации по постоянному мониторингу уровня глюкозы и ежемесячному повтору клинического анализа крови, а также разъяснены принципы соблюдаемой диеты.

ДИАГНОЗ

Гликогеновая болезнь I а типа. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Клиническая картина мышечной гипотонии у новорожденного ребенка, в особенности с отягощенным анамнезом течения перинатального периода, может быть интерпретирована как резидуальные признаки гипоксически-ишемической энцефалопатии или функциональной незрелости на фоне недоношенности. Наследственные болезни обмена, включая гликогеновую болезнь I а типа, могут дебютировать без характерных метаболических нарушений (гипогликемия, гиперлактатемия) и фенотипических маркеров («кукольное» лицо, задержка роста), что усложняет раннюю диагностику.

Помимо гликогенозов дифференцировать синдром «вялого ребенка» при гликогеновой болезни I а следует со: спинальной мышечной атрофией, синдромом Прадера-Вилли, метаболическими энцефалопатиями при органических ацидуриях, митохондриальными заболеваниями, врожденной гиперплазией коры надпочечников с сольтеряющим синдромом, врожденным гипотиреозом.

Выделяют ряд симптомов, позволяющих заподозрить диагноз «Гликогеновая болезнь I а типа», к которым относится гепатомегалия, задержка роста, «кукольное» лицо, гипотрофия, гипогликемия, гиперлактатемия, гиперлипидемия, гиперурикемия и нарушение функции тромбоцитов. Золотым стандартом при установлении диагноза является молекулярно-генетическое исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженная мышечная гипотония с прогрессирующей слабостью и атрофией проксимальных мышц конечностей являются наиболее характерными признаками гликогеноза Ia типа. Однако диффузная мышечная гипотония у новорожденных – клинический определяемый признак, сопровождающий более чем 100 заболеваний.

Гипогликемия, являющаяся характерным симптомом гликогеновой болезни Ia типа, может приводить к развитию диффузной мышечной гипотонии и симптомокомплекса вялого ребенка и требовать проведения дифференциальной диагностики с перинатальными поражениями ЦНС гипоксически-ишемического характера.

Данный случай подчеркивает важность ранней диагностики и комплексного обследования детей с гликогеновой болезнью Ia типа, что позволяет провести коррекцию питания и образа жизни для улучшения прогноза. Задержка развития, рецидивирующие респираторные инфекции, гепатомегалия, гипогликемия и гиперлактатемия у детей должны служить сигналом для неонатологов и педиатров для обследования с целью исключения обменных нарушений, включая гликогеновую болезнь Ia типа.

Фотографии приведены и опубликованы с разрешения родителей.

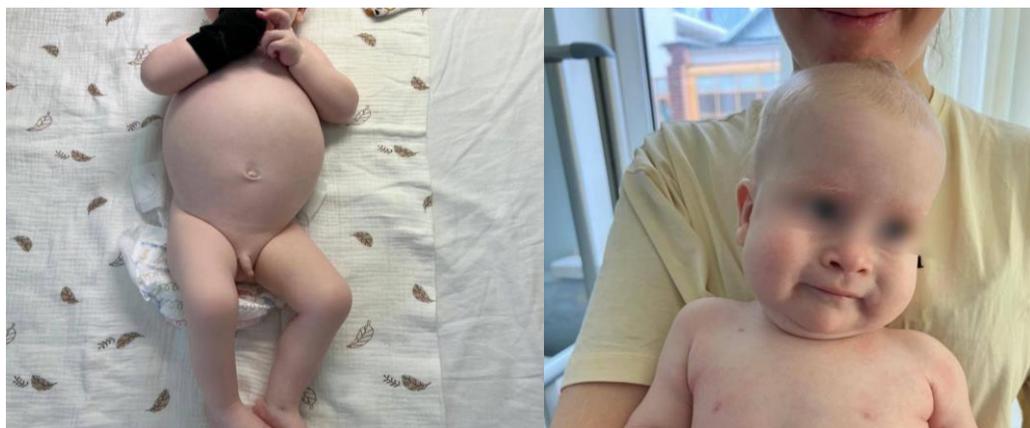


Рисунок 29

Рисунок 30

Рисунок 29, 30 – Внешний вид мальчика М. Обращают на себя внимание гипотония, положение ног, увеличенный за счет гепатомегалии живот, бледность кожных покровов

Раздел 4. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

ПОЗДНЯЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Геморрагическая болезнь новорожденных (МКБ-10: P53) – это заболевание детей преимущественно неонатального периода, проявляющееся повышенной кровоточивостью вследствие недостаточности факторов свертывания крови, активность которых зависит от содержания витамина К в организме. В зависимости от возраста дебюта выделяют несколько форм описываемой патологии: раннюю, проявляющуюся в первые 24 часа жизни, классическую, развивающуюся на 2–7-е сутки, и позднюю, проявляющуюся после 1-й недели жизни.

Распространенность заболевания не зависит от пола и расы ребенка, но различается в зависимости от региона проживания. В России частота колеблется от 4,4 до 7,2 случая на 100 000 новорожденных. Однако без профилактического применения витамина К сразу после рождения частота поздней геморрагической болезни новорожденных находится в пределах 5–20 на 100 000 новорожденных.

Патогенез связан с недостаточностью факторов свертывания крови II, VII, IX, X, активность которых зависит от содержания витамина К. Причиной относительной недостаточности витамина К у детей на грудном вскармливании считается преобладание в микрофлоре кишечника бифидо- и лактобактерий, которые не синтезируют витамин К₂ – предшественник витамина К₁.

Поздняя форма геморрагической болезни новорожденных представляет собой серьезное состояние, основным проявлением которого служат внутричерепные кровоизлияния, часто сопровождающиеся кожными гемorragиями и желудочно-кишечными кровотечениями. Характерные кожные проявления включают в себя кровоточивость из пупочной ранки, множественные петехии и экхимозы на коже и слизистых,

повышенную кровоточивость в местах инъекций. Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются рвота с примесью крови по типу "кофейной гущи" (гематемезис) и дегтеобразный стул (мелена), которые могут вызывать затяжную желтуху из-за гемолиза эритроцитов в пищеварительном тракте. Опасность представляют внутренние кровоизлияния в паренхиму печени, надпочечников, селезенки и легких, являющиеся прогностически неблагоприятными. Наиболее грозным осложнением являются внутричерепные кровоизлияния (субарахноидальные, субдуральные, паренхиматозные или внутрижелудочковые), которые клинически проявляются вялостью, выбуханием родничков, угнетением дыхания, нарушением сознания, судорогами и бледностью кожных покровов. Эти кровоизлияния часто носят множественный характер, приводя к многоуровневому поражению желудочковой системы мозга с последующим развитием как транзиторной, так и постоянной гидроцефалии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1.

Мальчик Ж., поступил в ОРИТ в возрасте 40 дней. Ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных физиологичных родов. Масса тела при рождении – 3700 г, длина тела – 55 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Все время ребенок находился на грудном вскармливании. Однако за последние двое суток стали отмечаться рвота с примесью свежей и старой крови (за сутки до трех раз), субфебрильная температура, нарастание вялости.

При поступлении в отделение состояние крайне тяжелое, обусловленное сопором, выраженным выбуханием и пульсацией большого родничка, бледностью, адинамией, мышечной гипотонией с эквивалентами судорог в виде учащенных морганий. Тяжесть состояния требовала немедленной интубации с подключением к аппарату искусственной вентиляции легких. В общем анализе крови: гемоглобин 57 г/л, гематокрит 16,63%, лейкоциты $16,04 \times 10^6$ /л, тромбоциты – 582×10^9 /л. По данным коагулограммы выраженные отклонения: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), протромбиновое время, МНО (международное нормализованное отношение) – нет коагуляции, процент протромбина по Квику – нет коагуляции, тромбиновое время – 15,9 сек, D-димер – 263 нг/мл. По данным нейровизуализации обнаружилось: массивное субарахноидальное кровоизлияние, множественные внутримозговые гематомы, внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, отек головного мозга. Отмечались признаки расширения и асимметрии рогов боковых желудочков, гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга.

За период госпитализации проводились интенсивная антигеморрагическая (витамин К, этамзилат), гемостатическая (свежезамороженная плазма), инфузионная и симптоматическая терапии,

гемотрансфузия (эритроцитарная взвесь), болюсное введение физиологического раствора. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Отмечалось развитие церебральной и сердечной-сосудистой недостаточности, а также выраженный геморрагический синдром. Через несколько часов была зарегистрирована асистолия, а в дальнейшем констатирована биологическая смерть.

ДИАГНОЗ

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2.

Мальчик X, поступил в ОРИТН в возрасте 24 суток жизни в связи с жалобами матери на отказ ребенка от еды, рвоту створоженным молоком, угнетение сознания. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 1-й беременности, от 1-х срочных родов, безводный промежуток – 6 часов. Масса тела при рождении составляла 3420 г, длина тела 51 – см, оценка по шкале Апгар 8/9. Профилактика геморрагических нарушений в родильном доме не проводилась, ребенок с рождения на грудном вскармливании.

При поступлении состояние крайне тяжелое, обусловленное угнетением сознания до сопора, дыхательной недостаточностью и судорожным синдромом. При осмотре отмечались бледность, кровоизлияния на слизистой губ, повышенная кровоточивость из мест инъекций, напряженный большой родничок, расхождение черепных швов до 1 см, ослабленная фотореакция зрачков, правосторонний гемипарез. В ходе комплексного лабораторно-инструментального обследования были выявлены: субдуральное, внутрижелудочковое и интрапаренхиматозное кровоизлияния; анемия тяжелой степени (гемоглобин 70,8 г/л), удлинение АЧТВ, ПТВ (протромбиновое время) в сочетании с нормальным уровнем фибриногена (2,56 г/л). Ребенок был интубирован для обеспечения респираторной поддержки. Кроме того, проводились этиопатогенетическая (витамин К, этамзилат, транексамовая кислота) и симптоматическая терапия. Также тяжесть состояния обусловила необходимость проведения чрескожной пункции субдурального кровоизлияния.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось, геморрагический синдром был купирован, лабораторные показатели нормализовались, энтеральное питание усваивал в полном объеме. Однако по данным МРТ головного мозга, выполненной на 24-е сутки пребывания в стационаре, отмечались признаки последствий выраженного диффузного ишемически-геморрагического поражения головного мозга. Спустя 31 день пребывания в стационаре ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии с неврологическим дефицитом в виде двигательных нарушений и рекомендациями по дальнейшему наблюдению.

ДИАГНОЗ

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3.

Девочка В. поступила в многопрофильный детский стационар в возрасте 42 суток жизни с жалобами на рвоту створоженным молоком с прожилками крови и одышку. Ребенок от 3-й беременности, 3-х родов на 40-й неделе гестации, протекавших без осложнений. Масса тела при рождении составляла 3580 г, длина тела – 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Девочка получала грудное вскармливание. В связи с развитием гемолитической болезни новорожденных профилактика ГрБН не проводилась.

При поступлении в ОРИТ состояние расценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, интоксикации на фоне острой респираторной инфекции, выраженного геморрагического синдрома (длительное кровотечение из мест инъекций, экхимоз в околопупочной области). По результатам лабораторных исследований выявлены: тяжелая анемия (гемоглобин 56 г/л, эритроциты 1,72 млн, гематокрит 16,7%), гипопроотеинемия 40 г/л, гипоальбуминемия 26,3 г/л, проба Кумбса отрицательная. При проведении нейровизуализации (КТ) выявлены: паренхиматозное кровоизлияние в левой теменной области; субарахноидальное, субдуральное кровоизлияние левой гемисферы и правой теменной области.

Проводилось консервативное лечение, включающее гемостатическую терапию витамином К, этамзилатом натрия и транексамовой кислотой, терапия отека мозга дексаметазоном, переливание свежезамороженной плазмы и отмытых эритроцитов. На фоне стабилизации состояния, нормализации лабораторных показателей, отсутствия признаков внутричерепного кровоизлияния при использовании методов нейровизуализации девочка сначала была переведена в ОПН, а спустя 25 суток наблюдения в больнице выписана в стабильном состоянии под наблюдение специалистов амбулаторного звена.

ДИАГНОЗ

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Для постановки диагноза важно провести дифференциальный диагноз с другими состояниями, сопровождающимися кровотечениями у пациентов грудного возраста (приведены в таблице 13).

Таблица 13. Дифференциальная диагностика поздней геморрагической болезни новорожденных

Заболевание	Общие черты с ГрБН	Ключевые факторы	Диагностика
--------------------	---------------------------	-------------------------	--------------------

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных (МКБ-10: P53)	Кровотечения (ЖКТ, кожные, внутричерепные), повышение ПВ, МНО, нормальное число тромбоцитов	Развивается на 2–12-й неделе, чаще у детей на исключительно ГВ, без профилактики витамином К	Нормальные тромбоциты, сниженные факторы II, VII, IX, X, коррекция при введении витамина К
Гемофилия А (VIII) (МКБ-10: D66) или В (IX) (МКБ-10: D67)	Гематомы, кровотечения, повышенное АЧТВ	Семейный анамнез, кровотечения с рождения, нормальное ПВ, МНО	Сниженный фактор VIII или IX, генетический анализ
Болезнь Виллебранда (МКБ-10: D68.0)	Кровоточивость слизистых, кожные геморрагии	Носовые, десневые кровотечения, возможна анемия, нормальное ПВ/МНО при легких формах	Сниженный фактор Виллебранда, нарушение агрегации тромбоцитов
ДВС-синдром (МКБ-10: D65)	Кровотечения, повышение ПВ, МНО	Тромбоцитопения, снижение фибриногена, повышение Д-димера, фоновое заболевание (сепсис)	Коагулограмма, анализ острофазных белков
Тромбоцитопении (иммунные, наследственные) (МКБ-10: P61)	Кожные геморрагии, петехии	Тромбоцитопения, нормальное ПВ/МНО/АЧТВ	Общий анализ крови, анализ на антитромбоцитарные антитела
Неонатальные инфекции (сепсис) (МКБ-10: P36)	Геморрагический синдром	Лихорадка, органная дисфункция, тромбоцитопения, инфекционный токсикоз	Анализ белков острой фазы, микробиологические исследования и проведение ПЦР

ОБСУЖДЕНИЕ

Геморрагическая болезнь новорожденных до настоящего времени остается актуальной проблемой в неонатологии, несмотря на простоту и доступность профилактики. Данное патологическое состояние у детей нередко сопровождается множественными кровотечениями и опасными

кровоизлияниями в структуры ЦНС, что в будущем способно вызывать нежелательные последствия в виде психоневрологических нарушений, параличей, гидроцефалии и других заболеваний, вплоть до развития глубокой инвалидизации и преждевременной летальности пациентов.

Данные клинические случаи демонстрируют опасность геморрагической болезни новорожденных: у всех описанных пациентов были диагностированы внутрочерепные кровоизлияния в двух и более местах. Все случаи начинались с развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта, вызывая рвоту с примесью крови, что является ярким диагностическим признаком поздней геморрагической болезни новорожденных. Хотя уровень протромбина у недоношенных при рождении ниже, чем у доношенных детей, исследователи обнаружили, что 93% пациентов были доношенными младенцами, как и в вышеописанных клинических случаях. Сравнительная характеристика данных течения ГрБ у вышеперечисленных пациентов с данными литературы представлены в таблице 14.

Таблица 14. Сравнение течения поздней геморрагической болезни у описанных детей между собой и с данными литературы

	Клинический случай № 1	Клинический случай № 2	Клинический случай № 3	Данные литературы
Масса при рождении	3700 г	3420 г	3580 г	Показатели варьируются, соответствуя средним значениям для доношенных и поздних недоношенных новорожденных
Длина при рождении	55 см	53 см	52 см	Показатели варьируются, соответствуя средним значениям для доношенных и поздних недоношенных новорожденных
Продолжение таблицы 14				
Гестационн ый возраст	39–40 недель	39 недель	40 недель	93% доношенные

Возраст	1 месяц 10 дней; 5,7 недель	24 дня; 3,4 недели	1 месяц 12 суток; 6 недель	В среднем 7–20 или 3-7 недель
Начало заболевания	Рвота с примесью крови в течение двух дней, субфебрильная температура, вялость	Отказ от еды, рвота, угнетение сознания	Рвота с прожилками крови, одышка	Кровоизлияния на коже и слизистых, кровотечения из ЖКТ
Течение заболевания	Сопор, напряженный большой родничок, адиама, мышечная гипотония, эквиваленты судорог	Сопор, дыхательная недостаточность, судорожный синдром, кровоизлияния на слизистой, напряженный большой родничок, правосторонний гемипарез	Дыхательная недостаточность, кровотечения из мест инъекций, экхимоз околопупочной области	Судорожный синдром (64%); мышечная гипотония (21%); гемипарез (13%); гидроцефалия (7%)
Вид вскармливания	Естественное	Естественное	Естественное	Дети на искусственном вскармливании практически не подвергнуты риску

Продолжение таблицы 14

Неврологические отклонения	Субарахноидальное и внутрижелудочковое кровоизлияние, внутримозговые гематомы, отек мозга	Субдуральное, внутрижелудочковое и интрапаренхиматозное кровоизлияния	Паренхиматозное кровоизлияние левой теменной области; субарахноидальное, субдуральное кровоизлияние левой гемисферы и правой теменной области	30–88% случаев с внутрочерепным и кровоизлияниями, 75% имеют кровотечения в двух отделах мозга
Основные методы лечения	Интубация, ИВЛ. Витамин К, этамзилат, гемотрансфузия, переливание плазмы, болюсное введение физиологического раствора	Интубация, ИВЛ. Витамин К, транексамовая кислота. Чрезкожная пункция субдурального кровоизлияния	Интубация, ИВЛ. Витамин К, этамзилат, транексамовая кислота, дексаметазон, гемотрансфузия, переливание плазмы.	Незамедлительное введение витамина К, переливание плазмы, введение внутрь гемостатической смеси при кровотечениях из ЖКТ
Исход	Асистолия, биологическая смерть	Выписан на 31-е сутки с неврологическим дефицитом	Выписана на 25-е сутки в удовлетворительном состоянии	Смертность 19–26%, неврологические осложнения у 21–55%

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении геморрагической болезни новорожденных, нельзя забывать, что единственный надежный способ профилактики данного заболевания – введение витамина К новорожденным. Отказ от введения витамина К при рождении должен быть принят во внимание врача-неонатолога, которому следует тщательно обсудить это решение и информировать родителей о возможных осложнениях.

НЕОНАТАЛЬНАЯ ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Натрий является основным катионом внеклеточной жидкости, содержание которого определяет осмолярность. Гомеостаз натрия в организме поддерживается посредством тесного взаимодействия почек с

медиаторами и гормонами эндокринной системы. При корректной работе всех механизмов, влияющих на гомеостаз натрия, поддерживается баланс между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями. Нарушение электролитного баланса с развитием гипертонического состояния является причиной деформации клеток, что приводит к развитию таких осложнений как отек мозга, судорожный синдром, внутримозговые кровоизлияния, тромбозы венозных синусов. С целью оценки последствий перенесенной неонатальной гипернатриемии проводились исследования, показавшие задержку развития при оценке по тесту Денвер II более чем у четверти обследованных детей. Примерно 13 детей из 9000 на естественном вскармливании до 3-й недели жизни поступают в ОРИТН с неонатальной гипернатриемией. Неонатальная гипернатриемия (НГ, Р74.2 Дисбаланс натрия у новорожденного (гипернатриемия) – состояние, характеризующиеся повышением уровня натрия в крови ≥ 145 ммоль/л. При коррекции неонатальной гипернатриемии необходим тщательный подбор скорости и состава инфузии. Рассчитанный объем гипоосмолярного раствора вводится в течение 48–72 часов с оптимальной скоростью снижения натрия 10–15 ммоль/л/сут.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Доношенная девочка В. от 1-й беременности, 1-х родов от матери с осложнённым течением беременности: в 1-м триместре наблюдались признаки субклинического гипотиреоза, по поводу которого был назначен левотироксин, в 3-м триместре был выявлен гепатоз беременных, который потребовал проведения гепатопротекторной терапии. Масса ребенка при рождении – 3630 г, длина тела – 51 см. Оценка по шкале Апгар 9/9. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели соответствовали возрасту.

Со слов матери, периоды олигоанурии наблюдались с рождения. При патронаже на 5-е сутки жизни педиатр обнаружил убыль массы тела более 20%, были рекомендованы контрольные взвешивания и докорм смесью. Данные рекомендации полноценно выполнены не были. Однократное введение смеси вызвало у ребенка диспептические расстройства (срыгивания, множественный кашицеобразный стул), повторных попыток введения смеси не предпринималось.

На 12-е сутки жизни в связи с развитием судорожного синдрома ребенок был госпитализирован в ОРИТН. При поступлении состояние крайне тяжелое, обусловленное состоянием эксикоза III стадии, белково-энергетической недостаточностью, выраженными электролитными нарушениями (гипернатриемия – 187 ммоль/л, гиперхлоремия – 154 ммоль/л). Убыль массы тела с рождения – 980 г, что составило 27%. В неврологическом статусе обращали на себя внимание состояние поверхностного оглушения, поза вялой экстензии, кратковременный раздражительный плач, значительная сухость кожи, слизистых, снижение тургора кожи, гипотермия вплоть до 35 С, запавший большой родничок размером 1,2*1,2 см. На момент поступления анурия, мочевого пузыря не

пальпировался, при постановке мочевого катетера было получено 3 мл концентрированной мочи «ржавого» оттенка, признаки централизации кровообращения. Присутствовали признаки ОПП (олигоанурия, электролитные нарушения, повышение мочевины до 34,8 ЕД/л, креатинина до 147 мкмоль/л), повышение гемоглобина на фоне снижения объема циркулирующей крови и гемоконцентрации. По данным биохимического анализа крови – синдром цитолиза (АЛТ 104 ЕД/л, АСТ 82 ЕД/л). Очаговой симптоматики и судорог не обнаружено. На электрокардиографии и ЭхоКГ выявлена тенденция к синусовой брадикардии, повышение потенциалов правого желудочка, изменения в миокарде, связанные с развитием кардиопатии, как следствие основного заболевания. Высокий уровень натрия потребовал консультации эндокринолога, исследования гормонального профиля. Врожденная дисфункция коры надпочечников и иная эндокринная патология были исключены.

На фоне начала адекватной инфузионной терапии и энтеральной нагрузки через назогастральный зонд (адаптированными молочными смесями – 210 мл/кг/сут) состояние стабилизировано. По мере расширения энтеральной нагрузки пропорционально снижалась количество инфузионной терапии. Стул за сутки до 5 раз, диурез на фоне проводимой терапии удовлетворительный, средний темп диуреза 3,1 мл/кг/час, моча обычного цвета. При осмотре невролога спустя трое суток – положительная динамика в виде уменьшения синдрома угнетения, нарастания тонуса. Лабораторные показатели пациента В. при поступлении и в динамике представлены в таблице 15.

Таблица 15. Лабораторные показатели пациента В. при поступлении и в динамике

Показатель	При поступлении	На 1-й день терапии	На 2-е сутки пребывания в стационаре	На момент выписки
Динамика натрия (мМоль/л) (N: 136-145 мМоль/л)	187	147	141	136
Динамика хлора (мМоль/л) (N: 98-107 мМоль /л)	147	113	111	100
Динамика гемоглобина (г/л) (N: 125-205 г/л):	214,4	184,4	145,8	151

После 10 дней госпитализации на 22-е сутки жизни ребенок в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение участкового

педиатра домой. На момент выписки большой родничок не выбухал, не западал, мочеиспускание самостоятельное, моча соломенного цвета, диурез адекватный. Состояние девочки с положительной динамикой: на фоне проведенной инфузионной терапии нормализация показателей электролитного обмена, сердечная деятельность стабильна, купированы признаки ОПП (на момент выписки мочевины – 3,5 ммоль/л, креатинин – 44 мкмоль/л). За время пребывания в стационаре прибавка в массе тела составила 802 гр. Матери даны рекомендации о продолжении кормления с обязательным контролем массы тела. Суточный объем энтеральной нагрузки составил 240 мл/кг/сут, суточная потребность натрия 3 ммоль/кг/сутки, калия 2 ммоль/кг/сутки.

ДИАГНОЗ

Дисбаланс натрия у новорожденного. Неонатальная гипернатриемия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Грудное вскармливание является наиболее физиологичным и адекватным для ребенка первых месяцев жизни. Грудное молоко обладает оптимально сбалансированным составом для ребенка, участвует в становлении микробиоты кишечника, хорошо усваивается, укрепляет связь с матерью, а также обладает рядом других преимуществ. Однако нерациональное грудное вскармливание может быть причиной развития неонатальной гипернатриемии.

Основной причиной гипернатриемии, связанной с грудным вскармливанием, является недостаточное потребление молока, которое может быть вызвано недостаточным количеством материнского молока, неэффективной лактацией или их комбинацией в условиях попыток сохранения статуса исключительно грудного вскармливания. Плохая выработка молока может быть связана с низкой или скудной выработкой молозива, задержкой начала лактогенеза II (DLII) и/или недостаточной выработкой зрелого молока.

В течение 1-й недели жизни новорожденный теряет до 7% своей массы при рождении за счет нормального диуреза. Набор и восстановление массы тела до значений при рождении происходит к 10-му дню жизни.

На данный момент исследование натрия в крови не входит в скрининг, поэтому медицинские работники должны быть особо внимательны к развитию у новорожденных признаков гипернатриемии. У таких детей особое внимание следует обращать на общее состояние, потерю массы тела, которая не должна превышать больше 10% за первую неделю жизни, количество молока у матери и технику вскармливания.

Данный случай подтверждает важность клинического наблюдения за новорожденным ребенком, правильно организованный патронаж, необходимость приверженности рекомендациям медицинских сотрудников. Несмотря на положительную неврологическую динамику на момент выписки, девочке В. рекомендовано дальнейшее диспансерное

наблюдение невролога с целью контроля возможных неврологических нарушений.

ТРОМБОЗ БРЮШНОЙ АОРТЫ У НОВОРОЖДЕННОГО С ГИПЕРНАТРИЕМИЕЙ ВСЛЕДСТВИИ ГИПОГАЛАКТИИ

Тромбоз аорты новорожденных – редкое, ассоциированное с неблагоприятными исходами, состояние. В большинстве случаев неонатальный тромбоз аорты связан с катетеризацией пупочной артерии. Однако существуют и спонтанные формы тромбоза, не связанные с инвазивными процедурами, причины которых у новорожденных детей не всегда очевидны. Одним из факторов патологического тромбообразования является дегидратация. У новорожденных частой причиной развития дегидратации выступает гипогалактия у матери или некорректно организованное грудное вскармливание, что значительно повышает риск спонтанного тромбоза.

Важно учитывать ряд факторов, помимо гипогалактии, которые предрасполагают к образованию тромбов в неонатальном периоде:

- более низкие концентрации антикоагулянтных факторов;
- дисбаланс между прокоагулянтами и их ингибиторами;
- полицитемия;
- генетические формы тромбофилии;
- инфекционные процессы, септические состояния;
- врожденные пороки сердца и сосудов;
- гипоксия;
- респираторный дистресс-синдром;
- аспирация мекония у плода.

Ведение новорожденных детей с тромбозами требует участия мультидисциплинарной команды врачей-неонатологов, гематологов, сосудистых хирургов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка М. от 1-й беременности, протекавшей в I триместре с токсикозом, трихомониазом, во II – гестационным СД, в III – цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), простым герпесом. Самостоятельные роды на 39 неделе беременности. Масса при рождении 3140 г, длина тела 52 см, Апгар 8/9 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 показатели физического развития соответствовали возрастной норме. Ребенок с рождения находился на грудном вскармливании, контрольное взвешивание не проводилось. На 12-е сутки жизни девочка госпитализирована в многопрофильную больницу в тяжелом состоянии в связи с развитием анурии, кровянистых выделений из половых путей, прогрессирующего нарастания вялости. Убыль массы тела составила более 18%, при этом ребенок получал исключительно грудное вскармливание. При осмотре температура тела 35,8 °С, низкий тургор тканей, запавший большой родничок. Лабораторно отмечались гипернатриемия до 169 ммоль/л, гиперазотемия (повышение уровня мочевины до 26,65 ммоль/л, креатинина до 255 мкмоль/л), полицитемия – гематокрит 66%. По данным

коагулограммы: D-димер – >1000 нг/мл (норма 0–250 нг/мл), тромбиновое время – 20,8с (норма 12–18 с), антитромбин III – 93% (норма 63–68%), остальные показатели в пределах референсных значений. Наличие анурии, гиперазотемии, макрогематурии были расценены как симптомы ОПП у доношенного новорожденного. Гипернатриемия была рассмотрена в рамках неонатальной гипернатриемической дегидратации на фоне гипогалактии у матери.

По результатам УЗИ при доплерографии кровотоков практически отсутствовал в обеих почках, обнаружен двусторонний артериальный ренальный тромбоз, ставший причиной развития ОПП. По KDIGO (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) 3 ст. Ребенку была начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином, инфузионная регидратация, коррекция электролитных нарушений, антибактериальная терапия. Развитие ОПП и сохранение анурической стадии более 24 часов обусловили перевод ребенка в Центр неонатальной нефрологии и диализа для старта заместительной почечной терапии. При поступлении длительность анурии более суток, гиперазотемия (мочевина 27,3 ммоль/л, креатинин 329 мкмоль/л), отечный синдром и метаболический ацидоз. Была начата процедура перитонеального диализа в классической модификации с последующей терапией гепарином в дозировке 28 ед/кг/час под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Для уточнения диагноза была проведена КТ почек с контрастированием, по результатам исследования обнаружен тромбоз аорты от уровня верхней брыжеечной артерии (рис. 31). С целью визуализации тромба выполнена КТ-ангиография аорты – выявлен тромб значительной протяженности до уровня бифуркации общих бедренных артерий, который нарушает перфузию почек.

По жизненным показаниям начато проведение тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена-Алтеплазой, продолжена антикоагулянтная терапия гепарином под контролем показателей коагулограммы.

С целью выявления генетически обусловленного риска нарушений системы гемостаза у ребенка, методом ПЦР было исследовано 8 показателей, а также 4 показателя полиморфизма генов фолатного цикла. В результате исследования выявлены 3 гетерозиготные мутации генов *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*, потенциально способствующие тромбозам.

Уровень естественных антикоагулянтов соответствовал возрасту, антифосфолипидные антитела обнаружены были. При обследовании определялись IgG к SARS-CoV2 (715,6 Ед/л), что, вероятно, было связано с перенесенной матерью новой коронавирусной инфекцией.

Спустя 6 месяцев по результатам полученных исследований диагностирован склероз почек на фоне перенесенного тромбоза аорты. Ребенок поставлен в регистр пациентов на трансплантацию почек.

ДИАГНОЗ

Спонтанный тромбоз брюшной аорты у доношенного новорожденного на фоне гипернатриемической дегидратации. Склероз почечной паренхимы. Гетерозиготные мутации генов системы гемостаза *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Развитие тромбозов у доношенных и недоношенных новорожденных почти всегда полиэтиологично, при этом частыми причинами выступают катетеризация сосудов, соматическая патология и инфекционные процессы. Крайне важно исключение наследственных тромбофилий, требующих генетического подтверждения.

Неонатальный тромбоз аорты может иметь широкий спектр проявлений (от бессимптомного до угрожающего жизни состояния), что требует раннего начала лечебно-диагностических мероприятий и проведения широкого спектра дифференциального поиска. Неонатальный тромбоз обычно манифестирует с отсутствия пульсации на бедренных артериях, бледности и похолодания нижних конечностей. Помимо этого, могут наблюдаться застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, олигурия, гематурия или метаболический ацидоз. Подобные клинические симптомы неспецифичны и могут затруднять дифференциальную диагностику, напоминая такие состояния, как коарктация аорты или НЭК при вовлечении брыжеечных артерий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипернатриемия ≥ 150 ммоль/л является потенциально летальным состоянием вследствие возможного развития периферических тромбозов, ДВС-синдрома, осложнений со стороны головного мозга (кровоизлияние, отек, тромбоз, инсульт) и почек (ОПП). Факторами риска развития данного состояния выступают потеря массы тела более 10% у детей младше 21 дня жизни, а также рождение ребенка от 1-й беременности.

В описанном клиническом случае помимо дегидратации у ребенка были выявлены 3 гетерозиготные мутации в генах, кодирующих систему гемостаза (*ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*). По отдельности вышеописанные гетерозиготные мутации могут не приводить к патологиям в неонатальном периоде при отсутствии провоцирующего события (например, инфекционный процесс, гипоксия и др.). Наличие сразу 3-х мутаций предрасполагает к тромботическим событиям, особенно при воздействии таких острых факторов, как дегидратация. В случае клинически значимой тромбофилии плода, являющейся следствием тромбофилии обоих родителей (гомозиготные мутации), возможно формирование тяжелых последствий уже в антенатальном периоде, что связано с развитием плацентарной недостаточности и акушерских осложнений. Выявление генетических маркеров тромбофилии и определение этиологии свершившегося тромбоза позволяет персонализировать назначенную терапию для предотвращения повторных тромбозов.

У описанного ребенка еще одним триггером патологического тромбообразования, вероятно, выступила перенесенная внутриутробно

новая коронавирусная инфекция. В 2021 году Amonkar P.S. и др. был описан новорожденный с гангреной нижних конечностей вследствие спонтанного тромбоза аорты на фоне синдрома воспалительной реакции плода (FIRS – Fetal Inflammatory Response Syndrome) после внутриутробно перенесенной инфекции COVID-19.

На данный момент нет четких клинических рекомендаций по оптимальному методу лечения тромбоза аорты у новорожденных, а текущие мировые алгоритмы терапевтического пособия основаны лишь на данных о лечении тромбозов среди взрослого населения. Описание успешного лечения спонтанных тромбозов аорты встречаются лишь в группе детей, не требующих проведения процедур диализной терапии.

Таким образом, тромбоз аорты у новорожденных зачастую является результатом реализации нескольких патогенетических механизмов, способствующих развитию нарушений в системе гемостаза. Одной из распространенных и поддающихся коррекции причин неонатальных тромбозов является гипернатриемическая дегидратация вследствие гипогалактии у матери. Раннее выявление факторов риска нарушения реологических свойств крови у новорожденных, находящихся на исключительно грудном вскармливании, контрольные взвешивания являются ключевыми для улучшения прогноза. Несмотря на адекватную антикоагулянтную и тромболитическую терапию, данное состояние ассоциировано с неблагоприятными инвалидизирующими последствиями.

Фотографии опубликованы с разрешения законных представителей.

Рисунок 31– КТ-почек с контрастированием пациента М.



РАЗДЕЛ 5. НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГИПЕРТИРЕОЗ

Неонатальный гипертиреоз (МКБ-10: P72.1) – редкое эндокринное заболевание (1 на 25 000 новорожденных детей), характеризующееся избыточной активностью щитовидной железы в первые недели жизни

новорождённого. Наиболее частой причиной данного состояния является передача плоду антител, стимулирующих рецепторы ТТГ от матерей с болезнью Грейвса, особенно если заболевание плохо контролировалось во время беременности. Эти антитела, проникая через плаценту, оказывают стимулирующее воздействие на щитовидную железу плода, что приводит к повышению уровней тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) и подавлению выработки ТТГ.

Неонатальный гипертиреоз может проявляться разнообразными клиническими признаками, такими как низкая масса тела к сроку гестации при рождении, плохая прибавка массы тела, полифагия, тахикардия, нарушение ритма сердца, артериальная гипертензия, гепатоспленомегалия, экзофтальм, гипервозбудимость, а в редких случаях зоб, легочная гипертензия, краниосиностоз. Из-за того, что симптомы заболевания могут быть неспецифичными или схожими с проявлениями других заболеваний (например, инфекционного или неврологического характера), диагностика неонатального гипертиреоза на ранних этапах может быть затруднена. Это создаёт определённые трудности в принятии правильных клинических решений, что, в свою очередь, требует особого внимания к лабораторным методам исследования, таким как измерение уровней тиреоидных и тиреотропного гормонов, а также ПЦР для обнаружения стимулирующих антител к рецепторам ТТГ.

Своевременная диагностика и начало лечения являются ключевыми для предотвращения тяжёлых последствий, вплоть до летального исхода. Лечение неонатального гипертиреоза направлено на снижение уровня тиреоидных гормонов и устранение симптомов заболевания, что достигается с помощью антитиреоидных препаратов (Тиамазол), β -блокаторов и, в случае необходимости, хирургического вмешательства.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Я., 18 суток жизни, заболел остро за день до госпитализации. Отмечались субфебрильная температура, кашель, вялость и отказ от кормлений. На 19-е сутки жизни, в связи с подозрением на течение пневмонии, ребёнок был доставлен в приёмное отделение детской многопрофильной больницы. Состояние при поступлении расценивалось как тяжёлое за счет дыхательной недостаточности и токсикоза с эксикозом на фоне ОРВИ, осложнённой пневмонией, синдрома угнетения и выраженной белково-энергетической недостаточности. Тяжесть состояния обусловила необходимость госпитализации в ОРИТН.

При осмотре на себя обращали внимание выраженная тахикардия (до 220 уд/мин) и необычный фенотип (рис. 33).

Из анамнеза матери стало известно, что ранее ей была выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса. Учитывая отсутствие данных о тиреоидном статусе матери и ребёнка в перинатальном периоде, был заподозрен неонатальный тиреотоксикоз.

На рентгенографии органов грудной клетки была подтверждена левосторонняя пневмония, а также был обнаружен ателектаз верхней доли правого лёгкого, в связи с чем ребёнок получал респираторную поддержку и антибактериальную терапию. В дальнейшем состояние осложнилось развитием сепсиса с выраженными проявлениями полиорганной недостаточности: дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной и церебральной. При лабораторной оценке выявлены резко повышенные уровни СРБ (154 мг/л) и ПКТ (85 нг/мл). После консультации клинического фармаколога и иммунолога была усилена антибактериальная терапия и назначена иммунокорректирующая терапия. Невролог расценил ребёнка как угрожаемого по развитию краниостеноза.

Гормональный профиль, полученный в ОРИТН на 2-е сутки госпитализации, выявил: ТТГ – 0,012 мкМЕ/мл (значительно ниже нормы), свободный Т4 – 61,63 пМоль/л, свободный Т3 – 27,12 пМоль/л, что подтвердило диагноз неонатального гипертиреоза. По данным УЗИ щитовидной железы: размеры увеличены, отмечаются диффузные изменения паренхимы с усилением интрапаренхиматозного кровотока. Эндокринологом совместно с кардиологом была назначена комбинированная терапия β-адреноблокатором и тиамазолом, на фоне которой отмечалась положительная динамика.

За период наблюдения были зафиксированы нарушения водно-электролитного баланса в виде транзиторной гиперкалиемии и стойкой гипонатриемии, клинически напоминавших врождённую дисфункцию коры надпочечников. Однако отсутствие типичных признаков надпочечниковой недостаточности, стабильный уровень кортизола и отсутствие корреляции между диурезом и изменениями электролитов позволили исключить это состояние. Коррекция включала назначение глюкокортикоидов и инфузионную терапию с использованием глюкозоинсулиновой смеси.

В возрасте полутора месяцев на фоне стабилизации состояния и адекватной прибавки массы тела ребёнок был выписан домой под наблюдение педиатра, эндокринолога, невролога и офтальмолога, с рекомендацией по динамическому контролю уровня тиреоидных гормонов.

ДИАГНОЗ

Переходящий неонатальный гипертиреоз. Сепсис с первичным легочным очагом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика неонатального тиреотоксикоза требует исключения ряда редких, но клинически значимых состояний, которые могут проявляться сходной симптоматикой – тахикардией, потерей массы тела, возбудимостью, экзофтальмом и другими признаками тиреотоксикоза.

В первую очередь необходимо исключить врождённые активирующие мутации гена рецептора ТТГ. Эти мутации приводят к автономной активации щитовидной железы, независимо от уровня ТТГ, что вызывает клиническую картину гипертиреоза.

Другим заболеванием, подлежащим исключению, является синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (ОММ #174800) – редкое генетическое заболевание, связанное с постзиготными мутациями в гене *GNAS*. Он характеризуется триадой: фиброзной дисплазией костей, пятнами «кофе с молоком» на коже и гормональной гиперфункцией, включая тиреотоксикоз.

В дифференциальную диагностику также входит ятрогенный тиреотоксикоз, развивающийся при чрезмерном поступлении йода в организм, особенно у недоношенных или маловесных новорожденных. Такая ситуация может возникнуть при использовании йодсодержащих антисептиков (например, повидон-йода) на обширных кожных поверхностях. Избыток йода вызывает временную гиперфункцию щитовидной железы.

Отрицательный уровень антител к рецепторам ТТГ является важным дифференциальным маркёром, позволяющим исключить данные патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неонатальный тиреотоксикоз – редкое, но потенциально жизнеугрожающее состояние, требующее особого внимания со стороны неонатологов и эндокринологов. Ранняя диагностика основана на выявлении клинических признаков заболевания в сочетании с отягощённым соматическим анамнезом матери, особенно при наличии болезни Грейвса или перенесённой тиреоидэктомии. Важно отметить, что антитела к рецепторам ТТГ могут сохраняться в течение нескольких лет после тотальной тиреоидэктомии или терапии радиоактивным йодом у матери.

Для подтверждения диагноза необходимо проведение лабораторной оценки тиреоидного профиля с динамическим контролем уровней антител к рецепторам ТТГ, свободного Т3 и свободного Т4. Назначение тиреостатической терапии (Тиамазол) и β -адреноблокаторов при выраженной тахикардии должно проводиться незамедлительно после установления диагноза.

Важно помнить, что терапия может приводить к вторичному гипотиреозу вследствие подавления гипофизарной регуляции, что требует продолженного наблюдения и гормонального мониторинга после выписки.

Течение тиреотоксикоза у новорождённых может маскироваться под инфекционные или транзиторные состояния, что осложняет диагностику и лечение, особенно при наличии сопутствующей патологии.

Таким образом, ведение детей с неонатальным тиреотоксикозом требует междисциплинарного подхода и индивидуального подбора терапии с обязательным динамическим контролем состояния.

Фото представлено с разрешения законных представителей



Рисунок 33 – Фенотип ребенка с неонатальным гипертиреозом: экзофтальм, отсутствие бровей и ресниц, практически полное отсутствие волос, «птичий» подбородок

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (МКБ-10: E25) – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся нарушением синтеза кортизола надпочечников в результате нарушения ферментов. Наиболее часто встречается дефицит фермента 21-гидроксилазы, связанный с мутацией в гене *CYP21A2*. На сегодняшний день зарегистрировано более 200 мутаций в гене *CYP21A2*. Мутации варьируются от полной потери функции до легких миссенс-мутаций. Оценки активности 21-гидроксилазы *in vitro* составляют от <1% для мутаций, связанных сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников, до 2–10% для простой вирилизирующей формы и 30–50% для неклассических форм.

По результатам неонатального скрининга классическая форма встречается у 1 из 14 000–18 000. Эта форма характеризуется значимо сниженной или вообще отсутствующей активностью фермента 21-гидроксилазы с нарушением продукции кортизола и манифестирует в неонатальном периоде. Клиническая картина отсутствия 21-гидроксилазы складывается из таких проявлений надпочечниковой недостаточности, как дефицит кортизола, альдостерона и, как следствие, гиперандрогении.

Сольтерьяющая форма характеризуется дефицитом как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. При отсутствии лечения развивается сольтерьяющий криз, который проявляется гиперкалиемией, гипонатриемией, обезвоживанием, развитием ацидоза и нарушением гемодинамики. Всем детям, страдающим классической врожденной дисфункцией коры надпочечников, показано заместительное лечение глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Постоянная терапия требуется, как минимум, в течение первого года жизни, в связи с относительной резистентностью почечных канальцев к сольсохраняющему эффекту альдостерона в раннем младенчестве и низким содержанием натрия в рационе питания детей. При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении.

Помимо развития сольтерьяющих кризов, врожденная дисфункция коры надпочечников проявляется вирилизацией женских наружных половых органов, включая различную степень гипертрофии клитора и слияния половых губ, в связи с увеличенной продукцией андрогенов надпочечниками в пренатальном периоде. При этом происходит нормальное развитие мюллеровых протоков и образование женских внутренних половых органов, за исключением образования уrogenитального синуса. Таким образом, у пациентов женского пола сохраняется репродуктивный потенциал. У мужчин наружные половые органы развиваются типично.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Р. от 3-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза с выраженной потерей веса, в I триместре мать перенесла SARS-CoV-2, во II триместре – угрозу прерывания, купированную гестагенами. Роды 2-е оперативные на сроке гестации 37 недель с фебрильной лихорадкой у матери в родах. При рождении масса – 2950 г, длина тела – 49 см, по Апгар 8/8 баллов. После рождения ребенку установлен **мужской пол**. Состояние ребенка оценено как тяжелое за счет наличия дыхательных расстройств, наличия промежностной гипоспадии, церебральной депрессии и выраженной брадикардии (95 уд/мин).

На 2-е сутки жизни ребенок переведен в ОПН многопрофильной детской больницы по поводу врожденной неуточненной инфекции и коррекции промежностной гипоспадии. При поступлении по результатам осмотра врачом-неонатологом: наружные половые органы сформированы неправильно, гипертрофированы большие половые губы, гипертрофия клитора, **головка полового члена сформирована**, узкий уrogenитальный синус, степень вирилизации по Прадеру IV. На УЗИ органов малого таза визуализировалось типичное расположение матки, структуры дифференцированы; паховые каналы не расширены, в их проекции, в брюшной полости в проекции глубокого пахового кольца **яички**

достоверно не визуализируются. Был взят анализ на кариотип. Ввиду тяжести состояния ребенок был переведен в ОРИТН, где была назначена респираторная поддержка методом СРАР, а также эмпирическая антибиотикотерапия в среднетерапевтических дозах до получения отрицательных маркеров воспаления. На 4-е сутки жизни дыхательные расстройства и кислородная зависимость купированы, ребенок переведен обратно в ОПН, где была отменена антибиотикотерапия. По лабораторным данным были выявлены электролитные нарушения: гипонатриемия (122 ммоль/л), гиперкалиемия (12.2 ммоль/л), а также повышенный тестостерон (95 нг/дл). По данным УЗИ малого таза описывалась **матка**, гонады в паховых каналах и больших половых губах не обнаружены. Получены данные неонатального скрининга, в которых отмечалось повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (1110 нмоль/л), кариотип – 46,XX. На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных установлен диагноз «Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма», аргументирующий проведение молекулярно-генетического исследования. Назначена заместительная гормональная терапия, приведшая к стабилизации состояния. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра и эндокринолога.

В возрасте 56 дней жизни девочка поступила в инфекционное отделение многопрофильной больницы с жалобами на беспокойство и разжиженный стул. По лабораторным данным: лейкоциты – $6,92 \cdot 10^9$ /л, СРБ – 0,2 мг/л, калий – 4,7 мМоль/л, натрий – 138 мМоль/л, АКТГ – менее 5 пг/мл, кортизол – более 50 мкг/дл. Была проведена ПЦР диагностика на распространенные кишечные инфекции, паразитологическое исследование, анализ на энтеробиоз – получены отрицательные результаты. Ввиду отсутствия повышения маркеров воспаления, снижения АКТГ, повышения кортизола, ребенок консультирован эндокринологом, состояние было расценено как декомпенсация основного диагноза. Проведена коррекция заместительной терапии: снижение доз ГКС и увеличение минералокортикоидов, а также адекватная оральная регидратация.

По результатам молекулярно-генетического анализа была обнаружена мутация *339del* в гене *СУР21А* в гомозиготном состоянии. **ДИАГНОЗ:** Врожденная дисфункция надпочечников, сольтеряющая форма. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

У детей с нарушением формирования пола следует проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, приводящими к данной патологии. Выделяют 4 основные группы: избыточный синтез андрогенов, нарушение дифференцировки гонад и хромосомные нарушения, дефект ферментов синтеза тестостерона и синдромы, ассоциированные с нарушениями формирования пола (табл. 16).

Таблица 16. Дифференциальная диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников

Критерии	Избыточный синтез андрогенов	Нарушение дифференцировки гонад и хромосомные нарушения	Дефект ферментов синтеза тестостерона	Синдромы, ассоциированные с нарушениями формирования пола
Заболевания	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дефицит 21-гидроксилазы 2. Дефицит 11-β-гидроксилазы 3. 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы 	<ol style="list-style-type: none"> 4. Синдром Шерешевского-Тернера 5. Синдром Якобса 6. Полная/неполная дисгенезия гонад 7. Овотестикулярный синдром 	<ol style="list-style-type: none"> 8. Липоидная врожденная гиперплазия надпочечников 9. Дефицит 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы 10. Дефицит 17α-гидроксилазы 	<ol style="list-style-type: none"> 11. Синдром Фрейзера 12. Синдром Смита-Лемли-Опица

Продолжение таблицы 16.

Генитальные нарушения	Внутренние гениталии – по женскому типу; наружные – варьируются от нормального женского до нормального мужского	Различные аномалии строения внутренних гениталий, наружные варьируются от гипертрофии и клитора до одностороннего крипторхизма	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу, рудиментарны; фенотип женский с различной степенью вирилизации	Гипоплазия гениталий, аплазия матки и влагалища, гипертрофия клитора
Другие клинические проявления	Возможна хроническая надпочечниковая недостаточность, гиперкалиемия, артериальная гипертензия	Низкий/высокий рост, задержка физического и психического развития, стигмы дисэмбриогенеза	Синдром потери соли с первых часов, артериальная гипертензия, гипокалиемия	Хроническая почечная недостаточность, микроцефалия, задержка роста, умственная отсталость
Генетическое нарушение	Генная мутация	Хромосомные нарушения	Генная мутация	Генная мутация

Сольтеряющую форму врожденной дисфункции коры надпочечников у новорожденного с отягощенным ранним неонатальным анамнезом необходимо дифференцировать с острой кишечной инфекцией и функциональными нарушениями ЖКТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная дисфункция надпочечников – это наследственная неспособность синтезировать кортизол вследствие нарушения активности ферментов коры надпочечников.

У детей с избыточным синтезом андрогенов с нормальным кариотипом встречаются различные генные мутации, которые приводят к нарушению синтеза минерало- и глюкокортикоидов. Так, например, возможны дефекты в генах, кодирующих 21-гидроксилазу, 11-β-гидроксилазу и 3-β-гидрокси-стероиддегидрогеназу. У нашего пациента по результатам молекулярно-генетического исследования была выявлена мутация в гене CYP21A2, которая вызывает сольтеряющие и вирильные формы.

Патогенез врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы заключается в нарушении синтеза кортизола

вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы. Это приводит к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает его гиперплазию. При этом из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы.

Последствия дефицита кортизола проявляются нарушением сердечной сократимости, недостаточной сосудистой реакцией на катехоламины и повышенной секрецией антидиуретического гормона. Мутации с полной потерей функции 21-гидроксилазы нарушают синтез альдостерона, что приводит к гипонатриемии и гиперкалиемии и может приводить к летальным последствиям в связи с развитием гипотонического шока и остановкой сердечной деятельности. У вышеописанного пациента с рождения отмечалась брадикардия, связанная с значительно повышенным уровнем калия.

В литературе описаны случаи возникающих транзиторных дыхательных расстройств у доношенных новорожденных на фоне врожденной дисфункции коры надпочечников, что связано с дефицитом ГКС. У вышеописанного пациента после рождения отмечалась дыхательная недостаточность, купирующаяся на 4-е сутки жизни.

В отличие от детского возраста, у взрослых несколько более высока чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те мутации, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтеряющей формы, у взрослых клинически могут проявляться в виде простой вирильной формы. В случае нашего пациента был выявлен патогенный вариант E3del, характеризующийся 100% фенотипическим проявлением в виде сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников.

Общепризнанным во всем мире методом выявления врожденной дисфункции коры надпочечников является проведение неонатального скрининга. С середины 2006 г. он был внедрен и в России, что позволяет поставить диагноз в неонатальном возрасте и вовремя предупредить осложнения заболевания.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17-гидроксипрогестерона – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Кроме того, отмечается выраженное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов.

Лечение классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников сводится к пожизненному применению ГКС и минералокортикоидов (при сольтеряющей форме) и коррекции доз при присоединении интеркуррентных заболеваний, травм, операций. Основная сложность лечения врожденной дисфункции коры надпочечников

заключается в том, что в настоящее время не разработаны препараты, полностью имитирующие собственную секрецию кортизола и способные в физиологических дозах полностью подавить избыточный синтез надпочечниковых андрогенов, поэтому ведение пациентов сводится к балансированию между признаками гиперкортицизма и гиперандрогении.

Особое внимание уделяется феминизирующей пластике наружных гениталий у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников и своевременности ее проведения. Феминизирующие операции проводятся в два этапа. На первом этапе, который проводится в первые годы жизни, осуществляют клиторопластику и рассечение уrogenитального синуса. На втором этапе – интроитопластика (создание входа во влагалище) рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий.

В различных странах подходы к терапии нарушения формирования пола у девочек несколько отличаются. Например, в России предпочитают придерживаться ранней хирургической тактики вследствие риска малигнизации и психологической адаптации ребенка, тогда как в Соединенных Штатах Америки придерживаются отсроченной хирургической тактики, объясняя это принципом минимального вмешательства, а также возможностью осознанного выбора пола.

Раздел 6. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Лейкемоидная реакция новорожденных (МКБ-10: D72.8) – это редкое гематологическое состояние, с уровнем заболеваемости от 1,3 до 15%. Данное состояние ассоциировано с увеличением числа лейкоцитов в крови более 30–50 тысяч в мкл. Более чем в половине случаев лейкемоидная реакция может быть связана с течением инфекционного процесса, при этом в неонатальном периоде наиболее часто лейкемоидная реакция связана с течением врожденной пневмонии и септических состояний. Лейкемоидная реакция также может быть связана с редкими неинфекционными причинами: гемобластозами, иммунодефицитными состояниями, приемом некоторых лекарственных препаратов. Дети с лейкемоидной реакцией зачастую рождаются глубоко недоношенными, с экстремально низкой массой тела и с тяжелыми сопутствующими состояниями: реализацией РДС, бронхолегочной дисплазией, НЭК и внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Крайне редко лейкемоидная реакция может развиваться у условно здоровых детей без преморбидного фона. Несмотря на доброкачественный характер, лейкемоидная реакция схожа с острыми лейкозами, что аргументирует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики и установления конкретной причины развития состояния.

В настоящем времени основной патогенетический механизм развития лейкемоидной реакции у новорожденных связан с протеканием

острого воспалительного процесса, при котором повышение провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6) стимулирует выработку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста. Активация созревания нейтрофилов приводит к чрезмерному росту уровня лейкоцитов в крови. Диагностика основывается на анализе крови, в котором отмечается лейкоцитоз с увеличением количества как зрелых, так и незрелых гранулоцитов при отсутствии бластных клеток.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1.

Девочка М., от 2-й беременности, 2-х родов. Роды на сроке гестации 35 недель в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, безводный промежуток составил 4 часа. Течение беременности осложнилось в I триместре течением токсикоза легкой степени, во II триместре развитием гестационного сахарного диабета, в III триместре в связи с плацентарной недостаточностью проводилась терапия аспирином и эноксапарином. Масса тела при рождении 2760 г, длина 47 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Антропометрические показатели по таблицам INTERGROWTH-21 соответствовали возрастной норме. При рождении состояние девочки было расценено как тяжелое за счет нестабильности гемодинамики и нарастающих признаков дыхательной недостаточности. Состояние ребенка потребовало проведения реанимационных мероприятий в родильном зале с организацией ИВЛ с эндотрахеальным введением Куросурфа. При дальнейшем наблюдении в ОРИТН ребенку проводилась антибактериальная терапия и кардиотоническая поддержка. Результаты расширенного неонатального скрининга, кардиоскрининга были отрицательными. При поступлении в ОРИТН по результатам клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики было подтверждено течение инфекционного процесса – внутриутробной пневмонии. С целью верификации возбудителя были проведены множественные бактериологические, серологические исследования. В микробиологическом посеве трахеобронхиального аспирата был выявлен рост *Acinetobacter baumannii*, обусловивший смену антибактериальных препаратов с учетом чувствительности возбудителя. Методом ПЦР нуклеиновых кислот вирусов, бактерий, грибов не выявлено.

На фоне проводимых лечебных мероприятий на 8-е сутки жизни у ребенка отмечалась положительная динамика, наблюдались активные попытки самостоятельного дыхания, устойчивая оксигенация, в связи с чем девочка была экстубирована и переведена на самостоятельное дыхание с дополнительной кислородной поддержкой методом низкочастотной оксигенации. На фоне общего улучшения состояния на 9-е сутки жизни в клиническом анализе крови отмечалось повторное повышение уровня лейкоцитов до $84,79 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом (56,57%) без повышения СРБ и ПКТ. При дальнейшем обследовании бластных клеток не выявлено, уровень тромбоцитов в пределах референсных значений, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия у ребенка

отсутствовали. На фоне эскалации проводимой антибактериальной терапии на 12-е сутки жизни отмечался спад лейкоцитоза до $31,57 \times 10^9/\text{л}$ с последующим снижением уровня лейкоцитов в крови и достижением на 14-е сутки жизни возрастных норм. После исключения течения гемобластоза, септического процесса, нейроинфекции (проведена люмбальная пункция и посев ликвора), иммунодефицитных состояний, увеличение числа лейкоцитов было расценено как лейкомоидная реакция, развившаяся на фоне течения внутриутробной пневмонии у глубоко недоношенной девочки. В динамике инфильтративные изменения в лёгких разрешились, лабораторные показатели нормализовались. Показатели ТREC и KREC в пределах референсных значений, что исключало первичный иммунодефицит. На 16-е сутки жизни состояние ребенка стабилизировано, инфильтративные изменения в лёгких разрешены, лабораторные показатели нормализовались, в связи с чем девочка в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра была выписана домой. При катamnестическом обследовании физическое развитие в пределах возрастных норм.

ДИАГНОЗ

Лейкемоидная реакция новорожденного. Внутриутробная пневмония.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2.

Девочка С. от 1-й беременности, 1-х самостоятельных родов на 38 неделе беременности. Масса тела при рождении – 3370 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Показатели по таблицам INTERGROWTH-21 соответствовали возрастной норме. При рождении состояние ребенка оценивалось как удовлетворительное, на первые сутки была проведена профилактика геморрагической болезни новорожденных и вакцинация по национальному календарю. Результаты расширенного неонатального скрининга, кардиоскрининга отрицательные. На 15-е сутки жизни появились жалобы на лихорадку до 39 С, в связи с чем девочка была доставлена в многопрофильную больницу. При лабораторном обследовании в крови отмечались лейкоцитоз – $47,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $427 \times 10^3/\text{мкл}$, остальные показатели находились в пределах референсных значений. С целью исключения нейроинфекций ребенку проведена люмбальная пункция, по результатам которой патологии выявлено не было, течение менингита исключено. На рентгенограмме органов грудной клетки отсутствовали признаки воспалительной активности. С целью поиска возможного инфекционного агента в ликворе, крови и моче были проведены серологические исследования, микробиологические посевы биологических материалов, поиск нуклеиновых кислот методом ПЦР. По результатам исследований возбудители не обнаружены, инфекционные заболевания исключены. Показатели белков острой фазы воспаления на протяжении всего периода наблюдения оставались в пределах нормы. Тщательное обследование позволило исключить дебют лейкоза. Количество лейкоцитов на протяжении наблюдения постепенно

снижалось, достигнув нормы к 20-м суткам госпитализации. Ребенок на всем протяжении находился на грудном вскармливании, к моменту выписки прибавка в весе 150 г (общая прибавка с момента рождения +380 г). Перед выпиской ребенок был осмотрен неврологом, офтальмологом и кардиологом, прошел офтальмологический скрининг. Выписка из стационара состоялась на 20-е сутки жизни, спустя 5 дней госпитализации. По данным поликлинических осмотров физическое развитие ребенка в пределах возрастных норм, повторных эпизодов лейкоцитоза не повторялось.

ДИАГНОЗ: Лейкемоидная реакция новорожденного.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Важным аспектом ведения лейкемоидной реакции у новорожденных является консультация различных медицинских специалистов для установления причины, ее вызвавшей. Лейкемоидная реакция – диагноз исключения, который ставится при отсутствии других этиологических факторов, прежде всего гемобластозов. Успешная терапия основного заболевания приводит к постепенному снижению лейкоцитоза.

Таблица 17. Сравнительная характеристика лейкемоидной реакции у новорожденных М. и С. с литературными данными и лейкозами

Характеризуемый признак	Лейкемоидная реакция	Лейкозы	Девочка М.	Девочка С.
Спленомегалия	-	+	-	-
Лимфаденопатия	-	+	-	-
Геморрагический синдром, тромбоцитопения	-	+	-	-
Тромбоцитоз	-	+	-	-
Анемия	-	+	-	-
Атипичная морфология лейкоцитов в периферическом мазке крови, незрелые формы	-	+	-	-
Токсогенная зернистость в периферическом мазке крови	+	-	+	+
Специфическая терапия	-	+	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Assaf Hoofien et. al. провели ретроспективное исследование историй болезней детей с лейкемоидной реакцией. Из 656 пациентов у 25 была выявлена лейкемия: уровень лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ в большинстве случаев был ассоциирован с лейкемией. У оставшихся пациентов

лейкемоидная реакция была связана с инфекционными заболеваниями: пневмонией/плевропневмонией, пиелонефритом, лихорадкой неясного генеза, острым гастроэнтеритом и лимфаденитом.

Viner E. et. al. показали, что этиология основного заболевания, приведшего к развитию лейкемоидной реакции, не коррелирует с выраженностью уровня лейкоцитоза и уровнем смертности. У ребенка из 1-го клинического случая углубленный поиск возбудителя инфекционного процесса выявил рост *Acinetobacter baumannii* в посевах трахеобронхиального аспирата. В литературе нет данных о роли данного патогена в качестве триггера возникновения лейкемоидной реакции, однако есть исследования, посвященные конкретным микроорганизмам (*Clostridium difficile*) с повышенным уровнем лейкоцитов крови.

Лейкемоидная реакция, как правило, не нуждается в специфическом лечении, достаточно устранить основное заболевание, приведшее к ее развитию. В рассматриваемых случаях спад лейкоцитоза аргументировал отмену антибактериальной терапии.

Таким образом, внутриутробные инфекции, особенно у недоношенных новорожденных, могут на фоне сохраняющейся морфофункциональной незрелости провоцировать развитие лейкемоидной реакции. Описанный нами первый клинический случай демонстрирует возникновение лейкемоидной реакции у глубоко недоношенного ребенка на фоне врожденной пневмонии. Второе клиническое наблюдение показывает возможность течения лейкемоидной реакции у здоровых доношенных детей без отягощенного анамнеза и признаков системной воспалительной реакции. Ключевым аспектом ведения таких детей является наблюдение мультидисциплинарной команды с установлением причины лейкемоидной реакции. Необходимость исключения других этиологических факторов, прежде всего гемобластозов, делает лейкемоидную реакцию диагнозом исключения.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС

Перинатальная асфиксия, неонатальный сепсис, МВПР являются наиболее частыми причинами неонатальной смертности.

Тяжелая асфиксия при рождении характеризуется низкой оценкой по шкале Апгар (0–3) и комплексом клиничко-лабораторных признаков нарушения состояния ребенка. Частота асфиксии варьируется от 1 до 10 случаев на 1000 живорождений. В исходе у новорожденных, перенесших асфиксию, может возникнуть не только неонатальная энцефалопатия, но и полиорганная недостаточность. В свою очередь гипоксически-ишемическая энцефалопатия является наиболее распространенной причиной долгосрочной инвалидности. У доношенных новорожденных асфиксия может возникать как внутриутробно, так и во время родов и родоразрешения, при этом важными факторами риска асфиксии

являются возраст матери ≥ 35 лет, семейный анамнез лечения бесплодия, предшествующая неонатальная смерть.

Неонатальный сепсис – генерализованное инфекционное заболевание, вызванное условно-патогенной бактериальной флорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очагов гнойного воспаления, бактериемии, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности.

Несмотря на прогресс в разработке методов профилактики и лечения, неонатальный сепсис продолжает оставаться одной из основных причин заболеваемости и смертности среди новорожденных. Уровень заболеваемости составляет около 22 случаев на 1000 живорожденных, а смертность, по разным данным, варьируется от 11% до 40%. При этом, чем ниже гестационный возраст и масса тела при рождении, тем выше заболеваемость и смертность от неонатального сепсиса. Так, в группе глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении заболеваемость неонатальным сепсисом составляет от 8 до 26 случаев на 1000 живорождений, а уровень смертности достигает 60–70%.

К диагностическим критериям неонатального сепсиса относятся комплекс признаков системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности, а также выявление очага инфекции. При этом бактериемия при сепсисе выявляется только у 30–40% новорожденных, что связано с трудностями забора крови у новорожденных детей, а также частым началом антибактериальной терапии до взятия посевов. Особенностью течения раннего неонатального сепсиса у глубоко недоношенных детей является стертая, неспецифическая клиническая картина.

Особую трудность ведения детей с ранним неонатальным сепсисом вызывает отсутствие оптимальной схемы антибактериальной терапии.

Ниже описаны 3 клинических случая неонатального сепсиса, отражающие особенности течения генерализованного инфекционного процесса у доношенных и недоношенных новорожденных, а также вариативности клинической картины в зависимости от возбудителя.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1.

Девочка К. от 7 беременности, 3-х преждевременных родов, от матери 37 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: беременность протекала на фоне анемии, хронической артериальной гипертензии, гестационного СД. При проведении ультразвуковых скринингов плода было выявлено увеличение печени и расширение желчных протоков. Роды преждевременные, на 29-й неделе гестации с длительным безводным промежутком, который составил 104 часа. Масса тела при рождении 982 г, длина тела 36 см, оценка по шкале Апгар 4/5/6 баллов.

Наличие выраженных дыхательных расстройств при рождении обусловило эндотрахеальное введение сурфактанта и проведение ИВЛ. С первых часов жизни определялись признаки инфекционного токсикоза, присутствовали клинические, лабораторные и инструментальные признаки дыхательной, сердечно-сосудистой, кишечной и неврологической недостаточности. С 1-х суток жизни наблюдалось повышение маркеров воспаления: СРБ 10,2 мг/л, ПКТ 27,2 нг/мл, а также азотемия с нарастанием в динамике (мочевина 27,8 ммоль/л, креатинин 108 мкмоль/л). На 3-и сутки жизни отмечалось нарастание признаков кишечной недостаточности: вздутие живота, уплотнение и гиперемия передней брюшной стенки, патологические выделения с примесью желчи по желудочному зонду, отсутствие стула. Для организации хирургического лечения и выхаживания в условиях специализированного стационара ребенок был переведен в ОРИТН многопрофильного детского стационара.

Глубоко недоношенный ребенок с экстремально низкой массой при рождении поступил в ОРИТН детской больницы в возрасте 3-х суток жизни в крайне тяжелом состоянии, связанном с течением полиорганной недостаточности, перфорацией полого органа на фоне течения НЭК. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлялись признаки «среднего» гидроперитонеума, внутрикапсульного разрыва печени, ушиб желчного пузыря. Присутствовали НСГ признаки гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы на фоне морфофункциональной незрелости, с дилатацией боковых желудочков. Присутствовали также рентгенологические признаки полисегментарной пневмонии. По результатам проведенных лабораторных исследований у ребенка ДВС-синдром – повышенная кровоточивость, МНО 2,3, D-димер 1981 мг/мл; анемия – гемоглобин 67 г/л, эритроциты $2,3 \times 10^{12}/л$; ОПП – прогрессирующая азотемия (мочевина до 29 ммоль/л, креатинин до 121 мкмоль/л); отмечалось нарастание маркеров синдрома системного воспалительного ответа – лейкоциты до $46,5 \times 10^9/л$, СРБ до 54,1 мг/л, ПКТ до 40,62 нг/мл; по данным исследования кислотно-щелочного равновесия – смешанный ацидоз с гиперлактатемией до 12 ммоль/л. В посевах крови, зева, отделяемого из брюшной полости выявлен рост *Kl. pneumoniae*. При анализе иммунного статуса обнаружено снижение ТРЕК, не исключалось иммунодефицитное состояние.

Недостаточность внешнего дыхания потребовала проведения ИВЛ с последующим ужесточением параметров (высокочастотная ИВЛ). В связи с наличием сердечно-сосудистой недостаточности потребовалось проведение кардиотонической поддержки адреналином, добутамином, допамином, норадреналином. Патология ЖКТ потребовала хирургического лечения, выведения еюно-илеостомы, по поводу гемоперитонеума было произведено выведение дренажей. В связи с нарастающей азотемией проводилась заместительная почечная терапия методом гемодиализа и перитонеального диализа. Ребенку была назначена комбинированная антибактериальная терапия, которая менялась на

протяжении наблюдения клиническим фармакологом с учетом чувствительности микроорганизмов по данным посевов. В связи с выявленной анемией и гипокоагуляцией проводились многократные гемо- и плазмотрансфузии, гемостатическая терапия менадионам натрия бисульфитом, этамзилатом натрия. Тяжелые метаболические и электролитные нарушения требовали инфузионной терапии с коррекцией по результатам исследований кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на интенсивную терапию, у ребенка наблюдалось нарастание признаков полиорганной недостаточности, лабораторные показатели с отрицательной динамикой. В возрасте 39-и суток произошла остановка сердечной деятельности, проведенные реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 30 минут оказались неэффективны, была диагностирована биологическая смерть.

Таблица 18. Лабораторные показатели ребенка в динамике

Критерий	3 с/ж*	5 с/ж	10 с/ж	15 с/ж	23 с/ж	38 с/ж
Гемоглобин(г/л)	90,3	120,8	86	111,9	73,4	105,8
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	95	84	65,2	90,3	72,7	71,2
Лейкоциты(10 ⁹ /л)	14,69	15,73	15,5	22,4	12,56	12,63
Нейтрофилы(10 ⁹ /л)	1,35	1,89	1,99		1,66	5,28
Креатинин(мкмоль/л)	74,1		75		127,7	121
Мочевина (мМоль/л)	21,7				39	28
СРБ (мг/л)	14		54,1	21	27,9	34,5
ПКТ (нг/мл)	25,26		40,62		29,1	

*с/ж- сутки жизни

ДИАГНОЗ

Ранний неонатальный сепсис, вызванный *Klebsiella pneumoniae*. Пневмония, некротизирующий энтероколит, острое почечное повреждение. Процедура заместительной почечной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2.

Мальчик С. от первородящей матери 40 лет с диагнозом бесплодия в течение 10 лет, от первой беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий с 4-й попытки (экстракорпоральное оплодотворение и пересадка эмбриона). Роды на 40-й неделе гестации в головном предлежании, масса тела при рождении 3530 г, длина тела 55 см, окружность головы 35 см, окружность груди 33 см.

При рождении признаки живорождения не определялись, околоплодные воды прокрашены меконием. Тяжесть состояния ребенка потребовала проведения реанимационных мероприятий в родильном зале в объеме интубации трахеи, дотации кардиотонической и инотропной поддержки. На 20-й минуте жизни после восстановления сердечного ритма ребенок переведен в ОРИТН на ИВЛ, без признаков собственного дыхания, с выраженными признаками метаболического и респираторного ацидоза. По шкале Сарнат, состояние ребенка, перенесшего тяжелую асфиксию, соответствовало тяжелому гипоксически-ишемическому поражению ЦНС, что обусловило начало процедуры краниocereбральной гипотермии. Уровень сознания соответствовал глубокой коме. К концу первых суток жизни отмечалось развитие ДВС-синдрома (тромбоцитопения – $47 \times 10^9/\text{л}$, нарушение коагуляции – по данным коагулограммы и тромбоэластограммы), что и обусловило введение свежезамороженной плазмы и тромбоконцентрата. Рентгенологические изменения в легких свидетельствовали о воспалительных изменениях.

На 2-е сутки жизни, учитывая нарастание полиорганной недостаточности, маркеров воспаления и полученные результаты посевов (посев крови и посев аспирата трахеи – *Stragalactiae*, посев зева-*Stragalactiae* / *E. Coli*), ребенку поставлен диагноз раннего неонатального сепсиса. Сохраняющиеся респираторные нарушения потребовали ужесточения параметров и перевода на высокочастотную ИВЛ с 3-х суток жизни. Учитывая развитие ОПП на фоне септического процесса, анурию, нарастание азотемии (креатинин на вторые сутки до 155,2 мкмоль/л (KDIGO 3)), метаболический ацидоз, невозможность проведения терапии в полном объеме из-за высокого риска развития фатальной гипергидратации, ребенку начата заместительная почечная терапия перитонеальным диализом. По результатам нейровизуализации определялись последствия перенесенного гипоксически-ишемического поражения головного мозга с формированием субтотальной кистозной постгипоксически-ишемической лейкоэнцефаломалиции. ЭЭГ данные свидетельствовали о тяжелых нарушениях функционального состояния головного мозга. Ребенок с перинатальным поражением ЦНС находился под строгим контролем невролога, офтальмолога, клинического фармаколога. Недостаток гуморального звена иммунитета на фоне генерализованного инфекционного процесса потребовал трансфузий препаратов иммуноглобулинов. Дальнейшая смена антибактериальной терапии корректировалась клиническим фармакологом с учетом полученных результатов посевов. Выраженная анемия, тромбоцитопения, гипокоагуляция (гемоглобин 51,5 г/л, тромбоциты $16,7 \times 10^9/\text{л}$) требовали неоднократных трансфузий плазмы и отдельных компонентов крови. В связи с неспособностью к самостоятельному дыханию, а также невозможностью кормить ребенка перорально было проведено оперативное вмешательство – установка трахео- и гастростомы, ребенку присвоен паллиативный статус. В возрасте 2-х месяцев 19 дней

наблюдалось нарастание признаков полиорганной недостаточности, анемического синдрома. По ЭКГ фиксировалась изолиния, тоны сердца не выслушивались, артериальное давление не определялось. Несмотря на проведение реанимационных мероприятий в полном объеме в течение 30 мин у ребенка С. констатирована биологическая смерть.

ДИАГНОЗ

Ранний неонатальный сепсис, вызванный *Stragalactiae*. Пневмония, некротизирующий энтероколит, острое почечное повреждение. Процедура заместительной почечной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3.

Девочка от 1-й беременности, протекавшей, во 2-м, 3-м триместрах с ОРВИ, от матери с наркоманией в анамнезе, не стоявшей на учете в женской консультации. Безводный промежуток составил 84 часа, роды на 38-й неделе, при рождении определялись признаки дистресса плода. Масса тела при рождении – 2550 г, длина - 50 см. Оценка по шкале Апгар – 0/2/4/6 баллов. Тяжесть состояния ребенка потребовала проведения полного объема реанимационной помощи в родильном зале и стабилизации состояния. При обследовании ребенка с рождения определялись дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная недостаточность, нарушения гемостаза, судорожный синдром. Тяжелая асфиксия при рождении и признаки полиорганной недостаточности потребовали дальнейшей госпитализации ребенка в ОРИТН. По результатам посевов из разных локусов возбудитель не обнаружен, диагноз раннего неонатального сепсиса поставлен клинически на основании выявленного очага инфекции (пневмония), признаков полиорганной недостаточности и системного воспалительного ответа. Факторами риска развития раннего неонатального сепсиса послужили асфиксия, хориоамнионит, инфицирование и раннее излитие околоплодных вод, необследованная во время беременности мать. У новорожденного определялись гипотермия, тахикардия, вялость, гиподинамия, контактная кровоточивость, респираторные нарушения, требующие проведения респираторной поддержки, почечные нарушения: олигурия, азотемия (креатинин 296,2 мкмоль/л, мочевины 29,3 ммоль/л). По данным лабораторных исследований – нейтрофилез ($20,96 \cdot 10^9/\text{л}$), СРБ-24,1 мг/л, ПКТ-14,2 нг/мл. Ребенку с тяжелой полиорганной недостаточностью проводились лечебные мероприятия, направленные в первую очередь на поддержание жизненно важных функций органов, а также массивная противомикробная терапия. По показаниям назначалась противосудорожная, гемостатическая терапия, с целью коррекции геморрагических нарушений и тяжелой анемии производились многократные плазмо- и гемотрансфузии. Тяжесть почечной недостаточности с нарастающей азотемией явилась показанием к проведению перитонеального диализа.

Таблица 19. Лабораторные показатели ребенка в динамике

	3 с/ж*	8 с/ж*	14 с/ж*	27 с/ж*	45 с/ж*	60 с/ж*	90 с/ж*
Гемоглобин(г/л)	115	94	74	109	134	100,7	88,3
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	132	145	183	323	199,8	230,7	420
Лейкоциты(10 ⁹ /л)	31,2	28,0	26,2	15,4	12,6	23,9	23,83
Нейтрофилы(10 ⁹ /л)	27,37	24,5	22,7	8,05	7,22	9,06	14,98
Креатинин(мкмоль/л)	323,5	348,7	214	184,3	231,4	249,9	270
Мочевина (ммоль/л)	28,2	36,5	22,5	14,8	14,9	27,2	13,1
СРБ (мг/л)	14				1,0	4,7	2,9
ПКТ (нг/мл)	13,9			14,3	3,57	7,89	

*с/ж- сутки жизни

Ребенок за период пребывания в ОРИТН перенес несколько эпизодов пневмонии. В возрасте 7-и месяцев и 4-х дней, на фоне проводимой высокочастотной ИВЛ, у ребенка отмечалась нарастающая брадиаритмия, рефрактерная к проводимой терапии. Нарастающая брадикардия с последующей асистолией обусловили проведение полного комплекса реанимационных мероприятий, которые оказались безрезультатными, была констатирована биологическая смерть.

ДИАГНОЗ

Ранний неонатальный сепсис. Пневмония, острое почечное повреждение. Процедура заместительной почечной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Системные бактериальные инфекции у новорожденных являются одной из основных причин смертности на 1-й неделе жизни.

Основными факторами риска развития раннего неонатального сепсиса являются: перенесенная асфиксия, дистресс плода, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, также вредные привычки матери, приводящие к увеличению как частоты асфиксии и инфекционных процессов, так и возможности развития ВПР центральной нервной системы и сердца у плода.

У доношенных новорожденных асфиксия часто является самостоятельной причиной развития полиорганной недостаточности. Асфиксия и ранний неонатальный сепсис являются конкурирующими диагнозами и основными звеньями порочного круга, в котором каждое из состояний отягощает друг друга и увеличивает вероятность летального исхода. Наслоение раннего неонатального сепсиса у детей, перенесших асфиксию, нередко делает невозможным проведение краниоцеребральной гипотермии. Ранний неонатальный сепсис, асфиксия, ВПР требуют междисциплинарного подхода специалистов, тщательного обследования, подбора терапии с учетом полиорганной недостаточности.

Развитие раннего неонатального сепсиса, манифестирующего в первые 72 часа, преимущественно связано со стрептококками группы В, листерией, энтерококками и кишечной палочкой, тогда как формирование позднего неонатального сепсиса, развивающегося после 72-х часов жизни, ассоциировано с другими грамположительными (такими как коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательными (такими как *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas*) возбудителями. Этиопатогенез раннего неонатального сепсиса в первую очередь связан с перинатальными факторами риска инфицирования плода: длительным безводным промежутком, инвазивными вмешательствами в перинатальном периоде, инфекционными заболеваниями матери.

В таблице 20 приведена сравнительная характеристика течения септического процесса у представленных детей.

Таблица 20. Сравнительная характеристика течения септического процесса у описанных детей.

Характеристики	Ребенок К.	Мальчик С.	Ребенок Б.
Срок гестации	29 недель	40 недель	38 недель
Локусы	ВДП, анус, трахея, кровь	ВДП, анус, трахея, кровь	ВДП, анус, трахея, кровь
Возбудитель	<i>Klebsiella pneumoniae</i> из всех локусов	Посев крови и посев аспирата трахеи – <i>Stragalactiae</i> , посев зева- <i>Stragalactiae</i> / <i>E. Coli</i>	Не выявлен

Продолжение таблицы 20

Длительность безводного промежутка	104 часа	4 часа	84 часа
Шкала Апгар (баллы)	4/5/6	0/1/3/5	0/2/4/6
Факторы риска	Длительный безводный промежуток, недоношенность, очень низкая масса тела при рождении, асфиксия	Асфиксия, инфекции мочевыводящих путей матери, позднородящая мать	Асфиксия, маловесный к сроку гестации плод, наркомания у матери в анамнезе, хориоанионит
Респираторная поддержка	ИВЛ с рождения, потребность в ВЧИВЛ	ИВЛ с рождения, потребность в ВЧИВЛ	ИВЛ, кратковременные попытки экстубации
Максимальные показатели маркеров воспаления	Лейкоциты до $46.5 \times 10^9/\text{л}$, СРБ до 54.1 мг/л, ПКТ до 40.62 нг/мл	Лейкоцитоз ($32.7 \times 10^9/\text{л}$), повышение ПКТ 44 нг/мл, СРБ 51 мг/л	Нейтрофилез – $20,96 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – 24,1 мг/л, ПКТ – 14,2 нг/мл
Маркеры ОПП	Мочевина до 29 мМоль/л, креатинин до 121 мкмоль/л	Креатинин 155,2 мкмоль/л, мочевина 28,2 мМоль/л	Креатинин 296,2 мкмоль/л, мочевина 29,3 мМоль/л
Потребность в ЗПТ	+	+	+

Klebsiella pneumoniae – возбудитель, наиболее характерный для позднего неонатального сепсиса, однако не исключены случаи раннего неонатального сепсиса, ассоциированного с *Kl. pneumoniae*. Входными воротами при сепсисе нередко выступают легкие, в таких случаях заболевание манифестирует с течения пневмонии. Несмотря на принятое в научной литературе представление о том, что сепсис у глубоко недоношенных имеет стертое, вялое течение, клебсиеллезный сепсис у глубоко недоношенных детей может протекать так же, как у доношенных и иметь ярко выраженные клинические проявления с вовлечением в процесс почти всех органов и систем.

Комплексный подход, ранняя диагностика и рациональное лечение детей с неонатальным сепсисом способствуют улучшению отдаленных исходов.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ЛИСТЕРИОЗ

Неонатальный листериоз (МКБ-10: P37.2) – тяжёлое инфекционное заболевание с высоким уровнем перинатальной смертности. Возбудитель – *Listeria monocytogenes*, грамположительная палочка, устойчивая к внешней среде, способная к внутриклеточному паразитированию и образованию L-форм, что затрудняет возможности лечения. К основным факторам патогенности относятся листериолизин-О, интерналины, ActA и др. Заболеваемость регистрируется по всему миру, однако точные данные о распространённости, особенно в России, отсутствуют. В США частота составляет 3–6 на 100 000 живорождений, в Европе — 2–8 на 100 000.

Заболевание развивается преимущественно у лиц с ослабленным иммунитетом: новорождённых, беременных, пожилых и пациентов с иммунодефицитами. У беременных риск развития листериоза в 10–18 раз выше, чем в общей популяции. Основной путь заражения – пищевой (непастеризованные молочные продукты, мягкие сыры). *Listeria* проявляет тропизм к плаценте, что может привести к выкидышам, преждевременным родам и мертворождению. Срок и механизм инфицирования плода будут определять характер течения неонатального листериоза. При инфицировании в 1-й половине беременности возможно развитие хориоамнионита, лихорадки, ВПР у плода. Во 2-й половине – преждевременные роды, сепсис, менингит и пневмония у новорождённого. Неонатальный листериоз – одна из частых причин раннего бактериального менингита. Трансплацентарное инфицирование проявляется развитием сепсиса в первые сутки жизни, с возможной летальностью до 50%. Позднее заражение (интранатально, постнатально) чаще приводит к менингиту или менингоэнцефалиту на 7–12-е сутки жизни.

Диагностика основывается на бактериологическом исследовании, ПЦР и иммунохимических методах. *Listeria monocytogenes* чувствительна к пенициллинам, карбапенемам и устойчива к цефалоспорином. При этом антибактериальная терапия должна начинаться как можно раньше, курс составляет в среднем 2–3 недели.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Т. от матери 22-х лет с неотягощенными соматическим и гинекологическим анамнезами, от 2-й беременности, протекавшей без особенностей (1-я – срочные роды, ребенок здоров), 2-х естественных родов на 31-й неделе гестации. При рождении масса тела ребенка составляла 1710 г, длина тела 42 см. По шкале Апгар 6/7 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 массо-ростовые показатели ребенка соответствовали возрасту. В родильном зале в связи с неэффективными попытками дыхания и потребностью в дополнительном кислороде мальчик был интубирован, начато проведение ИВЛ с последующим введением экзогенного сурфактанта. В связи с подозрением на течение внутриутробной инфекции было осуществлено взятие материала плаценты

для проведения бактериологического и ПЦР-исследования. После стабилизации в тяжелом состоянии ребенок был переведен в ОРИТН.

В ОРИТН проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование. На рентгенографии органов грудной клетки были выявлены признаки РДС и течения двусторонней пневмонии. В неврологическом статусе у ребенка отмечался синдром угнетения с элементами возбуждения на фоне перенесенной умеренной асфиксии, в связи с чем была назначена аналептическая терапия. В ходе проведения НСГ были выявлены УЗИ признаки незрелости структур головного мозга и перивентрикулярная гиперэхогенность. Учитывая риск реализации внутриутробной инфекции, была начата стартовая эмпирическая антибактериальная терапия (Ампициллин/сульбактам). По результатам бактериологического исследования плаценты был выявлен рост *Listeria monocytogenes*, что обусловило перевод ребенка на 2-е сутки жизни в стационар инфекционного профиля.

В ОРИТН детской многопрофильной больницы состояние ребенка оставалось тяжелым за счет течения сердечно-легочной недостаточности, синдрома угнетения с элементами возбуждения, морфофункциональной незрелости. Из трахеи санировалась скудная желтоватая мокрота. При исследовании аспирата на 3-и сутки жизни был также выявлен рост *Listeria monocytogenes*. Клиническим фармакологом была осуществлена коррекция антибактериальной терапии (Меропенем+Ванкомицин), а в связи с развитием сепсиса, иммунологом была назначена терапия Пентаглобином. Для исключения нейроинфекции проводилась люмбальная пункция, по результатам исследования ликвора подтверждено течение бактериального менингита. Выраженная иктеричность кожных покровов в совокупности с данными биохимического анализа крови (общий билирубин до 245 мкмоль/л) обусловила начало фототерапии.

На 7-е сутки жизни, в связи с отсутствием необходимости в продолжении интенсивной терапии (дыхание самостоятельное, гемодинамика стабильная, диурез адекватный) ребенок был переведен в инфекционное отделение. Вследствие сохраняющегося синдрома угнетения мальчик продолжал наблюдаться в динамике неврологом. На контрольной НСГ отмечались эхо-признаки перивентрикулярной гиперэхогенности. Курс антибактериальной терапии был завершен на 22-е сутки жизни в связи с клиническим и рентгенологическим разрешением пневмонии, отсутствием воспалительной активности по результатам лабораторных исследований, снижением цитоза в клиническом анализе спинномозговой жидкости, а также отсутствием очагов бактериальной инфекции. По заключению офтальмолога мальчик был отнесен к группе риска по развитию ретинопатии недоношенных, и также требовал динамического наблюдения. Отмечались нормализация мышечного тонуса и физиологических рефлексов. К возрасту 24-х суток жизни синдром угнетения был разрешен. С целью профилактики анемии проводилась

терапия препаратами железа, а также однократная иммунизация препаратом Паливизумаб.

В возрасте 1 месяца жизни в удовлетворительном состоянии и со стабильной прибавкой массы тела ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра, невролога и офтальмолога по месту жительства. По заключению невролога требовалась повторная госпитализация с целью проведения НСГ, МРТ головного мозга и определения неврологических исходов.

Плановая госпитализация состоялась в возрасте 2-х месяцев 25 дней. При осмотре физическое развитие соответствовало постконцептуальному возрасту. В ходе проведения НСГ эхографических признаков структурной патологии выявлено не было. По заключению МРТ головного мозга данных за наличие очаговых и структурных изменений головного мозга не выявлено. После проведения второй иммунизации паливизумабом, ребенок был выписан домой.

ДИАГНОЗ

Неонатальный диссеминированный листериоз.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Отсутствие специфической клинической картины неонатального листериоза и его схожесть с проявлениями других внутриутробных инфекций, в частности входящих в группу TORCH-инфекций, обуславливают необходимость широкого дифференциально-диагностического поиска, в котором ведущую роль играют лабораторные методы исследования.

Таблица 21. Дифференциальный диагноз неонатального листериоза

Заболевание / признак	Бессимптомное течение инфекции у матери	Преждевременные роды	Развитие клинической картины в раннем неонатальном периоде	Пневмония	Сепсис	Менингит	Кожные проявления
Неонатальный листериоз	+	+	+	+	+	+	+
Врожденная цитомегаловирусная инфекция	+	+	+	+	-	+	+
Врожденный токсоплазмоз	+	+	+/-	+	-	+	+

Продолжение таблицы 21

Врожденный сифилис	+-	+	+-	+	-	+	+
Стрептококковая инфекция	+	+	+	+	+	+	+

ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные женщины и новорожденные дети относятся к группе повышенного риска по развитию тяжелых форм листериозной инфекции. Листериоз у беременных может возникать на любом этапе гестации, однако наиболее часто заболевание развивается во второй половине беременности, преимущественно в третьем триместре. При этом клиническая картина нередко отсутствует либо проявляется стёртыми и неспецифичными симптомами, напоминающими ОРВИ, гастроэнтерит или инфекции мочевыводящих путей. Клинические проявления и сроки дебюта неонатального листериоза определяются временем и путём инфицирования плода. Внутриутробное заражение *Listeria monocytogenes* играет ключевую роль в возникновении сепсиса и менингита у новорождённых.

Наиболее часто внутриутробное инфицирование *Listeria monocytogenes* приводит к преждевременным родам до 34-й недели беременности. Недоношенные новорождённые обладают повышенной уязвимостью к поражениям ЦНС из-за её функциональной незрелости, поэтому при диагностике и лечении листериоза особое внимание следует уделять выявлению неврологических симптомов и нейровизуализационных признаков.

В связи с отсутствием патогномичной симптоматики неонатального листериоза и его схожести с другими инфекционными агентами, на первый план выходят лабораторные методы диагностики. Кроме того, на сегодняшний день остается важной разработка специфических методов профилактики, а также проведение профилактических мероприятий в отношении первичного заражения беременных женщин листериями через продукты питания.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Перикардит – распространенное заболевание перикарда, характеризующееся воспалением перикардальных слоев. Перикардит, как осложнение течения бактериальной инфекции, встречается с частотой менее 1%. В исследовании структуры заболеваний среди детей с перикардитом встречались: операции на сердце в анамнезе (54%), онкологический процесс (13%), заболевания почек (13%), идиопатический или вирусный перикардит (5%) и ревматологические (5%) причины. Только 14% случаев имеют инфекционное происхождение, причем наиболее распространенными агентами являются *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Parvovirus B19* и вирус Эпштейна-Барр.

Причиной развития перикардита в 6% случаев является *Neisseria meningitidis* в общей популяции. Перикардит у детей раннего возраста диагностируется значительно реже, чем у взрослых, что объясняется ограниченностью эпидемиологических данных. Заболеваемость острым перикардитом в общей популяции колеблется от 30 до 150 случаев на 100 000 человек ежегодно.

Жалобы на боль в груди у детей без ранее выявленной кардиологической патологии являются причиной обращения за экстренной помощью лишь в 0,2–5% случаев. Диагностика болевого синдрома у детей грудного возраста затруднена ввиду неспецифичности клинических проявлений: повышенное беспокойство, плач, отказ от еды, что требует проведения широкой дифференциальной диагностики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Я., 7 месяцев, поступил в инфекционное отделение с жалобами на одышку, снижение аппетита. Ребенок от 1-й беременности, 1-х самопроизвольных родов на 40-й неделе гестации. Длина тела при рождении 55 см, масса 3530 граммов. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. По шкале INTERGROWTH-21 показатели физического развития соответствовали 50-му перцентилю. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Профилактические прививки проведены по национальному календарю. Неонатальный, аудио- и кардиоскрининг отрицательные. Ребенок выписан из родильного дома на 3-и сутки жизни.

Из анамнеза заболевания известно, что за 3 дня до настоящей госпитализации родители обращались к педиатру с жалобами на насморк, сухой кашель, беспокойство, одышку и однократный подъем температуры до 38,4С. На рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено, рекомендован прием препарата цефексим в дозировке 8 мг/кг/сут, рекомендации соблюдали.

При поступлении в стационар масса тела 8,5 кг, длина тела 74 см. На момент осмотра отмечается периоральный цианоз и гиперемия небных дужек, частота дыхательных движений 60/мин, частота сердечных сокращений 160 уд. в мин., ослабление тонов сердца, состояние расценено как тяжелой степени тяжести, ребенок переведен в ОРИТН. По результатам лабораторных исследований выявлен лейкоцитоз ($23 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилез ($9,95 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение острофазных белков (СРБ 119,1 мг/л, ПКТ 0,83 нг/мл), гиперкалиемия (5,8 мМоль/л). По данным электрокардиографии: повышение электрической активности правого предсердия, вертикальное направление электрической оси сердца, тахикардия до 192 ударов в минуту. По результатам ЭхоКГ – значительное скопление гиперэхогенного выпота в полости перикарда за всеми стенками сердца (за передней стенкой правого желудочка 12 мм, задней стенкой 16,74 мм и боковой стенкой 12,44 мм, за передней стенкой левого желудочка в области верхушки 14,74 мм, за задней стенкой 12,12 мм и боковой 14,74 мм. Для установления причин увеличения маркеров воспаления и верификации возбудителя проведены ПЦР-исследования

образца крови, исключены возможные вирусные, бактериальные агенты, которые чаще вызывают поражение перикарда. Методом молекулярно-генетической диагностики выявлена ДНК *Neisseria meningitidis* серогруппы В. Назначена антибактериальная терапия (Ванкомицин, Цефтриаксон), десенсибилизирующая терапия, частичное парентеральное питание, а также гормонотерапия (преднизолон) и мочегонные препараты (спиронолактон). Положительная динамика на фоне проводимой терапии обусловила отказ от проведения перикардальной пункции. На 13-е сутки госпитализации, несмотря на снижение уровня острофазных белков СРБ до 3,3 мг/л, сохранялся незначительный лейкоцитоз ($13,8 \cdot 10^9/\text{л}$). С 14-х суток пребывания в стационаре перикардальный выпот отсутствовал, рекомендовано пероральное введение антибиотиков. Учитывая нормализацию маркеров воспаления (лейкоциты $9,72 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 1%, СРБ 1,7 мг/л, ПКТ 0,03 нг/мл), отсутствие выпота в перикарде по данным ЭхоКГ, ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями наблюдения педиатра и кардиолога по месту жительства с полной отменой антибиотикотерапии и постепенной отменой преднизолона по схеме. Период госпитализации составил 18 дней.

ДИАГНОЗ

Экссудативный перикардит.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Выявленный по данным ЭхоКГ экссудативный перикардит может быть вызван множеством факторов, которые необходимо исключить: инфекционный перикардит (в т.ч. туберкулезный), онкологический процесс, аутоиммунные заболевания, уремический перикардит, травма грудной клетки, лекарственная гиперчувствительность, гипотиреоз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие или отсутствие симптомов при остром перикардите зависит от этиологического агента. При изолированном перикардите боль в груди обычно является основным симптомом. В контексте системного заболевания могут преобладать некардиальные проявления основного патологического процесса (например, лихорадка, ночная потливость, артрит, потеря веса и сыпь).

Физикальные признаки при отсутствии тампонады или клинически значимого перикардита минимальны и могут ограничиваться шумом трения перикарда, который слышен у 80% пациентов. Могут присутствовать признаки венозного застоя, включая гепатомегалию и расширение яремных вен, которые трудно визуализируются у младенцев.

Отсутствие специфических клинических симптомов и лабораторных маркеров, невозможность ребенка раннего возраста выразить возможные болевые симптомы, делает перикардит у таких детей сложной диагностической проблемой, требующей высокой настороженности со стороны врачей.

Заболевание может иметь начало с обычной картиной острой респираторной инфекции, с лихорадкой, признаками синдрома возбуждения.

Перикардит диагностируется при выявлении 2 из 4 следующих критериев: боль в груди, изменения электрокардиограммы в виде депрессии сегмента PR и/или подъема сегмента ST, выявленный перикардальный выпот и трение перикарда при аускультации.

Главным помощником в диагностике таких случаев является ЭхоКГ. Причиной перикардита могут выступать инфекции, аутоиммунные расстройства, аутовоспалительные состояния, генетические аномалии, лекарственные реакции, травмы сердца и идиопатические причины. При этом наиболее распространенной причиной перикардита в развитых странах является вирусная нагрузка, тогда как в развивающемся мире – *Mycobacterium tuberculosis*. Причиной развития перикардита в описанном случае выступила *Neisseria meningitidis* серогруппы B, при отсутствии поражений мозга и его оболочек. Раннее начало антибактериальной терапии является залогом положительного исхода.

СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ

Синдром врожденной краснухи (МКБ-10: P35.0) – хроническая инфекция с трансплацентарным путем передачи, приводящая к гибели плода, раннему выкидышу или рождению ребенка с тяжелыми ВПР.

Возбудителем краснушной инфекции выступает РНК-содержащий *Rubella virus*, относящийся к семейству *Matonaviridae*. За 2024 год в Российской Федерации отмечен рост заболеваемости краснухой в 6 раз.

Синдром врожденной краснухи может проявляться бластопатиями (при инфицировании до 15 суток после оплодотворения), эмбриопатиями (при инфицировании до 8-й недели внутриутробного развития), проявляющимися нарушением формирования систем и органов, вплоть до гибели плода. При инфицировании с 75 дня наблюдаются фетопатии, характеризующиеся нарушением процесса формирования органов. При инфицировании с 13-й по 16-ю неделю гестации частота реализации врожденной инфекции составляет 30–54%, с конца же второго триместра она значительно снижается и составляет 10–25%. После 17-й недели гестации риск тератогенного воздействия низок.

В зависимости от срока гестации наблюдаются ВПР разных систем и органов. При инфицировании на 3–7-й неделе отмечается гибель плода; на 3–6-й неделе – поражение органов зрения; заражение на 5–7-й неделе приводит к развитию ВПС; на 5–12-й неделе – поражению внутреннего уха.

Диагностика синдрома врожденной краснухи осуществляется серологическими методами. Обнаружение IgM у беременной женщины к вирусу краснухи с помощью ИТ-теста (hemagglutination Inhibition test/реакция торможения агглютинации), титра

IgG с индексом авидности менее 30–40% может подтвердить острую инфекцию. Для подтверждения диагноза также используются молекулярно-генетические методы – обнаружение рибонуклеиновой кислоты (РНК), вируса в мазках зева, носоглотки, в крови, ликворе, при этом вирус краснухи выделяется до 2-х лет.

Для лечения врожденной краснухи, как и краснушной инфекции, этиотропной терапии нет. В зависимости от результатов лабораторных, инструментальных исследований принимается решение об объеме медицинской помощи. Инфицирование матери до 12-й недели гестации является абсолютным показанием для прерывания беременности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик К. от матери узбекской национальности от 5-й беременности, 3-х родов (1, 2-я беременности – роды в срок, дети здоровы, 3- и 4-я беременности – выкидыши). Данных о перенесенных инфекциях и проведенных вакцинациях у женщины не было, прегравидарную подготовку не проходила, в женской консультации не наблюдалась.

На сроке 28 недель гестации женщина была госпитализирована в связи с жалобами на ухудшение самочувствия, повышение артериального давления. По результатам УЗИ плода были обнаружены ЗВУР 2 степени, плацентарная недостаточность IA степени. Учитывая высокий риск преждевременных родов, проводилась профилактика РДС.

Выраженная ЗВУР, нарастание плацентарной недостаточности обусловили проведение оперативных родов на 34-й неделе гестации. Масса тела при рождении 1365 г, длина тела 37 см, окружность головы 26 см, окружность груди 25 см, по Апгар 6/6 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 показатели находились ниже 3-го перцентиля.

Тяжелое состояние при рождении было связано с дыхательными расстройствами, нестабильной гемодинамикой, синдромом угнетения центральной нервной системы. В родильном зале была начата неинвазивная ИВЛ, далее в связи с сохраняющейся гипоксемией была проведена интубация легких и введен сурфактант.

При осмотре обращали на себя внимание кожные покровы серого оттенка, выраженный акроцианоз, единичные округлые геморрагические высыпания по типу “черничного пирога” размером 1–2 мм на груди и животе. У мальчика отмечались фенотипические особенности: диспропорционально крупная голова относительно тела, длинное туловище, относительно короткие конечности, необычно низко посаженные уши с фигурным завитком, преаурикулярные фистулы с обеих сторон.

У ребенка также отмечалась повышенная кровоточивость на фоне развития ДВС-синдрома в 1-е сутки жизни (тромбоциты – $14 \times 10^9/\text{л}$), в клиническом анализе крови – анемия (Hb 78 г/л).

При УЗИ были обнаружены ВПР и патология сердечно-сосудистой системы, а также гипоплазия тимуса.

Отсутствие данных о проведенных скринингах во время беременности, тяжелое состояние ребенка, лабораторные изменения и фенотипические особенности позволили заподозрить течение внутриутробной инфекции. Ребенок с рождения изолирован в отдельный инфекционный бокс. Проводился диагностический поиск возбудителя: были проведены бактериальные исследования (без роста возбудителя), ПЦР на вирусы герпеса, уреоплазму, хламидию, микоплазму и другие инфекции, характерные для неонатального периода. На 8-е сутки жизни у ребенка была диагностирована врожденная краснуха на основании положительных результатов серологических исследований – IgG индекс позитивности 57,9 и IgM 1,85 индекс позитивности (>1,1 положительно). У матери выявлен высокий титр IgG к краснухе – 212 МЕ/мл (положительно >10 МЕ/мл) и низкий уровень IgM – 0,4 МЕ/мл, что свидетельствует о перенесенной краснухе.

На фоне кардиотонической терапии гемодинамика была стабильная (среднее артериальное давление 45 мм рт. ст.). При аускультации выслушивался грубый систолодиастолический сердечный шум над всей поверхностью сердца. Живот вздут, увеличен в объеме, аускультативно перистальтика вялая. Отмечалась гепатоспленомегалия – печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см, пальпировалась увеличенная селезенка.

Таблица 22. Результаты лабораторных и серологических тестов ребенка К. в динамике

Показатели клинического анализа крови					
Показатель/возраст	9 с/ж*	11 с/ж	15 с/ж	18 с/ж	20 с/ж
Гемоглобин, г/л	138.9↓ [150-196]	133.9↓ [150-196]	115.6↓ [130-182]	114.1↓ [130-182]	89.9↓ [121-163]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	18.6↓ [150-400]	31.3↓ [150-400]	53.0↓ [150-400]	269.2 [150-400]	30.0↓ [150-400]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8.81 [5.0-20]	8.63 [5.0-20]	8.90 [5.0-20]	11.4 [5.0-20]	8.11 [5.0-19.5]
Лимфоциты абс., ×10 ⁹ /л	5.57 [2.0-17]	4.75 [2.0-17]	2.67 [2.0-10]	1.94↓ [2.0-10]	2.5 [2.5-16.5]

Продолжение таблицы 22

Молекулярно-генетические и серологические исследования	
Rubella virus IgG — 8 с/ж	и/п* 57,9 ↑ [$> 1,1$ — положительный]
Rubella virus IgM — 8 с/ж	и/п 1,85 ↑ [$> 1,1$ — положительный]
РНК Rubella virus — 14 с/ж	положительно

На НСГ определялись характерные признаки для врожденной TORCH-инфекции: незначительное расширение внутренних ликворных пространств, гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга, морфофункциональная незрелость без выраженных структурных изменений, лентикюлостриарная васкулопатия. На ЭхоКГ гипоплазия дуги и перешейка аорты без нарушения гемодинамики, субсистемная легочная гипертензия, ДМПП 3,8 мм, сброс лево-правый, ОАП 4,0 мм с переменным сбросом, расширение правых отделов сердца. В ходе проведения УЗИ органов брюшной полости – признаки НЭК 1a/1b степени. У мальчика была также обнаружена патология слуха и зрения: двусторонняя тугоухость по результатам отоакустической эмиссии, межзрачковая мембрана по данным осмотра врача-офтальмолога.

На 15-е сутки жизни сохранялась потребность в проведении высокочастотной ИВЛ, отмечалось развитие легочного кровотечения. По данным ЭХО-КГ определялся гемодинамически значимый ОАП. Выявленные изменения обусловили проведение терапии парацетамолом, на фоне которой наблюдалось снижение потребности в кислороде и кардиотонической поддержке.

На 20-е сутки жизни наступило критическое ухудшение состояния, дестабилизация гемодинамики. По данным анализа кислотно-щелочного состояния крови декомпенсированный смешанный ацидоз при максимальных параметрах ИВЛ, гиперлактатемия 14,4 ммоль/л, гипергликемия 38,0 ммоль/л, анемия (гемоглобин менее 100 г/л). Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, была констатирована биологическая смерть.

ДИАГНОЗ

Синдром врожденной краснухи.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Синдром врожденной краснухи важно дифференцировать с другими врожденными инфекционными заболеваниями и наследственной патологией.

Таблица 23. Дифференциальная диагностика краснухи с другими врожденными инфекционными заболеваниями

	Краснуха	Сифилис	Токсоплазмоз	ЦМВ	Герпес	Парвовирус
ЗВУР	+	+	+	+	+	-
Неиммунная водянка	+	+	+	+	-	+
Гепатосплено мегалия	+	+	+	+	-	-
Желтуха	+	+	+	+	+	-
Лимфоаденопатия	+	+	+	+	-	-
Пневмония/пневмонит	+	+	+	+	-	-
Ринит	-	+	-	-	-	-
Лихорадка	-	+	-	-	-	-
Эндокринные расстройства	+	-	+	-	-	-
Нарушения ЦНС						
Микроцефалия	+	-	+	+	-	-
Гидроцефалия	+	-	+	-	+	-
Судороги	-	+	+	+	-	-
Внутричерепные кальцификаты	-	-	Кортикальные	Перивентрикулярные	-	-
Кисты	-	-	-	+	-	-
Менингоэнцефалит	+	-	-	-	+	-
Гипотония	+	-	-	+	-	-
Задержка психомоторного развития	+	+	+	+	+	+

Продолжение таблицы 23

Кожные проявления						
Сыпь	Геморрагическая	Макуло-папулезная	Макуло-папулезная	Геморрагическая	Везикулярная	-
Лабораторные изменения						
Анемия	-	+	+	+	-	+
Тромбоцитопения	+	+	+	+	+	+
Гипербилирубинемия	-	-	-	+	-	-
Нарушения слуха						
Нейросенсорная тугоухость	+	-	+	+	+	-
Офтальмологические нарушения						
Хориоретинит	-	+	+	+	-	-
Катаракта	+	+	-	-	+	-
Глаукома	+	-	-	-	-	-
Рубцы на сетчатке	-	-	-	+	-	-
Атрофия зрительного нерва	-	-	-	+	-	-
Сердечно-сосудистые патологии						
Пороки развития	+	-	-	-	-	-
Кардит/миокардит	-	+	+	-	-	+
Нарушения скелета						
Прозрачность костей на рентгенограмме	+	-	-	-	-	-
Остеохондрит, периостит	-	+	-	-	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром врожденной краснухи может развиваться у плода на любом сроке беременности, даже при бессимптомном течении инфекции у матери. Для избежания случая заболевания краснухой во время беременности в качестве прегравидарной подготовки женщине необходимо провести иммуноферментный анализ и при его отрицательном результате следует вакцинировать против краснухи. Мать мальчика К. не наблюдалась в женской консультации на протяжении беременности, и данные о перенесённой инфекции во время беременности отсутствовали.

При наличии ЗВУР или рождении маловесного ребенка необходимо исключать не только бактериальные и вирусные врожденные инфекции, но и синдром врожденной краснухи. Всем новорожденным с подозрением на синдром врожденной краснухи проводится обследование с целью оценки наличия и выраженности поражения органов-мишеней и определения прогноза. Детям показано проведение ЭхоКГ, НСГ, аудиологического исследования, консультации офтальмолога.

«Золотым стандартом» диагностики являются серологические исследования на наличие специфических иммуноглобулинов у новорождённого, а также проведение ПЦР-исследования, направленного на выявление вирусной РНК. В ходе лабораторных исследований у мальчика была подтверждена врожденная краснуха.

Несмотря на наличие вакцинации против краснухи как эффективной меры профилактики, случаи синдрома врожденной краснухи продолжают регистрироваться, особенно в социально-географически неблагоприятных группах населения. Это подчеркивает необходимость раннего выявления инфекции у беременных, своевременного лабораторного обследования новорождённых маловесных к сроку гестации и имеющих ВПР, а также важность повышения охвата плановой вакцинацией против краснухи всех женщин репродуктивного возраста.

НЕОНАТАЛЬНАЯ ВЕТРЯНАЯ ОСПА У НОВОРОЖДЕННОГО С ХРОМОСОМНО-ИНТЕГРИРОВАННЫМ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА 6 ТИПА

По разным данным, до 90% населения инфицировано герпесвирусами. Наиболее часто встречаются ко- и суперинфекции несколькими типами вирусов герпеса, что приводит к нетипичному течению инфекционного процесса.

Ветряная оспа (МКБ-10: B01) – острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является ДНК-содержащий вирус *Varicella Zoster Virus*, относящийся к 3-му типу герпесвирусов. Большинство населения в развитых странах имеют стойкий иммунитет к репродуктивному возрасту. Инфицирование же серонегативной беременной может привести к тяжелому течению заболевания у самой женщины и инфицированию плода. Развитие конкретной формы инфекции ветряной оспы при внутриутробном заражении зависит от срока гестации. Если

инфицирование матери происходит до 20-й недели беременности, то при рождении наблюдается синдром врожденной ветряной оспы. Если же заражение происходит в 3-м триместре, интранатально или в течение 48 часов после родов, то у ребенка наблюдается течение неонатальной ветряной оспы. Реализация заболевания после 13-го дня жизни связана с постнатальным инфицированием новорожденного.

Синдром врожденной ветряной оспы характеризуется поражениями кожи, конечностей, глаз, а также центральной и вегетативной нервной системы. При этом присутствуют характерные рубцовые поражения кожи, гипоплазия, атрофия конечностей, хориоретиниты, катаракта и нистагм. Аномалии ЦНС проявляются микроцефалией, корковой атрофией, судорогами и умственной отсталостью.

Для лечения неонатальной ветряной оспы применяется противовирусная терапия ацикловиром. Новорожденным от матерей, заболевшим ветряной оспой позднее 5-го дня до родов или в течение 48 часов после родов, необходимо также введение иммуноглобулина нормального человеческого.

Герпесвирусная инфекция 6-го типа в неонатологии чаще передается вертикальным путем с реализацией хромосомно-интегрированной формы заболевания посредством встраивания генетического материала в теломерные участки. Распространенность данной формы среди населения составляет около 2,6%. Хромосомно-интегрированная форма вируса герпеса 6-го типа относится большинством авторов к доброкачественным состояниям, однако и в настоящее время нет полного понимания проблемы. Реактивация вируса ассоциирована с развитием цитопении, ЦМВИ, острой болезни трансплантата против хозяина и повышением уровня смертности.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка К. от матери 30 лет, от 4-й беременности 2-х самопроизвольных родов. У матери ребенка отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: 1-я беременность завершилась своевременными родами без осложнений, 2-я и 3-я беременность самопроизвольными выкидышами на ранних сроках. За 2 недели до родов мать заболела ветряной оспой, последние высыпания наблюдались за 5 дней до родов. Роды на 39-й неделе гестации, масса тела при рождении 3900 г, рост 56 см, оценка по Апгар 8/9. По таблицам INTERGROWTH-21 показатели физического развития средние для срока гестации. При рождении состояние тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой: отмечается выраженный синдром гипервозбудимости, тремор верхних конечностей. Девочка с высоким риском реализации герпес-вирусной инфекции и герпетического энцефалита переведена в ОРИТН многопрофильной детской больницы для организации дальнейших лечебно-диагностических мероприятий.

Уже на 1-е сутки жизни в области левого плечевого сустава определялся пятнисто-папулезный элемент 2*2 см, который в комплексе с анамнестическими данными был расценен как элемент ветряночной сыпи (рис. 34, 35). По результатам полимеразной цепной реакции в крови обнаружена ДНК Varicella Zoster Virus (VZV +++), в крови и мазке слизистой зева обнаружена ДНК вируса герпеса 6-го, в биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (общий билирубин 153 мкмоль/л, непрямой 143 мкмоль/л).

При поступлении в стационар с иммунозаместительной и иммуномодулирующей целью был назначен внутривенный препарат иммуноглобулина человеческого. Учитывая высокий риск реализации герпетического энцефалита, был начат курс противовирусной терапии Ацикловиром. Состояние девочки на протяжении наблюдения оставалось стабильным, в связи с чем на 3-и сутки жизни ребенок был переведен в боксированное инфекционное отделение, где была продолжена терапия.

На фоне противовирусной терапии наблюдалась положительная динамика: регресс неврологической симптоматики, новые элементы сыпи не определялись. В связи с выявлением вирусной нагрузки вирусом герпеса-6 проведено исследование ногтевой пластины, в которой была обнаружена вирусная ДНК, что свидетельствовало об хромосомно-интегрированном вирусе герпеса 6-го типа и при отсутствии клинической картины не требовало продолжения противовирусной терапии. Ребенок после декретированных сроков карантина на 12-е сутки жизни был выписан домой под наблюдение участкового педиатра. На настоящий момент девочке 5 месяцев, физическое и психомоторное развитие соответствует возрастным нормам.

ДИАГНОЗ

Неонатальная ветряная оспа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Новорожденные от матерей с реализацией ветряной оспы в течение 5 дней до или через 2 дня после родов составляют группу риска наиболее тяжелого течения ветряной оспы. У матери описанного ребенка последние высыпания наблюдались за 5 дней до родоразрешения. Об инфицировании в детстве женщина не помнила, не вакцинирована, перед родами прегравидарную подготовку не проходила.

Проявления неонатальной ветряной оспы у новорожденных схожи с проявлениями у детей других возрастных групп. Наиболее часто ветряная оспа характеризуется лихорадкой, за которой следует период высыпаний. Реже отмечается развитие тяжелых генерализованных форм заболевания. Смертность детей после разработки нормативных документов об оказании помощи новорожденным с данной инфекцией значительно снизилась. У описанной девочки уже с 1-х суток жизни определялся элемент ветряночной сыпи. Несмотря на высокий уровень выявленной вирусной нагрузки Varicella Zoster Virus, на фоне проводимого лечения в динамике

новых элементов не определялось. Помимо кожных элементов наблюдался синдром гипервозбудимости центральной нервной системы, который также на фоне проводимой терапии регрессировал.

Важным фактором для новорожденных детей выступает первичная профилактика инфекционных заболеваний. Для женщин, планирующих беременность, необходима грамотно организованная прегравидарная подготовка, позволяющая исключить инфицирование ребенка. Женщинам с отсутствующим иммунитетом к вирусу ветряной оспы рекомендована вакцинация не менее чем за 1 месяц до планируемой беременности. Вакцинация старших детей в семье также может послужить эффективным способом защиты беременной женщины от инфицирования. В приведенном клиническом случае источником инфекции послужил старший ребенок в семье, что при отсутствии иммунитета матери в Varicella Zoster Virus привело к реализации активной герпесвирусной инфекции.

Высокая вирусная нагрузка обычно свидетельствует об активном инфекционном процессе. Исключение составляет вирус герпеса-6 типа. Высокая стойкая вирусная нагрузка в цельной крови, превышающая 5,5 копий Log10/мл, наиболее часто ассоциирована с хромосомно-интегрированной формой. Лабораторным подтверждением выступает постоянно высокий уровень ДНК вируса, а также выявление вируса в ногтевых пластинах или волосяных фолликулах, которые не поддерживают репликацию вируса. По результатам обследования, у описанного ребенка определяется хромосомно-интегрированный вирус герпеса 6 типа, полученный от матери – носительницы ДНК вируса. Лечение данная инфекция не требует, в связи с чем после основного карантина ребенок был выписан домой.

Фотографии сделаны и опубликованы с разрешения родителей

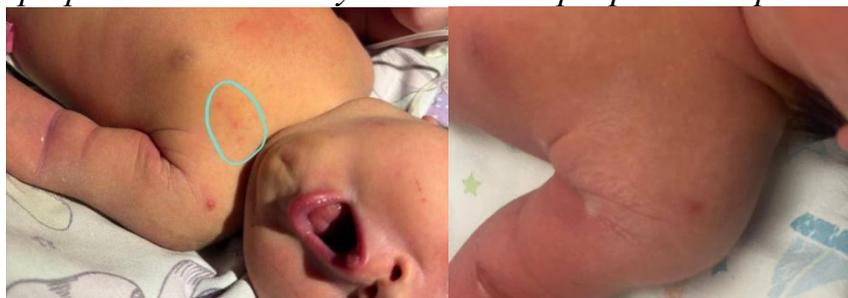


Рисунок 34, 35 – Единичные элементы ветряночной сыпи у девочки К

ВРОЖДЕННЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ

Врожденный инвазивный кандидоз (МКБ-10: P37.5) представляет собой редкую, но клинически значимую форму неонатальной грибковой инфекции, обусловленную трансплацентарной или восходящей внутриутробной передачей *Candida spp.*

Патология проявляется в первые часы или дни жизни и характеризуется многоочаговым поражением кожи, слизистых оболочек и, в ряде случаев, внутренних органов, что обуславливает высокий риск септического течения и летального исхода.

В последние годы внимание специалистов к кандидозным инфекциям новорожденных существенно возросло в связи с ростом распространенности резистентных штаммов *Candida*, в том числе среди недоношенных детей. Исследования в различных странах, включая регионы с ограниченными ресурсами, демонстрируют, что неонатальный кандидоз является одной из ведущих причин генерализации, занимая значимое место в структуре инфекционной заболеваемости и смертности. Инвазивный кандидоз представляет собой особый клинический вариант кандидозной инфекции, при котором первичное поражение кожи может быстро перерасти в инвазивное заболевание, особенно при наличии таких факторов риска, как глубокая недоношенность, низкая масса тела при рождении, инвазивные вмешательства и иммуносупрессивные состояния. Современные клинические наблюдения подтверждают, что даже при ранней диагностике заболевание нередко осложняется системным кандидозом, требующим комплексной противогрибковой терапии.

Несмотря на наличие клинических рекомендаций, касающихся ведения неонатального кандидоза, в литературе сохраняется дефицит обобщённых данных, посвящённых именно врожденным генерализованным формам заболевания. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований, направленных на оптимизацию диагностики, раннего начала терапии и профилактики данной патологии, особенно в условиях высокой циркуляции резистентных видов *Candida*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Б. родилась от матери 30 лет с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезами, от 3-й беременности, протекающей с легким токсикозом в I-м триместре, бессимптомной бактериурией, кольпитом и анемией во II триместре, бактериальным вагинозом в III триместре. В связи с развитием дистресса плода на 41-й неделе гестации было проведено экстренное кесарево сечение. При рождении масса тела составляла 3930 г, длина тела – 54 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

В первые часы жизни отмечались умеренные дыхательные нарушения, вялость и быстро распространяющаяся везикуло-пустулезная сыпь на гиперемированном фоне, что вызвало подозрение на внутриутробную инфекцию. Была назначена антибактериальная терапия (ампициллин/сульбактам, амикацин, хлорпирамин). На 2-е сутки жизни ребенок был переведен в ОРИТН с диагнозом врождённой инфекционной болезни кожи неуточненной этиологии. Состояние оценивалось как стабильно тяжёлое, сопровождалось транзиторным тахипноэ новорождённых, инфекционным токсикозом с кожным синдромом,

анемией, коагулопатией и синдромом угнетения центральной нервной системы на фоне морфофункциональной незрелости.

В лабораторных анализах отмечалось повышение ПКТ и СРБ, нарастание лейкоцитоза с нейтрофилёзом и сдвигом влево. На 3-и сутки по результатам проведенной ПЦР была обнаружена ДНК *Candida albicans* в крови в высоком титре, что позволило поставить диагноз инвазивного (генерализованного) кандидоза. На 5-е сутки жизни посевы также подтвердили рост *Candida albicans* и *Enterobacter cloacae*. При проведении комплексного инструментального обследования девочки Б. были выявлены признаки гипоксически-ишемического повреждения головного мозга, реактивные изменения печени, снижение сократительной функции миокарда, уплотнение почечных сосудов и левосторонняя каликоэктазия.

Проводилась противогрибковая и посиндромная терапия на фоне продолжающегося антибактериального лечения. Отмечалась положительная динамика: нормализация лабораторных показателей, регресс кожных проявлений, отрицательные ПЦР на *Candida albicans* на 7–8-е сутки, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии.

К 14-му дню жизни наблюдались остаточные поверхностные эрозии и грибковые наложения в паховых складках. После 13 дней лечения девочка была выписана в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение педиатра.

ДИАГНОЗ

Врожденный инвазивный кандидоз, вызванный *Candida albicans*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Одним из ключевых направлений дифференциальной диагностики является разграничение врождённого генерализованного кандидоза от врожденного листериоза. Оба заболевания могут прогрессировать уже в первые сутки жизни от кожных проявлений до полиорганного поражения.

При врождённом кандидозе, в отличие от листериоза, часто наблюдается характерная кожная симптоматика – распространённая эритематозно-папулёзная или пустулёзная сыпь, нередко с шелушением, локализованная на туловище, конечностях и лице. При листериозе кожные проявления, если и присутствуют, носят, как правило, неспецифический петехиальный или макулёзный характер, обусловленный системной воспалительной реакцией и тромбоцитопенией. Лабораторные показатели при кандидозе могут демонстрировать выраженный лейкоцитоз или лейкопению, а также повышение маркеров воспаления, однако диагностическое подтверждение требует выделения *Candida spp.* из крови или стерильных биотопов. При листериозе, напротив, этиологическая верификация базируется на выделении *Listeria monocytogenes*, преимущественно из крови, спинномозговой жидкости или аспирата трахеобронхиального дерева.

Следует учитывать, что неонатальный кандидоз, включая врождённые формы, имеет собственный спектр факторов риска. Это экстремальная недоношенность, низкая масса тела, длительная катетеризация,

парентеральное питание и предшествующая антибактериальная терапия широкого спектра. Развитие симптомов врожденного листериоза чаще связано с инфицированием матери в период беременности, особенно при употреблении матерью контаминированных пищевых продуктов, и может проявляться признаками хориоамнионита и преждевременными родами.

Важным элементом дифференциального диагноза является анализ характера течения и ответа на терапию: при кандидозе состояние пациента улучшается только на фоне целенаправленной противогрибковой терапии, тогда как при листериозе решающим является назначение ампициллина или других активных β -лактамных антибиотиков в сочетании с аминогликозидами.

Таким образом, своевременная идентификация возбудителя в каждом случае позволяет не только уточнить диагноз, но и назначить корректную терапию, а также предупредить прогрессирование полиорганного поражения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кандидозная инфекция у новорождённых детей остаётся актуальной клинической проблемой, несмотря на прогресс применения противогрибковой терапии и улучшение ухода за данной категорией пациентов. Врожденный инвазивный кандидоз у новорождённых встречается редко, что подтверждается ограниченным числом описанных клинических случаев в отечественной и зарубежной литературе. Анализ клинического случая девочки Б. выявил сходство основных проявлений заболевания с данными мировой литературы, включая раннюю манифестацию, отягощённый акушерский анамнез и изменения в печени, сердечных клапанах и лабораторных показателях крови.

Лабораторная диагностика кандидоза требует комплексного подхода с использованием микроскопии, серологических и молекулярно-генетических методов, поскольку неспецифические воспалительные маркёры не позволяют установить этиологию инфекции. Эффективное лечение предполагает применение этиотропной противогрибковой терапии, а при тяжёлом течении – комплексной посиндромной терапии.

Инвазивный кандидоз поражает как доношенных, так и недоношенных детей, однако наибольшую тяжесть и частоту проявлений наблюдают у недоношенных с низкой массой тела при рождении. Представленный случай подчёркивает необходимость тщательного дифференциального поиска для подтверждения диагноза кандидоза у доношенного ребенка при наличии факторов риска со стороны матери. Ранняя диагностика и адекватная терапия описываемого состояния способствуют улучшению прогноза и снижению риска осложнений у новорождённых детей.

ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Герпетический энцефалит, герпес-вирусный энцефалит (МКБ-10: В00.4) – острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом простого

герпеса. Характеризуется общемозговыми и очаговыми симптомами поражения нервной системы. Оценка заболеваемости неонатальным вирусом простого герпеса составляет 10 случаев на 100 000 живорождений, или приблизительно 14 000 случаев в год.

Вирус простого герпеса, *Herpes simplex* (ВПГ) – это ДНК-содержащий вирус, который способен проникать через кожный покров и активно размножаться. Неонатальное поражение ВПГ диагностируется в основном у младенцев в возрасте от 10 до 19 дней, но заболевание выявляется также и у младенцев в возрасте до 42 дней. При этом отмечается высокий уровень смертности и неврологических последствий. Смертность составляет от 50% до 75%, а у выживших отмечаются значительные осложнения, включая психические расстройства, эпилепсию, нарушение роста, ретинопатию и кистозную энцефаломалию.

Передача вируса простого герпеса новорожденному происходит в основном в перинатальный период (85%) при контакте с вирусом простого герпеса в родовых путях, но младенец также может подвергнуться воздействию вируса в послеродовом периоде (10%) при прямом контакте с вирусом через пораженные кожные покровы взрослых или, реже, в результате внутриутробного воздействия (5%). Поражение ЦНС возможно на фоне герпетических поражений других локализаций (губы, рот, глаза), но у детей раннего возраста чаще возникает первичная генерализованная инфекция. Заболевание начинается остро или даже внезапно, с повышения температуры тела до высоких значений, повторной рвоты. На высоте интоксикации возможны судороги, потеря сознания, параличи, нарушение рефлексов и чувствительности. Даже своевременная и адекватная терапия позволяет снизить риск летального исхода всего до 40%.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик С., 25-х суток жизни, был доставлен в ОПН с жалобами на субфебрильную температуру, снижение аппетита, вялость. Со слов матери, неделю назад ребенок стал беспокоен. Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от 1-й беременности, 1-х самостоятельных родов на 39-й неделе в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар составляла 8/9 баллов, масса тела – 3000 г, длина тела – 52 см. На 3-и сутки жизни ребенок был выписан из роддома в удовлетворительном состоянии, находился на грудном вскармливании.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью и признаками инфекционного токсикоза. Отмечались миоклонии век, клонические судороги, пониженный тонус мышц, рефлексы новорожденных были снижены. Кожные покровы бледные с акроцианозом и цианозом носогубного треугольника.

Ввиду ухудшения состояния, появления эпизодов апноэ и диспноэ, присоединения судорожного синдрома, общемозговой симптоматики в

виде синдрома угнетения, отказа от еды, снижения темпа диуреза ребенок был переведен в ОРИТН. Состояние требовало проведения интубации и подключения к ИВЛ. С целью исключения нейроинфекции была проведена люмбальная пункция. В клиническом анализе ликвора: цитоз 60/мкл, лимфоциты 43%, моноциты 43%, нейтрофилы 16%, эозинофилы 1%, глюкоза 1,98 ммоль/л, белок 1,5 г/л. Методом ПЦР в ликворе была обнаружена ДНК HSV I-II типа, при отсутствии ДНК HSV I-II типа в крови, в связи с чем был выставлен диагноз: генерализованная герпетическая инфекция, энцефалит с тяжелым отеком головного мозга, судорожный статус. Проводилась терапия Ацикловиром в дозировке 60 мг/кг/сут.

По данным КТ головного мозга отмечались признаки снижения плотности вещества головного мозга, резкого сужения наружных ликворных пространств, что соответствовало проявлениям отека головного мозга, также были выявлены участки повышенной плотности в теменных долях, соответствующие усилению визуализации венозных сосудов вследствие замедления венозного оттока. На ЭЭГ определялись признаки морфологической и функциональной незрелости. Диагностирован постоянный судорожный паттерн.

Пациент находился на ИВЛ в течение 44-х суток. Проводилась медикаментозная седация, противовирусная (ацикловир 60 мг/кг/сут), антибактериальная (меропенем 120 мг/кг/сут), массивная противосудорожная терапия (диазепам 0,5% 0,5 мг/кг/ч в/в, вальпроевая кислота 30 мг/кг/сут, леветирацетам 50 мг/кг/сут, паглюферал 20 мг/кг/сут, клоназепам 0,5 мг/сут), противоотечная, гормональная терапия. На фоне проведенной терапии, на 39-е сутки госпитализации судороги были полностью купированы, что обусловило коррекцию противосудорожной терапии (вальпроевая кислота 30 мг/кг/сут, леветирацетам 50 мг/кг/сут). На 51-е сутки в стационаре отмечалось ухудшение состояния в виде нарастания судорожного синдрома, что аргументировало назначение терапии клоназепамом (0,5 мг/сут), а также корректировку схемы дозирования противосудорожных препаратов.

На 83-и сутки пребывания в стационаре был завершен курс ацикловира. При поступлении в специализированный центр в возрасте 2-х месяцев 22 дней, масса тела составляла 5,51 кг, длина тела – 62 см. Состояние расценивалось как среднетяжелое, судороги и миоклонии при осмотре не наблюдались. По данным нейросонографии визуализировалась кистозная трансформация паренхимы головного мозга. Продолжена комбинированная противосудорожная терапия (леветирацетам 40 мг/кг/сут, вальпроевая кислота 40 мг/кг/сут, клоназепам 0,25 мг/сут). На данный момент продолжается противосудорожная терапия, сохраняются единичные миоклонии, не влияющие на общее состояние ребенка.

ДИАГНОЗ

Герпетический энцефалит.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика герпетического энцефалита у новорожденных детей включает ряд заболеваний со схожей клинической картиной. Герпетический энцефалит проявляется лихорадкой, вялостью, судорогами, выбуханием родничка, желтухой, кожными герпетическими высыпаниями (не всегда), а также характерными изменениями в ликворе (лимфоцитарный плеоцитоз, повышение белка). В первую очередь дифференциальную диагностику стоит проводить с другими TORCH-инфекциями: помимо различий в клинической картине, подтверждение диагноза происходит проведением метода ПЦР мочи, слюны, крови и серологическими исследованиями. Проявления бактериальных инфекций, в частности бактериального менингита и сепсиса, будут отличаться положительными посевами крови и ликвора, многократным повышением содержания острофазных белков и наличием синдрома системного воспалительного ответа организма. Похожие проявления могут быть и при неинфекционных поражениях: гипоксически-ишемической энцефалопатии, метаболических нарушениях и врожденных аномалиях мозга, что требует тщательного обследования.

При подозрении на герпетический энцефалит необходимо срочно начинать противовирусную терапию ацикловиром, не дожидаясь подтверждения, так как задержка лечения резко ухудшает прогноз. Дифференциальная диагностика проводится с учетом анамнеза, клиники, данных нейровизуализации и лабораторных тестов.

ОБСУЖДЕНИЕ

У новорождённых герпетический энцефалит на ранних стадиях протекает с неспецифическими проявлениями, зачастую маскируясь под картину обычной ОРВИ. Это снижает настороженность родителей и приводит к позднему обращению за медицинской помощью. Заболевание может начинаться с признаков «вялого ребёнка», а в дальнейшем осложняться судорожным синдромом. Длительные приступы до начала противовирусной терапии нередко становятся причиной тяжёлых структурных изменений головного мозга, включая кистозную трансформацию, что влечёт за собой серьёзные нарушения нейropsychического развития.

В подобных ситуациях назначается противовирусная терапия, иногда в повышенных дозах и на более длительные сроки, чем предписано стандартами. Так, в приведённом клиническом случае первые симптомы появились за неделю до госпитализации, однако родители обратились к врачу лишь при развитии тяжёлых проявлений. Задержка с началом терапии ацикловиром обусловила необходимость её продолжения в течение 83-х суток, что значительно превышает рекомендованный 28-дневный курс. Тяжесть и затяжное течение заболевания определили формирование выраженных неврологических последствий даже после выздоровления.

Перенесённый в столь раннем возрасте энцефалит способен стать причиной стойких нарушений нервно-психического развития и затруднить

социальную адаптацию ребёнка в дальнейшем. Это подчёркивает необходимость длительного динамического наблюдения у врача-невролога и комплексного подхода к реабилитации таких пациентов.

ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ У РЕБЕНКА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, или ВИЧ-инфекция (англ. Human Immunodeficiency Virus Infection, HIV-infection, МКБ-10: В20–В24), – медленно прогрессирующее антропонозное заболевание, характеризующееся поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД). Источниками инфекции выступают кровь, семенная жидкость, слюно-влагалищные выделения и грудное молоко. Пути передачи ВИЧ-инфекции: половой, парентеральный, вертикальный. При этом в 70–75% передача вируса происходит во время родов.

Клиническая картина у младенцев при ВИЧ-инфекции разнообразна, зависит от сроков заражения и стадии заболевания. При вертикальном инфицировании у новорожденного наблюдается симптомокомплекс ЗВУР с быстрым присоединением вторичных инфекций, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, задержка роста, персистирующий кандидоз полости рта и промежностей, а также поражения ЦНС. При передаче вируса интранатально дебют клиники приходится на первые месяцы жизни ребенка в виде острого ретровирусного синдрома, проявляющегося неспецифическими симптомами, лихорадкой, слабостью, лимфаденопатией и вирусной экзантемой.

Наиболее частым осложнением течения ВИЧ-инфекции, а также определяющим ее тяжесть, является присоединение оппортунистических инфекций. Среди оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией наибольшую роль играют: *Pneumocystis jiroveci*, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, *Mycobacterium avium complex*, *Cryptococcus neoformans* и разные виды *Candida*.

Диагностика ВИЧ у новорожденных значительно отличается: тестирование на антитела к ВИЧ нецелесообразно, поскольку положительный результат может быть связан с циркуляцией материнских антител в крови новорожденного, которые сохраняются до 18-и месяцев. Для подтверждения диагноза ВИЧ у новорожденных необходимо обнаружение РНК ВИЧ в крови методом ПЦР.

Летальный исход у пациентов с ВИЧ-инфекцией, как правило, обусловлен оппортунистическими инфекциями, у детей же особое значение в ухудшении состояния имеет белково-энергетическая недостаточность на фоне инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок Е., 5 месяцев жизни, поступил в инфекционное отделение многопрофильной детской больницы с жалобами на кашель, фебрильную лихорадку. Из анамнеза известно, что семья прибыла из-за границы неделю назад, в течение последнего месяца мать отмечала у ребенка отсутствие прибавки в весе, субфебрильную температуру. Масса при поступлении – 6300 гр (23-й перцентиль по таблицам Z-score), длина тела – 61 см (8-й перцентиль по таблицам Z-score).

Ребенок родился от матери 34-х лет, считающей себя здоровой, и отца 40 лет, с наркоманией в анамнезе. Беременность III, роды II (I – здоровый ребенок, II – выкидыш на раннем сроке, III – настоящая, во 2-м триместре отмечалась угроза прерывания беременности). Роды на 39-й неделе гестации, масса тела при рождении 3200 г, длина 52 см, Апгар 8/9 баллов. Первый месяц жизни ребенок находился на грудном вскармливании. Вакцинация проводилась согласно национальному календарю страны, в которой родился ребенок. Данные неонатального скрининга отрицательные.

При поступлении в инфекционное отделение обращали на себя внимание признаки дыхательной недостаточности: выраженная одышка, шумное дыхание с втяжением уступчивых мест грудной клетки, аускультативно - свистящие хрипы во всех отделах легких; также выявлено кандидозное поражение слизистой полости рта в виде белого налета. Рентгенологически определялась полисегментарная пневмония, неоднородное снижение прозрачности правого лёгкого в нижнемедиальном отделе с инфильтративными изменениями. УЗИ органов брюшной полости, НСГ, ЭхоКГ – без особенностей. На вторые сутки госпитализации по лабораторным данным отмечались: анемия (гемоглобин – 86 г/л), содержание железа в крови – 4 мкмоль/л, повышенные маркеры воспаления (СРБ – 20 мг/л), высокая репликация ДНК Cytomegalovirus (ЦМВ), Epstein-Barr в крови, обнаружена ДНК *Candida albicans* в зеве. Присутствовали признаки субкомпенсированного дыхательного ацидоза: pO_2 – 111 мм рт.ст., pCO_2 – 36 мм рт.ст., pH – 7,36, BE – -4, лактат – 2 ммоль/л. Была назначена бронхолитическая, антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия. На 5-е сутки была получена ДНК *Pneumocystis jirovecii* в зеве. Учитывая выявленные оппортунистические инфекции, был заподозрен иммунодефицит. Было выявлено снижение количества эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) – 98 копий/ 10^5 клеток. По данным анализа клеточного иммунитета определялась иммуносупрессия (снижение лимфоцитов - 7,6% (N45-79), Т-лимфоциты CD3+ - 39,5% (N45-79%), Т-хелперы CD3+, CD4+ - 14% (N36-61%), иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ - 0,6 (N1,2-3,5), Т-клетки наивные (%CD3+CD8+) 32,6% - (N80-93), ранние тимические эмигранты - RTE (%CD3+CD8+) - 28,9% (N80,6–91,5). Принимая во внимания анамнез заболевания, наркоманию в анамнезе отца, отсутствие данных о скринингах матери во время беременности, наличие СПИД-индикаторных инфекций, данных

иммуннограммы, заподозрена ВИЧ-инфекция. По результатам исследования крови методом ПЦР обнаружено более 10 млн копий РНК ВИЧ-1, уровень CD4+ – 0,58%. Начата комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ) препаратами согласно клиническим рекомендациям Национальной ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции «ВИЧ-инфекция у детей» 2024 года. Несмотря на проводимую терапию, на 6-е сутки госпитализации отмечалось нарастание дыхательной недостаточности (рО₂ – 45 мм рт.ст), в связи с чем ребенок был переведен в ОРИТ, где была начата дотация кислорода с дальнейшим переходом на высокочастотную ИВЛ. По данным ЭхоКГ выявлена вторичная легочная гипертензия (38 мм рт.ст.), была назначена антигипертензивная терапия. Учитывая снижение гемоглобина (80 г/л) и кислородотерапию, по жизненным показаниям была проведена гемотрансфузия отмытыми эритроцитами. В контрольных анализах крови через 10 дней после начала АРТ отмечалось снижение РНК ВИЧ-1 до 141000 копий/мл.

На фоне проводимой терапии отмечался регресс дыхательных нарушений, проведено снижение параметров ИВЛ с дальнейшей экстубацией и дотацией кислорода через назальные канюли. Ребенок был переведен обратно в инфекционное отделение. Тяжесть течения пневмоцистной пневмонии, осложненной инфицированием *Pseudomonas aeruginosa*, требовала неоднократной смены антибактериальной терапии и продолжения кислородотерапии в течение 30 дней. Также по рекомендациям врача-иммунолога проводилось введение внутривенного иммуноглобулина человека.

На 40-е сутки госпитализации в области вакцинации БЦЖ отмечалось появление местных воспалительных изменений: гиперемия, инфильтрация с пустулой в центре, увеличение подмышечных лимфоузлов локально слева. По данным КТ с контрастированием – поражение внутригрудных лимфатических узлов и воспалительная инфильтрация в легких не были выявлены, отмечалась регионарная лимфаденопатия подмышечных лимфоузлов слева. Проба Манту и Диаскин-тест – отрицательные. Проведена консультация фтизиатра, с превентивной целью назначена противотуберкулезная химиотерапия. На 43-и сутки госпитализации отмечалась положительная динамика: нормализация острофазных белков, разрешение дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, снижение репликации РНК ВИЧ (11 тыс. копий/мл), ДНК Cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, нарастание уровня CD4+ (1065 кл*10⁶/л).

После окончания курса антибиотикотерапии на 53-и сутки нахождения в стационаре ребенок был выписан под наблюдение врача-педиатра по месту жительства и специалистов СПИД-центра со следующими рекомендациями: постоянный прием АРТ, противотуберкулезной химиотерапии под контролем фтизиатра, длительный прием валганцикловира, антибактериальной терапии.

ДИАГНОЗ

ВИЧ-инфекция 4в стадия. Пневмоцистная пневмония.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь, вызванная ВИЧ, ВИЧ-инфекция – вирусное заболевание иммунной системы, приводящее к резкому снижению общей устойчивости организма. Болезнь имеет медленно прогрессирующее течение, которое при отсутствии лечения заканчивается неизбежным летальным исходом.

Ведение пациентов детского возраста с ВИЧ-инфекцией во многом отличается от тактики ведения ВИЧ-инфицированных во взрослой практике.

В профилактике и диагностике ВИЧ-инфекции у детей значимую роль имеет диагностика инфекции у беременной и роженицы, а также проведение антиретровирусной терапии во время беременности и в течение родов. В вышеописанном клиническом случае беременность протекала за пределами России, мать считала себя здоровой, данные о диагностике на ВИЧ-инфекцию во время беременности отсутствовали, также отсутствовали данные о проведении профилактической АРТ.

Пневмоцистная пневмония является одним из самых частых СПИД-индикаторных заболеваний среди ВИЧ-инфицированных детей. *Pneumocystis jirovecii* – транзитный грибок, колонизирующий легочные альвеолы человека. По данным литературы, не существует однозначных причин возникновения заболевания, но предполагается, что заболевание возникает в результате активации предшествующей колонизации грибом альвеол, происходящей в грудном возрасте, или в результате нового инфицирования. У пациентов с ВИЧ-инфекцией пневмоцистная пневмония протекает со скудно выраженной клинико-рентгенологической картиной на начальных стадиях заболевания. Симптомы пневмоцистной пневмонии неспецифичны: лихорадка, прогрессирующая одышка, непродуктивный кашель. Неисключено и течение пневмоцистной пневмонии со стремительным прогрессированием дыхательной недостаточности.

Единственным эффективным препаратом, применяемым для лечения и профилактики пневмоцисты, является ко-тримоксазол. Длительность терапии составляет минимум 21 день. Также рекомендуется назначение кортикостероидов, которые показали свою эффективность у ВИЧ-инфицированных лиц с пневмоцистной пневмонией. Соответствующая терапия была назначена ребенку Е. При отсутствии лечения пневмоцистная пневмония имеет летальный исход до 80% случаев.

Предотвращение такого тяжелого течения пневмоцистной пневмонии, как в вышеописанном клиническом случае, было бы возможно проведением профилактики при известном ВИЧ-статусе матери. В России для профилактики заболеваний, связанных с простейшими (пневмоцисты и токсоплазмы) и бактериями (неспецифические респираторные и кишечные возбудители), рекомендуется назначение ко-тримоксазола всем

детям с возраста 4-х недель, рожденным от ВИЧ-положительных матерей, до исключения инфекции, а также детям с подтвержденной ВИЧ-инфекцией до возраста 12-и месяцев или более до нормализации уровня CD4.

Прогностически неблагоприятным считается уровень вирусной нагрузки ВИЧ более 100 000 копий/мл, что, вероятно, связано с худшим ответом на АРТ таких пациентов. У пациентов, начинающих АРТ, уровень РНК ВИЧ должен снижаться как минимум на 1 логарифм (в 10 раз) при наличии эффективной терапии через 4 недели после начала АРТ.

В зарубежных исследованиях было продемонстрировано, что проведение профилактической противотуберкулезной терапии пациентам, принимающим АРТ, снижает заболеваемость туберкулезом на 30% и смертность на 35–50%. В России рекомендуется проводить профилактическое лечение туберкулеза ВИЧ-положительным пациентам, имеющим CD4 < 350 мкл. Вакцинация БЦЖ противопоказана людям с ВИЧ независимо от количества CD4 клеток, АРТ, вирусной нагрузки и клинического статуса. В вышеописанном клиническом случае при рождении ребенку Е. была проведена вакцинация БЦЖ, ввиду отсутствия данных о ВИЧ-статусе. После начала АРТ в месте инъекции БЦЖ отмечалось наличие гиперемизованного инфильтрата с пустулой в центре, что может говорить о развитии синдрома восстановления иммунной системы. Ребенок был консультирован фтизиатром, проведено исключение туберкулезной инфекции и назначена профилактическая терапия противотуберкулезными препаратами.

Несмотря на жизнеугрожающее состояние ребенка Е. в вышеописанном случае, благодаря адекватно подобранной антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, противотуберкулезной, антианемической терапии была достигнута стабилизация состояния и санация очагов инфекции, а также значимое снижение вирусной нагрузки.

ТЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Наследственный сфероцитоз (Hereditary spherocytosis, МКБ-10: D58.0) – наследственная гемолитическая анемия вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты), которая гетерогенна по степени тяжести клинических проявлений, дефектам мембранных белков и типу наследования. Клиническое течение наследственного сфероцитоза варьируется по степени тяжести от бессимптомного до тяжелого с массивным гемолизом. В типичных случаях заболевание проявляется анемией, желтухой и спленомегалией различной степени выраженности. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ, Congenital cytomegalovirus infection, МКБ-10: P35.1) – заболевание, развивающееся в результате антенатальной передачи возбудителя от матери к плоду.

Заболевание отличается широким спектром клинических симптомов, однако чаще всего вирус тропен к гепатоцитам, клеткам костного мозга, ЖКТ и нервной системы. Анемия – одно из частых проявлений этой инфекции, но редко встречается упоминание ее тяжелого течения. ЦМВ чаще вызывает анемию гемолитического характера. Иногда низкий уровень гемоглобина и высокая потребность в трансфузии у детей с ВЦМВИ могут быть связаны с сопутствующим наследственным дефектом строения эритроцитов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Ребенок Х. от 5-й беременности, 3-х срочных родов, от матери с отягощенным акушерским анамнезом (1-я беременность – перинатальная гибель, 3-я – замершая, во время 4-й беременности было выявлено течение ЦМВ-инфекции, беременность закончилась внутриутробной гибелью плода). Данная беременность протекала с подозрением на ЦМВИ (мононуклеозоподобный синдром, повышение температуры тела, положительные IgG в начале беременности с невысокой авидностью на 16-й неделе гестации). Масса тела ребенка при рождении – 3200 г, длина 52 см, по шкале Апгар 8/9.

На 10-й день жизни методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в крови, моче и слюне. Течение ВЦМВИ было расценено как субклиническая форма: на момент рождения клинически значимые признаки заболевания отсутствовали, как и изменения в гемограмме, биохимический профиль крови и инструментальные обследования без патологий.

Госпитализация в возрасте 9 месяцев и 28 дней осуществлена по причине стойкого фебрилитета (39,0 °С) в течение четырех дней. При физикальном осмотре выявлена субиктеричность кожи и склер. Печень и селезенка выступали из-под края реберной дуги на 2 см и 1,5 см соответственно. Отмечалась пальмарная эритема, расширение вен передней брюшной стенки, моча цвета заварки. Стул был окрашен. По данным лабораторных исследований выявлен цитоллиз (АЛТ 4337 Ед/л, АСТ 2684 Ед/л, лактатдегидрогеназа 1952 Ед/л, гипербилирубинемия с нарастанием (общий билирубин от 136,8 до 396,0 мкмоль/л), лейкоцитоз (от 11,7 до 19,4 на 10^9 /л нейтрофильного характера), выраженная воспалительная активность (СРБ при поступлении 102,6 мг/л), тяжелая анемия – гемоглобин снижен до 57 г/л.

По данным УЗИ органов брюшной полости, гепатоспленомегалия с диффузными изменениями в паренхиме печени, отек парапузырной клетчатки, утолщение стенок желчного пузыря, признаки портальной гипертензии.

В возрасте 10 месяцев и 4 дней жизни методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в слюне $5,00 \times 10^5$ копий/мл, в крови – $3,50 \times 10^5$ копий/мл.

Несмотря на лечение в течение двух дней (пульс-терапия дексаметазоном 0,5 мг/кг по 4 мг, разведенным в 100 мл физиологического раствора в/в капельно 1 раз в сутки, фолиевой (по 1 мг 2 раза в сутки),

урсодезоксихолевой кислотой, преднизолоном (per os, по схеме: 6:00 по 2 таблетки (10 мг), 10:00 и 14:00 по 1 таблетке (5 мг), эзомепразолом по 10 мг per os 1 раз в сутки), сохранялась потребность в гемотрансфузиях. Выявленные изменения (анемия 57,0 г/л, снижение осмотической резистентности эритроцитов, гиперретикулоцитоз, умеренная полихроматофилия и анизоцитоз) требовали продолжать поиски причины гемолитических кризов.

Было проведено генетическое исследование на поиск наследственных анемий: выявлена мутация в гене SPTB. Таким образом, был выставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия, приобретенная аутоиммунная гемолитическая (трансфузионная изоиммунизация), цитомегаловирусная болезнь неуточненная.

В возрасте 12 месяцев отмечены признаки желтушного синдрома и гепатоспленомегалия с нарастанием размеров (печень выступала из-под реберной дуги на 4 см, селезенка на 2 см).

Нужно отметить, что при всех госпитализациях выявлялась ДНК ЦМВ в крови и слюне, нарастание антицитомегаловирусных антител: в 10 месяцев антитела к ЦМВ IgM 1,8 Ед/мл, IgG 180 Ед/мл, при последнем обращении в возрасте 1 года – IgM 2,31 Ед/мл, IgG > 250,0 Ед/мл. Отмечалось повышение трансаминаз (АЛТ до 942 Ед/л, АСТ до 913 Ед/л) и гипербилирубинемия (общий билирубин до 228,1 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции – 155,5 мкмоль/л).

При выписке вирусная нагрузка уменьшилась (антитела к ЦМВ IgM 1,5 Ед/мл, IgG 200 Ед/мл, методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в слюне 3,05 x 10⁵ копий/мл, в крови – 2,15 x 10⁵ копий/мл), печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка – на 2 см.

ДИАГНОЗ

Наследственный сфероцитоз. Врожденная цитомегаловирусная инфекция.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В случае течения некорректирующейся анемии на фоне активной ЦМВИ следует исключать наследственные анемии, а также анемии на фоне других инфекционных процессов. Наиболее часто развитие тяжелой врожденной анемии связывают с парвовирусной инфекцией В19. В том числе в последние годы доказано, что тяжелая врожденная анемия может развиваться при герпетической инфекции (1–4, 6–7-го типов), токсоплазменной, энтеровирусной и других внутриутробных инфекциях. Также дифференциальный диагноз необходимо проводить с наследственными болезнями обмена (из группы лизосомных болезней и холестатических), так как с рождения отмечались высокие цифры билирубина, и с вторичным гемохроматозом (в связи с высоким уровнем ферритина – 2819,9 нг/мл).

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание с мультисистемным поражением, развивающееся в результате

антенатального инфицирования плода цитомегаловирусом (ЦМВ). Цитомегаловирус имеет тропность к почти всем клеткам организма, в том числе к клеткам костного мозга, что клинически проявляется анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией. Наиболее распространенными признаками врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных являются желтуха, петехии, гепатоспленомегалия и микроцефалия.

В свою очередь наследственный сфероцитоз – это разновидность врожденной гемолитической анемии, связанная с мутациями генов белков поверхностной мембраны эритроцитов. Для заболевания характерно снижение уровня гемоглобина, повышение уровня билирубина и увеличение селезенки. Всего выделяют 5 вариантов заболевания. Все они связаны с мутациями в генах мембранных/цитоскелетных белков эритроцитов. Возраст постановки диагноза наследственного сфероцитоза также весьма варьируется. В большинстве случаев – это детский и подростковый возраст. Бессимптомное течение наследственного сфероцитоза выявляется после апластического криза, вызванного парвовирус В19 инфекцией, или после гриппа. Наследственный сфероцитоз является наиболее распространенным генетическим гемолитическим заболеванием. Хотя он более распространен в Северной Европе и Северной Америке, он может присутствовать в различных расовых популяциях. Частота встречаемости 1:2000 человек, хотя значительное количество бессимптомных случаев может оставаться недиагностированным.

Анемия является одним из симптомов внутриутробной ЦМВИ, но редко сообщается о ее тяжелом характере. Данный факт обусловил диагностический поиск наследственных гемолитических анемий. В результате молекулярно-генетического исследования у первого ребенка была обнаружена мутация в гене *SPTA2*, у второго – в гене *SPTB*. Данные гены отвечают за синтез белков, которые являются связующими из цитоскелета эритроцитов, что и обуславливает развитие тяжелой анемии.

Раннее начало заболевания требовало широкого диагностического поиска. Выявленные характерные изменения в биохимическом анализе крови (повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперферритинемия), потребовали расширить диагностический поиск. Наследственные заболевания обмена, наследственный гемосидероз в представленных нами случаях были исключены.

Спленэктомия в значительной степени улучшает симптоматику у большинства пациентов, поскольку селезенка является основным органом, где происходит разрушение эритроцитов. Однако показания для спленэктомии существуют только для пациентов с тяжелым течением наследственного сфероцитоза. Для пациентов с умеренными проявлениями нет четкого консенсуса. Лапароскопическая перевязка сосудов селезенки после 5 лет жизни позволяет избежать осложнений спленэктомии.

Раздел 7. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

КИСТЫ ПЕЧЕНИ

Кистозные поражения печени – это группа заболеваний, включающая в себя гетерогенные поражения печени по этиологии, морфологии, патогенезу. По этиологии кисты печени делятся на врожденные и приобретенные, по морфологической характеристике врожденные кисты печени представлены поликистозной болезнью печени, простыми кистами, протоковыми и реснитчатыми переднекишечными печеночными кистами. Простые кисты печени обычно представляют собой тонкостенную полость, выстланную кубическим или столбчатым эпителием, заполненную серозной жидкостью. Как правило, они развиваются из абберантных, чаще всего изолированных, желчных протоков. В редких случаях выстилка может состоять из сквамозного (плоского) эпителия, который имеет свойство перерождаться в сквамозный (плоскоклеточный) рак. Простые кисты, в отличие от поликистозной болезни печени, не носят наследственный характер и не сопровождаются кистозным поражением других органов.

В неонатальном периоде кисты печени редко проявляются клинически и могут оказаться случайной находкой во взрослом возрасте.

Врожденные кисты печени встречаются сравнительно редко. Однако в связи с совершенствованием диагностики при пренатальном УЗИ кисты печени диагностируются раньше и чаще, что способствует рациональной маршрутизации пациентов.

По данным литературы, клинические симптомы могут отмечаться лишь в 10–40% случаев врожденных кист печени, но при росте и увеличении активности ребёнка кисты печени могут начать проявляться, вызывая у детей увеличение объёма живота, желтуху, абдоминалгии, признаки гастроэзофагеального рефлюкса, РДС и другие симптомы, связанные с давлением кисты на соседние органы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик Е. 2-х месяцев жизни поступил в отделение многопрофильной детской больницы с целью планового оперативного вмешательства. Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от матери 30 лет с отягощенным соматическим анамнезом (пиелонефрит, варикозная болезнь вен нижних конечностей, желчнокаменная болезнь). Мальчик от 2-й беременности (1-я беременность – здоровый ребенок) с угрозой прерывания в 1-м триместре (ретрохориальная гематома), гестационным СД во 2-м триместре, 2-х срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3850 г, длина – 53 см, по Апгар 8/9 баллов.

При проведении пренатального скрининга на 36-й неделе гестации у плода были обнаружены эхо-признаки кистозного образования в правой доли печени, в связи с чем на 4-е сутки жизни ребенок был переведен в ОПН, где по результатам УЗИ был подтвержден диагноз кистозного

образования печени и проведена КТ с контрастом, выявившая признаки субкапсулярной кисты правой доли печени. В связи с удовлетворительным состоянием и несрочностью оперативного вмешательства ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра и хирурга по месту жительства.

В возрасте 54-х дней пациент госпитализирован в плановом порядке. При поступлении масса тела соответствовала 5130 г, длина 57,5 см. Состояние ребенка при осмотре средней степени тяжести, признаки желтухи, гепатомегалии отсутствовали. По результатам лабораторного исследования крови – гемоглобин 99,8 г/л, повышение уровней АЛТ – 54 ЕД/л и АСТ – 55 ЕД/л. При проведении УЗИ органов брюшной полости в проекции холедоха визуализировалась овальная анэхогенная структура размерами 35x25 мм, которая была расценена как врожденная киста.

Ребенку была проведена лапароскопическая операция, в ходе которой была визуализирована и иссечена киста печени около 4 см в диаметре, при ее пункции и аспирации получено 30 мл желтой жидкости. При ревизии желчевыводящих протоков иной патологии не обнаружено.

Ребенок был выписан с рекомендациями в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра и хирурга.

При гистологическом исследовании в пределах исследованного материала определялся внутри- и внеклеточный холестаз, фиброз, перипортальный гепатит. Индекс склероза по Десмет соответствовал 1 баллу. Индекс гистологической активности по Кнодель без учета склероза низкий (5 баллов). По заключению гистологического исследования – киста печени (билиарная или мезотелиальная).

При дальнейшем наблюдении участковым педиатром физическое развитие ребёнка соответствовало возрастной норме. В возрасте 1 года 1 месяц масса тела на уровне 10 кг (85–97 перцентиль), рост – 79 см (>99 перцентиль), нормализация биохимических показателей (АЛТ – 13 МЕ/л, АСТ – 32 МЕ/л), что соответствовало референсным значениям.

ДИАГНОЗ

Врожденная киста печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мальчик Р. 19-и дней жизни, поступил в отделение многопрофильной детской больницы с целью планового оперативного вмешательства. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с кольпитом на 22-й неделе гестации и анемией на 32-й неделе, 2-х самостоятельных срочных родов. Масса тела при рождении – 3320 г, длина тела – 51 см, по шкале Апгар оценен на 8/9 баллов.

При проведении пренатального скрининга на 36-й неделе гестации была выявлена киста брюшной полости, нельзя было исключить поражение внутрибрюшного лимфатического узла. Сразу после рождения ребенку было проведено УЗИ органов брюшной полости, которое выявило наличие жидкостного образования правой половины брюшной полости размером 33x29x26 мм с четкими ровными контурами, результаты МРТ органов брюшной полости с контрастом подтвердили диагноз.

В возрасте 12 дней ребенок в плановом порядке поступил в многопрофильную детскую больницу для выбора дальнейшей тактики лечения. При осмотре – состояние ребенка средней степени тяжести, наблюдалась субиктеричность кожных покровов. УЗИ выявило незначительную гепатомегалию без изменения эхоструктуры паренхимы, объемное образование брюшной полости, расположенное ближе к 4-му сегменту печени, не сообщающееся с желчным пузырем и без признаков напряжения. Содержимое – анэхогенное с мелкодисперсной взвесью, нижний контур смежен с наружной стенкой ободочной кишки, создает впечатление дубликатуры стенки, аналогичной кишечной. При движении стенки кишки стенка образования деформировалась.

В биохимическом анализе крови – повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) – 195 ЕД/л, гипербилирубинемия – 110 мкмоль/л (билирубин прямой – 11,7 мкмоль/л). После обследования и консультации детского хирурга было принято решение о плановом оперативном вмешательстве.

В возрасте 19-и дней ребенку была проведена лапароскопическая краевая резекция кисты печени. При ревизии брюшной полости визуализирована киста размером около 4 см в диаметре, проходящая внутри паренхимы печени в 5–6-м её сегменте. При пункции кисты было получено около 30 мл желто-зеленой жидкости, после чего она была иссечена. По результатам морфологического исследования – ткани печени изогнутой линейной формы, покрытые узкой полоской фиброзной ткани (окраска по Ван Гизону), выстланной кубическими клетками вытянутой формы без атипии. При гистологическом исследовании морфологическая картина в большей степени соответствует врожденной билиарной кисте печени.

Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Повторно не госпитализировался, со слов матери, физическое и нервно-психическое развитие ребёнка соответствует возрастным показателям.

ДИАГНОЗ

Врожденная киста печени.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая редкость врождённых кист печени, необходимо проводить их дифференциальную диагностику с другими, наиболее распространенными внутрибрюшными кистозными поражениями, такими как кисты яичника, энтеральные дубликационные кисты, мезентериальные кисты (лимфатические мальформации), мекониальные псевдокисты и кисты холедоха. Пол плода, внешний вид кистозного образования и его взаимосвязь с соседними структурами позволяет уточнить топик кистозного образования. Тем не менее определение топографии кисты печени представляет определенные сложности на диагностическом этапе. Правильный диагноз возможно поставить на основании интраоперационной картины и морфологического исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденные кисты печени – редкая патология, которая встречается от 0,1% до 2,5% случаев. Симптомы, возникающие при наличии кисты печени, обусловлены ее давлением на соседние органы и могут быть представлены дыхательными расстройствами, болевым абдоминальным синдромом, желтухой.

При физикальном обследовании детей с врожденными кистами печени можно выявить увеличение объема живота, гепатомегалию. Лабораторные показатели, как правило, не имеют отклонений, однако можно обнаружить повышение уровня ферментов – АЛТ и АСТ, ЩФ и ГГТ, такие находки могут говорить о расположении кисты в области ворот печени и её давлении на желчные протоки и крупные сосуды, что может привести к механической желтухе, холангиту или портальной гипертензии.

Основными и наиболее информативными в случае диагностики врожденных кист печени являются инструментальные визуализирующие методы обследования. Не вызывает трудностей пренатальная диагностика, что может обеспечить правильную маршрутизацию и обследование новорожденного в кратчайшие сроки.

Бессимптомные кисты можно контролировать с помощью УЗИ в динамике, поскольку сообщается о полном спонтанном разрешении пренатально диагностированных печеночных кист.

Лечение кист требует удаления эпителиальной выстилки, продуцирующей жидкость, поэтому простая чрескожная пункция кисты неэффективна и сопровождается 100% рецидивом. Она может использоваться лишь как временная мера для облегчения тяжелых или опасных для жизни симптомов. Склеротерапия с инъекцией этанола также сопровождается высокой частотой рецидивов и сопряжена с возможной алкогольной интоксикацией и склерозирующим холангитом. В связи с этим все врожденные кисты печени, за исключением мелких (размером до 2 см), с учетом роста ребенка, подлежат радикальному удалению во избежание развития осложнений и возможной малигнизации. Энуклеация включает в себя полное удаление эпителиальной выстилки кисты. Резекция печени используется в основном для гигантских кист, сложных рецидивирующих кист, поликистозных опухолей, при диффузном кистозном поражении печени и малигнизации кисты. С появлением и развитием малоинвазивной хирургии лапароскопический подход получил широкое признание и позволил проводить данную операцию безопасно и эффективно.

МЕМБРАНА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У НОВОРОЖДЕННОГО С СИНДРОМОМ ЛЕДДА

Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта – распространенная группа пороков развития, зачастую требующая экстренной операции в неонатальном периоде в связи с развитием кишечной непроходимости. Синдром Ледда (Q43.3) – врожденная

аномалия ротации и фиксации кишечника, проявляющаяся развитием странгуляционной кишечной непроходимости в первые дни жизни ребенка. Частота встречаемости заболеваемости составляет 1 случай на 500 новорожденных детей, причем мальчики болеют в 2 раза чаще. Этиология данного заболевания на настоящий момент не ясна.

Нормальное развитие средней кишки происходит с 4-й по 12-ю неделю внутриутробного развития в процессе ротации в 3 этапа. В случае нарушения ротации фиброзная оболочка брюшины, также известная как лента Ледда, может сдавливать двенадцатиперстную кишку и вызывать её непроходимость.

Сочетанные врожденные аномалии ЖКТ при синдроме Ледда наиболее часто представлены атрезией двенадцатиперстной кишки, дивертикулом Меккеля, инвагинацией, болезнью Гиршпрунга, мезентериальными кистами и аномалиями внепеченочных желчевыводящих путей. Комбинация синдрома Ледда с мембраной 12-перстной кишки является редкой находкой. Подобная мальформация 12-перстной кишки развивается в результате нарушения её канализации между 8-й и 10-й неделями внутриутробного развития. Мембрана 12-перстной кишки может быть причиной врожденной кишечной непроходимости, которая встречается у одного из 2500–10000 живорожденных детей, что составляет примерно половину случаев кишечной непроходимости у новорожденных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Ю. от 2-й беременности, 2-х оперативных родов. Роды на 39-й неделе гестации, масса тела 3350 г, длина 50 см, окружность головы 35 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 показатели физического развития соответствовали возрастным нормам. На 2-е сутки жизни наблюдалось отсутствие отхождения мекония, появились частые срыгивания «зеленыю», также у ребенка отмечалась мышечная гипотония. По результатам УЗИ и рентгенографического исследования органов брюшной полости выявлены признаки высокой кишечной непроходимости. На 5-е сутки жизни мальчик был переведен в ОПН многопрофильного детского стационара с целью дальнейшего обследования и проведения хирургического вмешательства. При поступлении состояние оценено как среднетяжелое, обусловленное обильными срыгиваниями, масса тела при поступлении 2990 г. – убыль массы с рождения составила 10%. По назогастральному зонду отделяемое зеленого цвета в большом количестве, ребенок на всем протяжении наблюдения находился на энтеральной паузе. По данным лабораторных исследований выявлен метаболический алкалоз, электролитные нарушения, гипербилирубинемия (254,4 мкмоль/л) за счет непрямой фракции. По результатам УЗИ органов брюшной полости определялось необычное отхождение и спиралевидный ход (симптом «улитки») верхней брыжеечной артерии, что предполагало наличие мальротации кишечника. Развитие эксикоза, электролитных и метаболических нарушений

требовало стабилизации состояния ребенка в условиях ОРИТН. На 6-е сутки жизни была проведена открытая хирургическая операция с расправлением заворота по часовой стрелке и иссечением эмбриональных спаек, сдавливающих двенадцатиперстную кишку. Послеоперационно выставлен диагноз «мальротация кишечника, СЛ» (рис. 36 А, Б, В).

После операции мальчик находился в ОРИТН на полной энтеральной паузе. На 5-й день послеоперационного периода на фоне расширения энтеральной нагрузки у ребенка наблюдались обильные срыгивания застойным содержимым, темно-зеленый стул до 5-и раз в сутки. При рентгеноконтрастном исследовании органов брюшной полости выявлено значительное скопление вещества в желудке и расширение до 2,5 см двенадцатиперстной кишки. Рентгенологическая картина свидетельствовала о нарушении пассажа контрастного вещества на уровне проведенного оперативного вмешательства и не исключала аномалии развития двенадцатиперстной кишки. В связи с клинико-рентгенологической картиной частичной высокой кишечной непроходимости было принято решение о повторном оперативном вмешательстве на 14-е сутки жизни. В ходе релапаротомии обнаружена мембрана двенадцатиперстной кишки, выполнено наложение дуодено-юноанастомоза «бок в бок» (рис. 37 А, Б, В). Послеоперационный период протекал без особенностей.

На 27-е сутки жизни мальчик выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение. Питание сцеженным грудным молоком усваивал хорошо, в стационаре прибавил 386 г. Масса тела при выписке составила 3376 г.

ДИАГНОЗ

Синдром Ледда. Мембрана двенадцатиперстной кишки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Этиологические факторы развития врожденной непроходимости 12-перстной кишки принято подразделять на 2 группы: наружные (синдром Ледда, кольцевидная поджелудочная железа, дубликация 12-перстной кишки, преудоденальная воротная вена) и внутренние (атрезия, стеноз или мембрана 12-перстной кишки). В описанном нами клиническом случае представлена редкая комбинация синдрома Ледда и мембраны 12-перстной кишки. Точное выявление компонентов сочетанных поражений ЖКТ является критически важным для выбора оптимальной хирургической тактики и обеспечения разрешения кишечной непроходимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

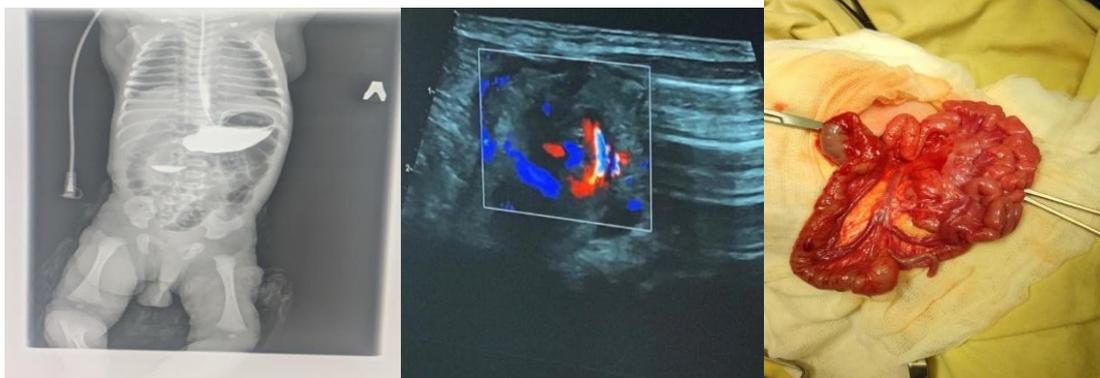
В большинстве случаев клиническая картина при синдроме Ледда развивается на 3–5-е сутки жизни и проявляется частыми срыгиваниями желчью, задержкой стула, болевым синдромом, эксикозом и другими симптомами, связанными с неусвоением энтерального питания. У данного ребенка срыгивания с примесью желчи наблюдались со 2-х суток жизни.

Классическим способом оперативного вмешательства при данном синдроме является операция Ледда, заключающаяся в устранении заворота, рассечении тяжей, патологически фиксирующих 12-перстную кишку и различные отделы толстой и тонкой кишки. На 6-е сутки жизни наблюдаемому мальчику Ю. проведена первая открытая операция Ледда, на 14-е сутки жизни, в связи с сохраняющимися признаками высокой кишечной проходимости, потребовалась релапаротомия и повторное оперативное вмешательство. Наличие такой клинической ситуации в литературе встречается только у 6% пациентов.

По данным Zhu H. Et al., основными причинами повторных оперативных вмешательств являются спаечная кишечная непроходимость, рецидивирующий заворот средней кишки, и недиагностированная сопутствующая аномалия. В описанном нами случае при расширении энтеральной нагрузки в послеоперационном периоде наблюдалась отрицательная динамика – вернулись клинические признаки высокой кишечной непроходимости, при рентгенологическом исследовании отмечалось нарушение пассажа контраста на уровне участка, где проходило оперативное вмешательство, нельзя было исключить сочетанную аномалию двенадцатиперстной кишки. Во время повторной лапаротомии была выявлена мембрана внутри просвета 12-перстной кишки, которая, несмотря на полный комплекс проведенных лечебно-диагностических мероприятий, не была выявлена ранее.

Диагностика ВПР ЖКТ может быть затруднена при наличии сочетанных аномалий, проявляющихся сходной клинической симптоматикой. Наблюдаемый нами новорожденный мальчик с синдромом Ледда реализовал повторно картину высокой кишечной непроходимости после операции, что потребовало повторного хирургического вмешательства. В ходе релапаротомии была обнаружена ранее не выявленная мембрана 12-перстной кишки. Такая комбинация ВПР встречается редко и подчеркивает необходимость тщательного мониторинга состояния в послеоперационном периоде. Благоприятный исход заболевания у детей с врожденными пороками ЖКТ напрямую зависит от своевременности диагностики и лечения.

Фотографии опубликованы с разрешения законных представителей.



Рисунки 36 А, Б, В – Синдром Ледда. Данные рентгенографии (36 А)

ультразвукового исследования (36 Б) и операция (36 В)



Рисунки 37 А, Б, В – Мембрана двенадцатиперстной кишки. Рентгеноконтрастное исследование (37 А, Б) и операция (37 В)

VACTERL-АССОЦИАЦИЯ

Ассоциация VACTERL (Q87.2) – это совокупность ВПР у одного ребенка, подразумевающая наличие дефектов позвоночника (Vertebral defect), анальной атрезии (Anal atresia), пороков сердца (Cardiac anomalies), трахеоэзофагеального свища (Tracheoesophageal fistula), атрезии пищевода (Esophageal atresia), аномалий почек (Renal anomalies) и конечностей (Limb anomalies). Сочетание трех и более ВПР из вышеперечисленных позволяет заподозрить ассоциацию VACTERL. Помимо вышеперечисленных ВПР у новорожденных могут встречаться и другие врожденные аномалии органов и систем, но чаще всего поражается ЖКТ. Частота встречаемости варьируется от 1:10 000 до 1:40 000 живорожденных детей.

Этиология и патогенез синдромального заболевания остаются открытым вопросом и до сих пор не изучены. На данный момент общепринятой теорией развития ассоциация VACTERL является хроническое воздействие тератогенов (неблагоприятных факторов окружающей среды) в период бластогенеза. При этом описанные в литературе семейные случаи совокупности ВПР позволяют заподозрить наличие генетической предрасположенности.

Благодаря совершенствованию хирургических методов и специализированных неонатальных учреждений выявленная ассоциация VACTERL имеет благоприятный прогноз. Однако пациенты с ВПС, трахеоэзофагеальным свищем и аномалией конечностей требуют длительного медицинского наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик В. от 2-й беременности, 2-х преждевременных родов на 35-й неделе гестации. Данная беременность протекала с тяжелым токсикозом на всем протяжении, анемией, ОРВИ с фебрильной лихорадкой. На ультразвуковом скрининге на 30-й неделе гестации выявлены ВПС (декстрапозиция аорты) и ЖКТ (атрезия двенадцатиперстной кишки). В

связи с угнетением сердечной деятельности плода на 35-й неделе гестации принято решение об экстренном родоразрешении путем кесарева сечения. Обращало на себя внимание многоводие, а также желтый цвет околоплодных вод. Родился живой недоношенный мальчик с массой тела 1840 г, длиной тела 49 см, по Апгар оценен на 7/8 баллов. Состояние ребенка после рождения тяжелое за счет множественных ВПР: атрезия пищевода с трахеопищеводным свищем (ТПС) и атрезия двенадцатиперстной кишки, ВПС, порок развития позвоночника. При осмотре обращал на себя внимание дополнительный рудиментарный палец правой кисти. Ребенок был переведен в ОРИТН перинатального центра. По данным ЭхоКГ были выявлены МВПР: перимембранозный ДМЖП, вторичный ДМПШ, умеренный клапанный стеноз легочной артерии, декстропозиция аорты. В 1-е сутки жизни была проведена оперативная коррекция ВПР: торакотомия, разобщение ТПС и лапаротомия, наложение дуодено-дуоденоанастомоза, гастростомия. В послеоперационном периоде в течение 21 дня проводились респираторная поддержка методом ИВЛ, инфузионная терапия с парентеральным питанием, антибактериальная и противогрибковая терапия. После стабилизации состояния начато постепенное введение энтерального питания смесью на основе глубокого гидролизата белка через гастростому. В возрасте 1 месяца 18 суток принято решение о переводе ребенка в отделение второго этапа выхаживания многопрофильного стационара с целью определения дальнейшей тактики ведения.

На рентгенограмме органов грудной клетки определялась аномалия развития тела IX грудного позвонка. Рентгеноконтрастное исследование пищевода, проведенное в отделении, подтвердило наличие атрезии пищевода. Было проведено оперативное лечение: торакоскопия, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза в возрасте 2-х месяцев жизни.

Ребенок консультирован детским кардиологом по поводу ВПС, назначена диуретическая терапия.

В возрасте 2-х месяцев 9 суток, на 9-е сутки после операции на пищеводе, было начато постепенное введение энтерального питания через гастростому с расширением объема. Через 7 суток завершено частичное парентеральное питание, начато введение питания через рот. В возрасте 2-х месяцев 19 суток ребенок получал полный объем кормления перорально, усваивал хорошо, стабильно прибавлял в массе.

Ребенок выписан спустя 33 дня стационарного лечения в возрасте 2-х месяцев 23 суток в удовлетворительном состоянии. Находился на искусственном вскармливании адаптированной смесью, весь объем питания усваивал. Масса тела при выписке – 3240 г (+606 г в стационаре), длина тела – 52 см (отмечалось отставание в физическом развитии). Нервно-психическое развитие соответствовало средним показателям по шкале Bauley-III.

В возрасте 4-х месяцев ребенок был повторно госпитализирован в стационар в состоянии средней степени тяжести с жалобами на снижение

аппетита и повышенное беспокойство. Масса тела при поступлении – 4770 г, длина – 59 см. Нервно-психическое развитие соответствовало возрастным нормам. При обследовании выявлен стеноз в области эзофаго-эзофагоанастомоза, проведено эндоскопическое бужирование. Мальчик находился в стационаре 10 суток, в удовлетворительном состоянии был выписан домой.

ДИАГНОЗ

VACTERL-ассоциация.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка Н. от 3-й беременности (предыдущие беременности закончились выкидышами), 1-х преждевременных оперативных родов на 30-й неделе. Мать состояла на учете в женской консультации с 25-й недели, пренатальные скрининги без особенностей. Беременность протекала на фоне приема допегита, в 3-м триместре переболела ОРВИ. При рождении масса тела 1450 г, длина 38 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. При рождении состояние тяжелое, обусловленное сердечно-легочной недостаточностью на фоне ВПР и недоношенности: перимембранозный ДМЖП, атрезия пищевода с ТПС и аноректальная мальформация с вестибулярным свищом. На первые сутки жизни проведено клипирование ТПС и наложение гастростомы. До 36-й недели постконцептуального возраста ребенок находился в ОРИТН перинатального центра. Проводилась стабилизация состояния и первый этап выхаживания. На 37-й неделе постконцептуального возраста ребенок был переведен в ОПН для подготовки к плановому оперативному вмешательству – коррекции атрезии пищевода. При осмотре отмечалось наличие гемангиомы на задней поверхности бедра 1,5x0,5 см, отхождение стула из свища, в 2-х порциях из 7-ми отмечались прожилки алой крови. В клиническом анализе крови моноцитоз ($2,07 \cdot 10^9/\text{л}$), транзиторная гипогаммаглобулинемия (2,86 г/л). За период пребывания в стационаре отмечалась отрицательная прогрессия анемии недоношенных (82,7 г/л), назначен эритропоэтин, переливание крови. Согласно консультации офтальмолога, отмечался риск развития ретинопатии недоношенных. Было проведено оперативное вмешательство с целью наложения эзофагоанастомоза: эндоскопически проведено выделение и вскрытие аборального конца пищевода, отсечение свища, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза конец в конец. В послеоперационном периоде назначена антибактериальная терапия, парентеральное питание. В дальнейшем расширение энтерального питания через рот с докормом через гастростому. На фоне нормализации клинико-лабораторных показателей проведена отмена антибактериальной терапии. Ребенок выписан из стационара под наблюдение хирурга, невролога, офтальмолога и педиатра по месту жительства. Масса тела при выписке +821 г, питание усваивает по 70 мл.

В возрасте 6 месяцев повторная госпитализация с целью проведения проктопластики. При поступлении рост 50 см, масса 4379 г (нижние

границы нормы). Было проведено иссечение ректовагинального свища промежностным доступом с ушиванием дефекта влагалища, наложение колоанального анастомоза, передняя леваторопластика. На 4-е сутки послеоперационного периода начато энтеральное питание с постепенным расширением объема. В послеоперационном периоде проводилось бужироние неоануса. Ребенок выписан на 19-е сутки госпитализации под наблюдение хирурга, педиатра, невролога, офтальмолога по месту жительства. Ввиду неполного усвоения объема питания через рот рекомендован докорм через гастростому.

ДИАГНОЗ

VACTERL-ассоциация.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Таблица 24. Дифференциальный диагноз VACTERL с другими наследственными патологиями

Заболевание	Общие черты с VACTERL	Отличия от VACTERL	Причина
Анемия Фанкони	Могут наблюдаться все признаки VACTERL	Гематологические аномалии, аномалии пигментации	22 гена группы комплементации FA (<i>FANC</i>)

Продолжение таблицы 24

Синдром Холта–Орама	Пороки развития сердца, конечностей	Заболевания проводящей системы сердца	Гетерозиготные мутации <i>TBX5</i>
Синдром Таунса–Брокса	Анальная атрезия, аномалии большого пальца, аномалии почек, аномалии сердца	Диспластические уши, потеря слуха	Гетерозиготные мутации <i>SALL1</i>
Синдром делеции 22q11.2 (синдром Ди Джорджи)	Также сообщалось о пороках сердца, почечных аномалиях и других аномалиях типа VACTERL	Гипокальциемия, аномалии нёба, трудности с обучением, иммунная дисфункция, нервно-психические нарушения, характерные черты лица	Делеция 22q11.2
Окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия (синдром Гольденхара)	Аномалии позвоночника, сердца, конечностей, урогенитальные аномалии	Аномалии уха, гемифациальная микросомия, нейрокогнитивные нарушения, расщелины лица	Возникает спорадически, многофакторное наследование
Синдром CHARGE	Пороки развития сердца, аномалии мочеполовой системы	Колобомы, атрезия хоан, нейрокогнитивные нарушения и нарушения роста, аномалии уха, дисфункция черепных нервов, характерные черты лица	Гетерозиготные мутации <i>CHD7</i>

ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциация VACTERL представляет собой совокупность ВПР у новорожденного ребенка. Помимо основных групп ВПР, у некоторых детей встречаются и дополнительные пороки, такие как единичная пупочная артерия, которая может быть ключевым фактором для диагностики на VACTERL, асимметрия лица, стеноз гортани, атрезия хоан, ВПР легких, омфалоцеле, мальротация кишечника и другие.

Этиология и патогенез данного состояния на сегодняшний день достаточно не изучены. Установлены некоторые материнские факторы риска развития ассоциации, включающие вспомогательные репродуктивные технологии, СД, хроническое обструктивное заболевание легких, прегестационный избыточный вес, отсутствие приема фолиевой кислоты, курение.

Диагностика VACTERL базируется на инструментальном выявлении ВПР. Пренатальная диагностика ВПР зависит от типа порока и квалификации врача УЗИ, однако в большинстве случаев является сложной задачей. По данным литературы, для постановки диагноза

необходимы минимум три подтвержденные аномалии развития из вышеперечисленных.

В целом лечение пациентов с ассоциацией VACTERL принято проводить в два этапа. На первом этапе выполняется коррекция состояний, определяющих жизнь новорожденного. К ней относится исправление аномалий пищевода и прямой кишки, сердца, почек. На втором этапе выполняется исправление аномалий, не представляющих угрозы для жизни младенца. Этими состояниями являются ВПР позвоночника, верхних конечностей, малые аномалии развития сердца и почек. В таблице 25 представлены сравнительные характеристики клинических проявлений VACTERL-ассоциации у представленных нами пациентов с литературными данными.

Таблица 25. Сравнение клинических проявлений VACTERL-ассоциации пациентов мальчика В. и девочки Н. с литературными данными

Характеристика	VACTERL-ассоциация, частота встречаемости	Мальчик В.	Девочка Н.
Предрасполагающие факторы	Вспомогательные репродуктивные технологии, СД, хроническое обструктивное заболевание легких, прегестационный избыточный вес, отсутствие приема фолиевой кислоты, курение	Курение матери во время беременности	Курение матери, алкоголь В анамнезе матери 2 беременности, закончившиеся выкидышем
Пренатальная диагностика	Возможно выявление некоторых ВПР	Выявлен ВПС, атрезия двенадцатиперстной кишки	Не выявлено пороков
Аномалии позвоночника	Отсутствие или деформация позвонков (полупозвонки, позвонки в форме бабочки, расщелины или сращения позвонков), также встречаются отсутствие или увеличение количества ребер, их сращение или расщепление (60–90%)	Порок развития IX грудного позвонка	—

Продолжение таблицы 25

Анальная атрезия	Отсутствие анального отверстия. Может быть установлено антенатально (55–90%)	—	Аноректальная мальформация с вестибулярным свищом
Пороки сердца	Пороки сердца и магистральных сосудов: ДМЖП и ДМПП, гипоплазия левых отделов сердца, открытый аортальный проток, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов и др. (50–80%)	Перимембранозный ДМЖП, вторичный ДМПП, умеренный клапанный стеноз легочной артерии, декстрапозиция аорты	ДМЖП (перимембранный) в аневризме. ООО (3,3 мм). Эхопризнаки аортолегочной коллатерали 1 мм
Трахеопищеводный свищ	Трахеопищеводный свищ (50–85%)	Трахеопищеводный свищ	Трахеопищеводный свищ
Атрезия пищевода	Атрезия пищевода (50–85%)	Атрезия пищевода	Атрезия пищевода
Почечные аномалии	Дисплазия, аплазия, эктопия почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, гипоспадия (50–70%)	—	—
Аномалии конечностей	Гипоплазия или аплазия лучевой кости и большого пальца, трехфаланговый большой палец, полидактилия, синдактилия, лучелоктевой синостоз, косолапость, гипоплазия большого пальца стопы и большеберцовой кости (40–50%)	Полидактилия	—
Поражения респираторной системы	Стеноз гортани, атрезия хоан, пороки развития легких	—	—
Другие поражения ЖКТ	Омфалоцеле, мальротация кишечника, атрезия двенадцатиперстной кишки	Атрезия двенадцатиперстной кишки	—

Продолжение таблицы 25

Черепно-лицевые аномалии	Расщелина губы и нёба, асимметрия лица, аномалии уха	—	—
Нервно-психическое развитие	Как правило, соответствует возрастным нормам	Соответствует возрастным нормам	Соответствует возрастным нормам

ЛИМФАНГИОМЫ

Лимфангиомы (МКБ-10: D18.1) представляют собой редкие доброкачественные мальформации лимфатической системы, характеризующиеся образованием тонкостенных кист, выстланных эндотелием и заполненных хилусом. Клиническая картина и локализация данных образований отличаются значительным разнообразием: от шейно-торакальных до абдоминальных форм, что обуславливает широкий спектр симптомов у новорожденных и детей старшего возраста.

Существенное значение в патогенезе лимфатических мальформаций имеют мутации в гене *PIK3CA*, ассоциированные с прогрессированием и рецидивированием заболевания.

Современные возможности пренатальной скрининговой ультразвуковой диагностики позволяют выявить лимфангиому уже внутриутробно, оценить её макро-, микро- или смешанную кистозную структуру, а также предварительно спланировать постнатальную тактику ведения.

В постнатальном периоде точная визуализация анатомических взаимоотношений и определение оптимальной хирургической тактики часто требуют применения лучевых методов диагностики, включая контрастно-усиленную КТ, повышающую достоверность локализации редких абдоминальных форм, а также МРТ.

Клиническое течение заболевания нередко непредсказуемо: при внутрибрюшной локализации возможно острое развитие жизнеугрожающих осложнений, включая кишечную непроходимость и инфицирование образования. В литературе описаны случаи гигантских кистозных лимфангиом у грудных детей, манифестирующих синдромом «острого живота» и требующих экстренного вмешательства.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик М. поступил в хирургическое отделение многопрофильного детского стационара в возрасте 1-го месяца жизни. Из анамнеза известно, что ребенок от матери 30-и лет, от 1-й осложненной беременности (цистит, угроза прерывания, ОРВИ, гипертензия, анемия, маловодие). Масса тела пациента при рождении составляла 3230 г, длина тела – 52 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов.

Сразу после рождения отмечалось развитие выраженных дыхательных расстройств, потребовавших проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, с кратковременной интубацией и ИВЛ, и последующим переводом на СРАР.

На 2-е сутки жизни в тяжёлом состоянии пациент был транспортирован в многопрофильный детский стационар с направляющим диагнозом врождённой пневмонии и синдрома церебральной депрессии. Проводилась рентгенография органов грудной клетки, позволившая диагностировать правостороннюю прикорневую бронхопневмонию.

В ходе комплексного обследования, помимо признаков течения воспалительного процесса и метаболических нарушений, на УЗИ органов брюшной полости было обнаружено жидкостное образование в правой подвздошной области. Следующим шагом ребенку была проведена КТ органов брюшной полости, подтвердившая наличие мезентериальной кисты, сдавливающей нижнюю полую вену и ножку правой почки (рис. 38).

В ходе диагностической лапароскопии было выявлено кистозное образование, прорастающее брыжейку и стенку подвздошной кишки, что аргументировало конверсию в лапаротомию с резекцией участка кишки размерами 5–6 см с опухолью и брыжейкой, а также наложение илеоилеоанастомоза с дренированием брюшной полости. Гистологическое исследование резецированного материала подтвердило наличие кистозной лимфангиомы. Послеоперационный период протекал без осложнений.

ДИАГНОЗ

Мезентериальная лимфангиома, инфильтрирующая брыжейку и стенку подвздошной кишки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мальчик Л. был госпитализирован в многопрофильный детский стационар в возрасте 1,5 месяцев в связи с выраженным беспокойством и задержкой самостоятельного стула. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от матери 27 лет, от 2-й осложненной беременности (угроза прерывания, резус-отрицательная кровь у матери), роды срочные. Масса тела при рождении составляла 3640 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Неонатальный период протекал без особенностей, однако в ходе профилактического обследования было выявлено внутрибрюшное образование, предварительно расценённое как киста брыжейки размерами 42×20 мм.

При поступлении в стационар мальчику проводилось УЗИ органов брюшной полости, в ходе которого было выявлено увеличение диагностированного ранее образования до 52×21 мм с наличием тонкостенных перегородок и жидкостного содержимого (рис. 39). На фоне ухудшения состояния и признаков кишечной непроходимости ребёнок был переведён в ОРИТН. Диагностическая лапароскопия выявила

лимфангиому тощей кишки, прорастающую стенку кишки и брыжейку, с наличием хилёзного выпота в брюшной полости. Был осуществлен переход на лапаротомию с резекцией образования и участка кишки размером 5–6 см, наложением еюноеюноанастомоза и дренированием брюшной полости. Гистологическое исследование подтвердило диагноз лимфангиомы без признаков злокачественности. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, с постепенной нормализацией моторики кишечника и отсутствием признаков рецидива при инструментальном контроле.

ДИАГНОЗ

Мезентериальная лимфангиома тощей кишки с прорастанием в стенку кишки и брыжейку.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При постановке диагноза мезентериальной лимфангиомы у новорождённых и младенцев необходимо учитывать широкий круг патологий, также сопровождающихся наличием объёмного образования в брюшной полости, сходного по клиническим и визуализационным характеристикам.

Мезентериальные и сальниковые кисты другой этиологии могут иметь аналогичную эхоструктуру на УЗИ, но отличаются по происхождению. Дубликационные кисты имеют мышечный слой и слизистую, сходную с кишечной, а мезотелиальные кисты выстланы мезотелием и не содержат хилёзной жидкости. При КТ и МРТ они, как правило, демонстрируют однокамерное строение, без множественных перегородок.

Тератомы и другие герминогенные опухоли характеризуются наличием в полости образования жировой ткани, кальцинатов или твёрдых элементов, что выявляется при КТ и МРТ. Они могут локализоваться в мезентерии или забрюшинно, однако гистологически содержат производные из нескольких зародышевых листков, в отличие от лимфангиом.

Нейробластома, нефробластома, саркомы мягких тканей могут имитировать кистозные массы, особенно при частичном кистозном перерождении. Однако они чаще имеют солидный компонент с выраженным кровоснабжением, выявляемым при доплерографии.

Врожденные лимфангиэктазии кишечника отличаются диффузным поражением лимфатических сосудов и утолщением стенки кишки без чёткой капсулы. Клинически чаще проявляются энтеропатией с потерей белка, а не изолированной кистозной массой.

Точный диагноз требует комплексного подхода к диагностике: детального УЗИ с доплеровским картированием, контрастно-усиленной КТ или МРТ для оценки структуры и взаимоотношений образования, а также обязательной гистологической и иммуногистохимической верификации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют клинический полиморфизм и прогностическую вариабельность мезентериальных лимфангиом у новорождённых детей. Несмотря на их доброкачественную природу, данные мальформации лимфатической системы способны вызывать жизнеугрожающие состояния вследствие компрессии жизненно важных структур, кишечной непроходимости или развития хилёзного асцита.

С точки зрения диагностики представленные случаи иллюстрируют ограничения пренатального ультразвукового скрининга. Даже при высокой разрешающей способности современного оборудования антенатально выявляется лишь 50–65% лимфангиом, что согласуется с тем, что в первом клиническом наблюдении образование не было обнаружено до рождения. Вместе с тем своевременное выявление и оценка структуры образования (макро- или микрокистозное) позволяют заблаговременно сформировать тактику ведения, включая необходимость раннего оперативного вмешательства.

В постнатальном периоде ключевыми инструментами остаются УЗИ с цветным доплеровским картированием и, при необходимости, контрастно-усиленная компьютерная томография, позволяющая четко локализовать образование, оценить его анатомические взаимоотношения и запланировать оперативный доступ. Именно использование КТ с контрастированием в первом случае позволило детально визуализировать компрессию нижней полой вены и ножки почки, что имело принципиальное значение для выбора тактики.

Клиническое течение лимфангиом варьируется от длительно бессимптомного до молниеносного с развитием осложнений. Второй случай, где известное образование оставалось без вмешательства до манифестации кишечной непроходимости и хилёзного выпота, перекликается с данными литературы о высокой вероятности экстренных ситуаций при отсрочке лечения. Это подтверждает необходимость активной хирургической тактики даже у клинически стабильных пациентов при верифицированных кистозных мальформациях.

Сочетание молекулярно-генетических исследований, усовершенствованных методов визуализации и раннего мультидисциплинарного вмешательства является ключом к оптимизации исходов у детей с мезентериальными лимфангиомами. При этом персонализированный подход, учитывающий морфотип образования, клиническое состояние пациента и потенциальные молекулярные мишени, открывает новые горизонты в лечении данной патологии.

Фотографии опубликованы с разрешения законных представителей.

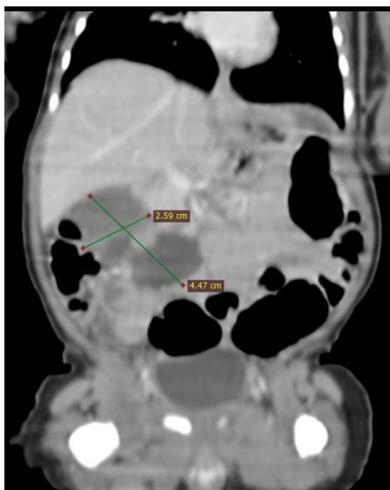


Рисунок 38 – Компьютерная томография органов брюшной полости: мезентериальная киста размером 31×25×38 мм в брыжейке тонкой кишки, сдавливающая нижнюю полую вену и ножку правой почки



Рисунок 39 – Ультразвуковое исследование брюшной полости: образование 52×21 мм с тонкостенными перегородками и жидкостным содержимым

СИНДРОМ СЛИВОВОГО ЖИВОТА

Синдром сливового живота (Prune belly syndrome, МКБ-10: Q79.4, OMIM #100100) – врожденное заболевание, проявляющееся гипоплазией/аплазией мышц передней брюшной стенки, различными аномалиями мочевыводящих путей и двусторонним крипторхизмом. Частота встречаемости заболевания составляет 2–3 случая на 10 000 живорожденных мужского пола.

Синдром сливового живота относится к заболеваниям с неустановленной этиологией, большинство случаев возникают спорадически. В основном дети имеют нормальный кариотип, однако частота синдрома сливового живота повышается у детей с трисомией

хромосом 13, 18 и 21. Имеет место генетическая предрасположенность к синдрому сливового живота, но, несмотря на это, диагностическими критериями на данный момент является наличие характерной клинической триады. В таблице 26 представлены генетические маркеры вышеописанного синдрома.

Таблица 26. Генетические маркеры синдрома сливового живота

Название гена	Наследование и фенотип
Регуляторные белки цитоскелета гладкомышечных клеток	
Киназа легкой цепи миозина (<i>MYLK</i>)	Аутосомно-рецессивный; болезнь Бердона (ОМIM #249210) – тяжелое поражение гладкой мускулатуры кишечника и мочевого пузыря. Проявляется расширением мочевого пузыря, укорочением толстой кишки и слабым сокращением стенок кишечника
Молекула стромального взаимодействия 1 (<i>STIM1</i>)	Аутосомно-доминантный; ССЖ, синдром Сторморкена (ОМIM #185070) – редкое заболевание, проявляющееся тромбоцитопенией в сочетании с тубулярной агрегатной миопатией, миозом и др.
Филамин А (<i>FLNA</i>)	Х-сцепленное; ССЖ, отопалодигитальный синдром (ОМIM #311300) – сочетание тугоухости, незаращения твердого неба и гипоплазии дистальных фаланг
Факторы транскрипции гладкомышечных клеток	
Ядерный фактор гепатоцитов-1-β (<i>HNF1β</i>)	Аутосомно-доминантный; почечные кисты, асцит
Миокардин (<i>MYOCD</i>)	Аутосомно-доминантный; мегацистис, сердечно-сосудистые аномалии
Белки или ферменты сократительных нитей гладкомышечных клеток	
α-2-актин гладких мышц (<i>ACTA2</i>)	Аутосомно-доминантный; синдром мультисистемной дисфункции гладкой мускулатуры (ОМIM #613834) – аномалии кровеносных сосудов, снижение реакции зрачков на свет, слабость мочевого пузыря и гипоперистальтика, мидриаз

Продолжение таблицы 26

γ-2-актин гладких мышц (<i>ACTG2</i>)	Аутосомно-доминантный; болезнь Бердона, синдром мультисистемной дисфункции гладкой мускулатуры
Тяжелая цепь миозина гладких мышц 11 (<i>MYH11</i>)	Аутосомно-рецессивный; болезнь Бердона
Регуляторная легкая цепь миозина гладких мышц 9 (<i>MYL9</i>)	
Лейомодин 1 (<i>LMOD1</i>)	
Нервные ферменты или рецепторы / Neural enzymes or receptors	
Гепараназа 2 (<i>HPSE2</i>)	Аутосомно-рецессивный; урофациальный синдром (ОМIM #236730) – дисфункция мочевыводящих путей и кишечника с типичным выражением лица, создающим впечатление крика или плача, ССЖ
Богатые лейцином повторы и иммуноглобулиноподобные домены, содержащие белок 2 (<i>LRIG2</i>)	Аутосомно-рецессивный; урофациальный синдром, ССЖ
Холинергический рецептор, мускариновый 3 (<i>CHRM3</i>)	Аутосомно-рецессивный; урофациальный синдром, болезнь Бердона, ССЖ
Холинергический рецептор, никотиновый альфа-3 (<i>CHRNA3</i>)	Аутосомно-рецессивный; болезнь Бердона, пузырно-мочеточниковый рефлюкс

К триаде клинических проявлений относятся увеличение мочевого пузыря различной степени, гипоплазия или отсутствие мышц передней брюшной стенки и наличие двустороннего крипторхизма, которым объясняются половые особенности данного синдрома. Выраженность поражения мускулатуры брюшной стенки при синдроме сливового живота различна. Тяжесть состояния у детей с синдромом сливового живота также характеризуется вариабельностью: от состояний, несовместимых с жизнью, до состояний с нормальным дальнейшим развитием.

Помимо основной триады детей часто сопровождают другие пороки развития и патологические состояния. Синдром сливового живота протекает как в виде классической триады, так и в виде неполных форм, и в сочетании характерных проявлений с пороками развития других органов и систем, в частности гипоплазии легких и дисплазии почек.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик Б. от 4-й беременности, 2-х преждевременных родов на 35-й неделе гестации. Первые роды своевременные, родился здоровый мальчик. Следующие две беременности закончились самопроизвольным

прерыванием беременности на ранних сроках гестации (4 и 5 недель). При ультразвуковом скрининге на 11-й неделе данной беременности была диагностирована монохориальная диамниотическая двойня. У второго плода отмечались: наличие жидкости в животе, мегацистис, клапан задней уретры, гидронефроз, обструктивная уропатия. Роды закончились появлением двух живых поздних недоношенных мальчиков. Первый ребенок с массой тела 2003 г, длиной тела 44 см, оценен по шкале Апгар на 6/7 баллов. В связи с тяжелым течением врожденной пневмонии получал лечение в ОРИТН. На УЗИ было выявлено неполное удвоение обеих почек и пиелоэктазия слева.

Описываемый ребенок, второй из двойни, родился с пороком развития передней брюшной стенки и мочевыводящих путей, с массой тела – 2330 г, длиной тела – 42 см, с оценкой по шкале Апгар 1/4/5 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21 длина тела ребенка ниже 3-го перцентиля, масса соответствовала 50-му перцентилю. Сразу после рождения требовалось проведение реанимационных мероприятий. Была осуществлена респираторная поддержка в виде высокочастотной ИВЛ по причине тяжелой степени выраженности дыхательных расстройств, врожденной пневмонии. При общем осмотре выделялись следующие фенотипические особенности: уменьшенная в размерах грудная клетка, дряблый запавший живот «*rugue belly*», двухсторонний крипторхизм (рис. 40). В ходе проведения УЗИ и КТ органов мочевыделительной системы были выявлены мегацистис, мегауретер с обеих сторон, кистозная трансформация почек, признаки гипоплазии нарушение кортикомедуллярной дифференцировки левой почки с пиелоэктазией и нарушением гемодинамики, кисты в паренхиме правой почки, также незаращение урахуса (рис. 41). Осложнением врожденной пневмонии стало развитие правостороннего пневмоторакса, потребовавшего проведения дренирования плевральной полости.

Тяжелое состояние ребенка было связано с МВПР, дыхательной недостаточностью на фоне течения врожденной пневмонии, недоношенностью, незрелостью и анемией. По данным НСГ на вторые сутки жизни выявлены эхографические признаки ишемии перивентрикулярных зон и структурная незрелость вещества головного мозга. Правая почка не функционировала, что соответствовало данным инструментальных и лабораторных исследований.

Неоднократно отмечалось ухудшение состояния, появление асцита, гидроторакса. По результатам лабораторных исследований у ребенка были выявлены: анемия, тромбоцитопения, азотемия, гипопротеинемия и повышение концентрации белков острой фазы. Повышение уровней мочевины и креатинина наблюдалось в течение всего периода. Проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия. По результатам молекулярно-генетического и цитогенетического исследования была выявлена мутация в гене филамина А хромосомы X (*FLNA*), кариотип – 46,XY.

Проведенные в динамике исследования и наблюдение невролога позволили поставить диагноз «детский церебральный паралич», что было обусловлено гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы при рождении и патологическими состояниями перинатального периода.

Через 75 дней ребенок выписан из стационара в стабильно тяжелом состоянии под наблюдение специалистов амбулаторного звена. Масса тела при выписке 3610 г (+1280 г), длина тела 51,5 см, у ребенка отмечалось отставание в физическом и психомоторном развитии.

ДИАГНОЗ

Синдром сливового живота, мутация в гене филамина А хромосомы X (*FLNA*).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учитывая характерную триаду при синдроме сливового живота, дифференциальная диагностика часто не требуется. Важно определить псевдосиндром чернослива у лиц женского пола, который требует лечения и диктует необходимость генетического консультирования семьи. Существуют также неполные варианты синдрома сливового живота, не приводящие к развитию хронической болезни почек. Такие варианты синдрома, вероятно, связаны с характером генетической аномалии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром сливового живота представляет собой тяжёлую врождённую аномалию, ассоциированную с выраженными нарушениями качества жизни пациентов и нередко приводящую к летальному исходу в раннем возрасте. Современные достижения в области пренатальной диагностики позволяют выявить синдром сливового живота уже начиная с 12-й недели гестации, что обеспечивает своевременное планирование тактики ведения беременности и раннего постнатального лечения.

Основные терапевтические мероприятия направлены на сохранение функции почек, обеспечение адекватного оттока мочи, профилактику инфекционно-воспалительных осложнений, а также улучшение качества жизни. Несмотря на достижения в лечении, у детей с синдромом сливового живота нередко отмечается задержка физического и психоэмоционального развития, сложности в социальной адаптации и обучении, что сближает данную патологию с другими хроническими заболеваниями детского возраста.

Генетические исследования свидетельствуют о гетерогенности синдрома. Так, у ребёнка Б. была выявлена мутация в гене *FLNA*, расположенном в хромосоме X, что подтверждает роль нарушений цитоскелетных белков в патогенезе синдрома сливового живота. Дополнительным аргументом в пользу наследственной предрасположенности явились урологическая патология у матери (стриктура уретры с перенесённой операцией в возрасте 3 лет) и нефрологические аномалии у брата-близнеца (неполное удвоение обеих почек и пиелозктазия слева). Подобные наблюдения подтверждают данные

о высокой вариабельности клинических проявлений и наследственных факторов при синдроме сливового живота.

У ребёнка Д. были обнаружены делеции хромосомы 17q12, включающие ген *HNF1β*. Подобный тип мутаций встречается при синдроме сливового живота относительно редко, однако ассоциируется с более благоприятным прогнозом и менее выраженными поражениями мочевой системы. В данном клиническом случае на первый план выходили сопутствующие нарушения лимфатической системы в сочетании с гипоплазией и дряблостью передней брюшной стенки при отсутствии тяжёлой урологической патологии.

Таким образом, синдром сливового живота представляет собой клинически и генетически гетерогенное заболевание с широким спектром фенотипических проявлений. Совершенствование методов пренатальной диагностики, хирургической коррекции и нефроурологической поддержки в настоящее время является ключевым условием повышения выживаемости, продолжительности и качества жизни пациентов с данным синдромом.

Фото представлено с разрешения законных представителей



Рисунок 40 – Фенотип ребенка Б. с синдромом сливового живота на 1-е сутки жизни: дряблая передняя брюшная стенка с перерастянутой кожей

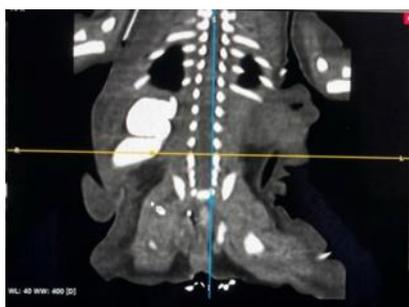


Рисунок 41 – Компьютерная томография органов мочевой системы у ребенка Б. с синдромом сливового живота на 6-е сутки жизни



Рисунок 42 – Фенотип ребенка Д. с синдромом сливового живота: перерастянутая кожа живота

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в нашем учебно-методическом пособии клинические случаи подтверждают необходимость настороженности врачей-неонатологов при оценке фенотипических особенностей новорожденного, усовершенствования качества медицинской помощи, проведения расширенного неонатального скрининга всем новорожденным детям и внедрения в практику хромосомного анализа, определения активности ферментов, полноэкзомного и полногеномного секвенирования, что позволяет в ранние сроки заподозрить нарушения, поставить диагноз и предотвратить прогрессирование заболевания и нарастание необратимых изменений. Направление генетического тестирования, интерпретация показателей проведенных исследований и разработка плана ведения таких пациентов осуществляются врачами-клиницистами в команде с врачами-генетиками.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абасеева Т.Ю., Макулова А.И., Саркисян Е.А., Абретенёва Д.Д., Журавлева И.В., Холоднова Н.В. и др. Спонтанный тромбоз брюшной аорты – редкая причина острого повреждения почек у новорожденного. *Нефрология и диализ.* 2024;26(4):487-497. DOI: 0.28996/2618-9801-2024-4-487-497.
2. Антонян В.В., Шакирова А.А., Вялых А.А., Шумилов П.В., Саркисян Е.А., Морено И.Г. и др. Особенности проявления синдрома делеции 22Q11.2 хромосомы в раннем возрасте. *Вопросы детской диетологии.* 2023; 21(2): 77–89. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-77-89.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Гундобина О.С., Вишнева Е.А., Маргиева Т.В. и соавт. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). *Современные клинические рекомендации. Педиатрическая фармакология.* 2020;17(4):303-317.
4. Внукова Е.В., Саватеева О.И., Васильев И.С., Шумилов П.В., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д. и др. Вариабельность клинических проявлений при окулоаурикуло-вертебральном спектре (синдром Гольденхара). *Вопросы детской диетологии.* 2023; 21(2): 53–62. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-53-62.
5. Врожденные и перинатальные вирусные инфекции: учебно-методическое пособие / П.В. Шумилов, А.И. Крапивкин, Е.А. Саркисян, Л.Д. Ворона, А.А. Фадеева. Москва: ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», 2025. – 109 с.
6. Гематология: национальное руководство под редакцией проф. О.А. Рукавицына – 2019. -1722 с. - ГЭОТАР-Медиа - Глава 50. ISBN 978- 5-9704-5270-7.
7. Голосная Г.С., Белоусова Т.Н., Князева Н.Ю., Трифонова Е.Г., Холичев Д.А., Новиков М.Ю. и др. Врожденный листериоз у ребенка с острой тяжелой асфиксией при рождении. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 50–55. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-45-50-55.
8. Голосная Г.С., Красноруцкая О.Н., Ермоленко Н.А., Ефимова В.Л., Ларионова Т.А., Субботин Д.М. и др. Синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа. Описание клинического случая. *Русский журнал детской неврологии.* 2024;19(2):729. DOI: 10.17650/2073880320241927279.
9. Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С., Дорофеева Е.И., Нароган М.В., Ушакова Л.В. и др. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(5):55-62. DOI: 10.21508/1027406520176255562.
10. Детская кардиология: учебник / под ред. П.В. Шумилова, Н.П. отлуковой. - М.: МЕДпресс-информ, 2018. - 584 с.: ил. ISBN 978-5-00030-584-3.
11. Ефремова О.С., Брегель Л.В., Матюнова А.Е., Руденко Н.Ю., Баракин А.О., Коринец Т.С. Синдром Казабаха–Мерритта без кожных проявлений у младенца // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022. Т. 67, № 1. С. 120–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1- 120-124.
12. Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Дубровская М.И., Лазарева М.А., Грязнова А.А., Миронова В.А. и др. Клинический случай делеции 22-й хромосомы у ребенка с врожденной мембраной гортани, осложнившейся синдромом рвоты. *Вопросы детской диетологии.* 2025; 23(2): 76–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2025-2-76-8.
13. Инфекционные болезни у детей: учебник / под ред. В. Ф. Учайкина, О. В. Шамшевой. - 3-е изд. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 920 с.
14. Кантутис С.С., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Православная О.В., Левченко Л.А. и др. Синдром Апера: современные аспекты диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2024;69(2):107-116. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-107-116.

15. Клинические рекомендации «Кандидоз новорожденных». Российское общество неонатологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины – 2022 г.
16. Клинические рекомендации «Геморрагическая болезнь плода и новорожденного». Российское общество неонатологов, Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет – 2025 г.
17. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» совместно с Общероссийской общественной организацией «Союз педиатров России» – «Врожденный буллезный эпидермолиз», 2020 г.
18. Клинические рекомендации по ведению и терапии детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников (Адреногенитальный синдром) 2021 г.
19. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением обмена натрия. РАСПМ: проект. Д.О. Иванов, Т.К. Мавропуло. 2016 г.
20. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», проект 2023 г.
21. Клинические рекомендации «Наследственная тирозинемия I типа». Год утверждения: 2021. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков.
22. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Михайлова А.Д., Крапивкин А.И., Заваденко Н.Н. Редкий генетический синдром Схюрс-Хоймакерса (синдром PACS1). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2024; 16 (2): 120–129. DOI: 0.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.183.
23. Козлов Ю.А., Распутин А.А., Барадиева П.Ж., Очиров Ч.Б., Распутина Н.В., Ус Г.П. и др. ВРОЖДЕННЫЕ НЕПАРАЗИТАРНЫЕ КИСТЫ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8. – №3. – С. 112-118. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-112-118.
24. Комарова А.А., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Ворона Л.Д., Черкасова С.В., Бурлакова И.М. и др. Особенности поздней геморрагической болезни новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2025;70(2/2):90-100. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-2 (p.2) -90-100.
25. Комарова А.А., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Поляк Е.А., Вершинникова В.А., Балтаева К.Р. и др. Тяжелые формы наследственного сфероцитоза у детей с врожденной активной цитомегаловирусной инфекцией. Детские инфекции. 2024; 23(1):55-61. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-1-55-61.
26. Косинова Е.И., Зубцова Т.И., Полшведкина О.Б., Колесникова Ю.Г. Синдром Вольфа–Хиршхорна: этиология, патогенез, клиника, особенности симптоматической терапии и анестезиологического пособия, пренатальная диагностика (обзор литературы). Медицинская генетика 2023; 22(1): 3-11. DOI: 10.25557/2073-7998.2023.01.3-11.
27. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Пограничный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(6):17–38. DOI: 10.25208/vdv1391.
28. Кулаков А. А. Челюстно-лицевая хирургия / под ред. Кулакова А. А. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 692 с. (Серия "Национальные руководства") – ISBN 978-5-9704-4853-3.
29. Кучеров Ю.И., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Самороковская М.В., Макулова А.И., Кузнецова К.А. и др. Вариабельность течения синдрома сливового живота

- (Prune belly syndrome) в практике врача-неонатолога и детского хирурга. Вопросы детской диетологии. 2023; 21(6): 66–77. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-6-66-77.
30. Левченко Л.А., Шумилов П.В., Саркисян Е.А., Шишкина В.В., Чуйко Я.М., Марков С.Е. Клинический случай синдрома Казабаха–Мерритт в практике неонатолога // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 4. С. 26–35. DOI: DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-4-26-35.
 31. Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола / П. В. Свирин, С. А. Румянцев, Л. Е. Ларина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 1(1). – С. 76-85. – EDN RYGOKN.
 32. Миронова В.А., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Шабельникова Е.И., Хохлова А.П., Шаталов В.Г. и др. Клинический случай ранней диагностики синдрома Бараката, обусловленного новой мутацией в гене GATA3. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2025; 70(3): 80–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2025–70–3–80–86.
 33. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С., Куратова А.А., Поленова В.С. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):316-328. DOI: 10.15690/vsp.v23i5.2808.
 34. Мущерова Д.М., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Комарова А.А., Зизюкина К.С., Миронова В.А. и др. Неонатальный диссеминированный листериоз у недоношенного ребенка. Детские инфекции. 2025; 24(2): 65-72. DOI: 10.22627/2072-8107-2025-24-2-65-72.
 35. Мущерова Д.М., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Хохлова А.П., Левченко Л.А. и др. Синдром Беквита–Видеманна в практике неонатолога и детского хирурга. Вопросы детской диетологии. 2024; 22(6): 64–71. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-6-64-71.
 36. Мущерова Д.М., Севергина У.С., Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Черкасова С.В., Шабельникова Е.И. и др. Синдром Нунан в сочетании с ювенильной ксантогранулемой у новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2025;70(1):64-69. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-1-64-69.
 37. Нагорнов И.О., Байдакова Г.В., Зинченко Р.А., Сайдаева Д.Х., Галушкин А.С., Нагорнова Т.С. и др. Особенности спектра мутаций при болезни Краббе в Российской Федерации. Медицинская генетика. 2021;20(5):41-47. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.41-47.
 38. Нафеев А.А., Модникова В.И., Попов В.В., Горбикова Н.П., Сайфутдинова Ф.А., Фахрутдинова О.А. и др. К вопросу диагностики внутриутробного листериоза. Детские инфекции. 2022;21(1):66-69. DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-66-69.
 39. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Т. 2. – 768 с.: ил. – (Серия «Национальные руководства»). – DOI: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768. ISBN 978-5-9704-7829-5.
 40. Нестерова Э.А., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. Роль генетически детерминированной патологии гемостаза плода в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2017; 9: 58-62. DOI:10.18565/aig.2017.9.58-62.
 41. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

42. Орлова С.В., Стома И.О., Шмелева Н.П., Сивец Н.В. Современное состояние проблемы герпесвирусных инфекций 6-го и 7-го типов с разными клиническими формами, возможности лечения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 78-86. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-78-86.
43. Полякова С.И. Савостьянов К.В., Пушков А.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа: что нужно знать педиатрам // Журнал Практика педиатра. 2014 – Февраль. – С. 4-16.
44. Православная О.В., Кантутис С.С., Шакирова А.А., Демьянова Т.Г., Саркисян Е.А., Чугунова О.Л. и др. Современные особенности ведения детей с синдромом Прадера–Вилли. Вопросы детской диетологии. 2023; 21(4): 59–64. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-4-59-64.
45. Православная О.В., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Кантутис С.С., Ишутина Ю.Л. и др. Синдром Пфайффера: современный взгляд на особенности течения у новорожденных детей (обзор литературы). Педиатрия Восточная Европа. 2023;11(4):495-505. DOI: 10.34883/PI.2023.11.4.006.
46. Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 N 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».
47. Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Глоба О.В., Алексеева А.Ю. и др. Молекулярная диагностика болезни Краббе у российских детей. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2020;1(1):21-28. DOI: 10.46563/2686-8997-2020-1-01-21-28.
48. Райкович М.С., Денишаева Э.Р., Орлов Д.В., Сайфуллин М.А., Зверева Н.Н., Ревазян Н.Р. и др. Ветряная оспа у беременных в Москве в 2009–2019 гг. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 74-82. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-74-82.
49. Рашкова Е. М., Шакирова А. А., Саркисян Е. А., Левченко Л. А., Черкасова С. В., Шабельникова Е. И. Геморрагическая болезнь новорожденных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. Лечащий Врач. 2023; 9 (26): 57-63. DOI:10.51793/OS.2023.26.9.007.
50. Думова С.В., Чугунова О.Л., Семенова Н.А., Комлева Н.А., Миронюк О.В., Шагиазданова А.А. и соавт. Дифференциальный диагноз при синдроме вялого ребенка. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (1): 171–178. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-171-178.
51. Саватеева О.И., Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Шабельникова Е.И., Ворона Л.Д., Шатохина О.В., и др. Течение неонатального периода у новорожденного с множественными пороками развития и диагностированным синдромом Гольденхара: клиническое наблюдение. Педиатрия Восточная Европа. 2025;13(1):130–137. DOI: 10.34883/PI.2025.13.1.012.
52. Самсыгина Г. А. Неонатальный сепсис: руководство / Г. А. Самсыгина. — 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 192 с.
53. Саркисян Е. А., Левченко Л. А., Фёдорова Т. В. Поздняя геморрагическая болезнь у новорожденного. Описание клинического наблюдения // Quantum Satis. 2020; 1–4 (3): 37–40.
54. Саркисян Е. А., Хохлова А. П., Зяблова И. Ю., Шабельникова Е. И., Ворона Л. Д., Смольяникова А. Б. и др. Ассоциация VACTERL в практике врача-неонатолога. Лечащий Врач. 2024; 1 (27): 8-15. DOI: 10.51793/OS.2024.27.1.001.
55. Саркисян Е.А., Абасеева Т.Ю., Макулова А.И., Шумилов П.В., Комарова А.А., Хижак Я.Р. и др. Вариабельность клинических проявлений и прогнозов синдрома Жубер в практике неонатолога и нефролога. Педиатрия. Восточная Европа. 2023; том 11, № 4: 555-568. DOI: 10.34883/PI.2023.11.4.012.

56. Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Кантутис С.С., Шумилов П.В., Левченко Л.А., Шатохина О.В. и др. Особенности клинической картины и диагностики синдрома Аперта у новорожденных детей: клиническое наблюдение. Педиатрия Восточная Европа. 2024;12(3):463–475. DOI: 10.34883/PI.2024.12.3.009.
57. Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Дерюгина П.Р., Слока В.Я., Левченко Л.А. и др. Синдром Пфайффера 2-го типа в практике врача-неонатолога и педиатра: клиническое наблюдение. Педиатрия Восточная Европа. 2024;12(4):632–644. DOI: 10.34883/PI.2024.12.4.011.
58. Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Дерюгина П.Р., Слока В.Я., Левченко Л.А. и др. Синдром Пфайффера 2-го типа в практике врача-неонатолога и педиатра: клиническое наблюдение. Педиатрия Восточная Европа. 2024;12(4):632–644. DOI: 10.34883/PI.2024.12.4.011.
59. Саркисян Е.А., Сухарева С.А., Хохлова А.П., Макарова Л.М., Холоднова Н.В., Зубакова С.В. и др. Клиническое наблюдение новорожденного с митохондриальной гепатопатией вследствие мутации в гене MPV17. Вопросы детской диетологии. 2025; 23(2): 63–75.
60. Селянина А.П., Козодаева В.И., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Комарова А.А., Нифатова Е.С. и др. Ранняя диагностика и тактика ведения пациентов с нарушением формирования пола. Детские инфекции. 2025; 24(1):43-50. DOI: 10.22627/2072-8107-2025-24-1-43-50.
61. Соколова М.А., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Ишутина Ю.Л. и др. Особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей при синдроме Крузона. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Том 69, № 1 (2024). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-78-85.
62. Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Игнатова Е.Н., Мисько О.Н., Старкова О.Г. и др. Наследуемый хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 у больных заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):40–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-1-40-50.
63. Тюкавкина С.Ю., Котиева И.М., Додохова М.А., Гречина Д.А., Бабиев С.А., Харсеева Г.Г. Патогенез и клинические формы листериоза человека. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(1):99-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-99-111.
64. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей: учебник / В. Ф. Учайкин. – 11-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 688 с.
65. Хачатрян Л.А., Клецкая И.С., Ремизов А.Н., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Капошиформная гемангиоэндотелиома/синдром Казабаха–Мерритт: клиникалабораторная характеристика. Анализ клинических случаев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021. Т. 20, № 3. С. 74–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-74-91.
66. Хижак Я.Р., Комарова А.А., Шумилов П.В., Саркисян Е.А., Демьянова Т.Г., Хандамирова О.О. Современные подходы к диагностике и ведению больных с синдромом Жубер. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(6): 41–50. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-41-Хижак Я.Р., Саркисян Е.А., Комарова А.А., Миронова В.А., Журавлева И.В., Саркисян М.А., Шумилов П.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы. Детские инфекции. 2024; 23(2):31-38. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-2-31-3.
67. Хохлова А.П., Мущерова Д.М., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Черкасова С.В. и др. Современные подходы к диагностике и ведению новорожденных детей с синдромом Беквита–Видеманна. Вопросы детской диетологии. 2024; 22(6): 54–63. DOI: 10.20953/1727-5784-2024-6-54-63.

68. Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Курина Т.С., Мелкумян Е.Э., Ванян Л.А. и др. Клинический случай лейкемоидной реакции у новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии. *Детские инфекции*. 2025; 24(1):56-62. DOI: 10.22627/2072-8107-2025-24-1-56-62.
69. Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Шабельникова Е.И., Шаталов В.Г., Макарова Л.М. и др. Клинический случай синдрома Таунса–Брокса в практике врача-неонатолога. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):310–318. DOI: 10.34883/PI.2025.13.2.014.
70. Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Самороковская М.В., Макулова А.И., Кучеров Ю.И. Современные подходы к диагностике и ведению больных с синдромом сливового живота (Prune belly syndrome). *Вопросы детской диетологии*. 2023; 21(6): 58–65. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-6-58-65.
71. Царева Ю.А., Зрячкин Н.И., Кузнецова М.А., Рядченко А.В. Лейкодистрофия Краббе (обзор литературы с описанием клинического случая). *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(2): 114-120. DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-2-114-120.
72. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Баракина Е.В. Врожденные краснуха и корь в периоде глобальной ликвидации // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 172–179. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-172-179.
73. Чехляева Т.С., Шульга С.В., Ерохов Д.В., Тихонова Н.Т., Зверев В.В. Генетическое разнообразие вируса краснухи на современном этапе реализации программы элиминации краснухи и предупреждения врожденной краснухи // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2019. – Т. 96, № 5. – С. 3–9. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41564320> – DOI: 10.36233/0372-9311-2019-5-3-9.
74. Шилова Н.В., Минженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Тарлычева А.А., Юрченко Д.А., Табаков В.Ю. и др. Динамический тканеспецифический мозаицизм кольцевой хромосомы 13 // *Медицинская генетика*.] 2022; 21(11): 56-58. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.11.56-58.
75. *Эндокринология. Национальное руководство под ред. И. Дедова, Г.А. Мельниченко*, 2024. ISBN 978-5-9704-3682.
76. Adler Y., Charron P. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921–2964.
77. Ahmed S., Saikia R., Majumdar S., Banerjee Barua P., Priyadarshinee J., & Paul S. P. (2021). Vitamin K deficiency-related late-onset haemorrhagic disease of a newborn with acute subdural haemorrhage: long-term outcome. *Sudanese journal of paediatrics*, 21(2), 195–199. DOI: 10.24911/SJP.106-1604579538.
78. Al Nuaimi M., Williams S. Successful Systemic Thrombolysis in a Neonatal Occlusive Abdominal Aortic Thrombus Secondary to Hypernatremic Dehydration: A Case Report and Literature Review. // *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020; 42(7); 589-592. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001794.
79. Al-Zuhairy S. H. (2021). Late vitamin K deficiency bleeding in infants: five-year prospective study. *Jornal de pediatria*, 97(5), 514–519. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.09.003.
80. Alam M. K., Alfawzan A. A., Srivastava K. C., Shrivastava D., Ganji K. K., & Manay, S. M. (2022). Craniofacial morphology in Apert syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), 5708. DOI:10.1038/s41598-022-09764-y.

81. Aldosari H.A., Alghamdi A.F. Beckwith-Wiedemann Syndrome With Severe Relapsing Hypoglycemia After the Neonatal Period: A Case Report and a Literature Review. *Cureus*. 2024 Apr 4;16(4):e57588. DOI: 10.7759/cureus.57588.
82. Alghobaishi A., Mousa A.H., Almonaye H.S., Maghrebi T.K., Baothman A., Al Shareef F. A rare case of Kasabach-Merritt syndrome presenting with an infantile hemangioma: a case report // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2022. Vol. 76. Article ID 103557. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103557.
83. Ali M.M., Gilliam A.E., Ruben B.S., Tidyman W.E., Rauen K.A. Juvenile xanthogranuloma in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021 Oct;185(10):3048-3052. DOI: 10.1002/ajmg.a.62353.
84. Ali Z., Qasim S.M., Faisal F., Jameel G. Primary Kaposiform hemangioendothelioma of the humerus: a case report // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N 1. Article ID e21262. DOI: 10.7759/cureus.21262.
85. Alkhalwaldeh I. M., Jaradat, J. H., Al-Jafari, M., Nashwan, A. J., & Alrahamneh, S. I. (2023). Prune Belly Syndrome in a Female Newborn following In Vitro Fertilization-Induced Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *Case reports in urology*, 2023, 5521590. DOI:10.1155/2023/5521590.
86. Amiji I., Kalezi Z. E., Abdulshakoor A., Tarimo J. F., Leiya R., Zuechner A. et al (2020). Pfeiffer Syndrome type 2; A case report of cranio-orbitofaciostenosis with bilateral choanal atresia at Muhimbili National Hospital, Tanzania. *Clinical case reports*, 8(9), 1613–1617. DOI:10.1002/ccr3.2959.
87. Amonkar P.S., Gavhane J.B., Kharche S.N., Kadam S.S., Bhusare D.B. Aortic thrombosis in a neonate with COVID-19-related fetal inflammatory response syndrome requiring amputation of the leg: a case report // *Paediatr Int Child Health*. 2021; 41(3); 211-216. DOI: 10.1080/20469047.2021.1968596
88. Andrade G.B.H., Marin B.S., Medeiros D.N.M., Yamanari M.G.I., Troster E.J. Vomiting in newborns as a result of a duodenal membrane: two case reports. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020 Nov 27;18:eRC4641. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020RC4641.
89. Avery's diseases of the newborn, eleventh edition ISBN: 978-0-323-82823-9 Copyright © 2023- 2024 by Elsevier.
90. Azoury S.C., Reddy S., Shukla V., Deng C.X. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 2;13(12):479-1488. DOI: 10.7150/ijbs.22373.
91. Bachmann-Gagescu R., Dempsey J.C., Bulgheroni S. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(1):229–249. DOI: 10.1002/ajmg.a.61399.
92. Baltogianni M., Giapros V., Dermitzaki N. Recent Challenges in Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis in Neonates. *Children (Basel)*. 2024 Sep 30;11(10):1207. DOI: 10.3390/children11101207.
93. Barakat A.J., Raygada M., Rennert O.M. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet A*. 2018 Jun;176(6):1341-1348. DOI: 10.1002/ajmg.a.38693.
94. Belizaire R., Koochaki S.H.J., Udeshi N.D., Vedder A., Sun L., Svinkina T. et al. CBL mutations drive PI3K/AKT signaling via increased interaction with LYN and PIK3R1. *Blood*. 2021 Apr 22;137(16):2209-2220. DOI: 10.1182/blood.2020006528.
95. Berkešová B.A., Borbély Z. Barakatov syndróm [Barakat syndrome]. *Vnitr Lek*. 2023 Summer;69(E-3):16-19. Czech. DOI: 10.36290/vnl.2023.036.
96. Bernal A., Zafra M.A., Simón M.J., Mahía J. Sodium Homeostasis, a Balance Necessary for Life. *Nutrients*. 2023 Jan 12; 15(2):395. DOI: 10.3390/nu15020395.
97. Betances E.M., Mendez M.D., M. Das J. Craniosynostosis. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31335086.

98. Bhavsar S.M., Mangat C. Congenital Varicella Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 33760553.
99. Bindi Veronica & Eiroa, Hernán & Crespo, Carolina & Martinez, María & Bay, Luisa. (2021). Clinical, Biochemical and Molecular Characterization of a Cohort of Glycogen Storage Disease Type I Patients in a High Complexity Hospital in Argentina. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 9. DOI:10.1590/2326-4594-jiems-2020-0028.
100. Biswas B., Sharma A.K., Seema K., Kumar A., Boipai M., Kumar M. Emerging threat of candida resistance among neonates at a teaching Institute of Jharkhand. *J Family Med Prim Care*. 2023. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_2104_22.
101. Blazer M., Reinhold A., Alsever R., Hightower A. Primary meningococcal pericarditis: a disease of adults associated with serogroup C *Neisseria meningitidis* [Primary meningococcal pericarditis: a disease of adults associated with *Neisseria meningitidis* serogroup C] // *Clin Infect Dis*. – 1984. – Vol. 6, No. 5. – p. 625–632.
102. Blesinger H, Kaulfuß S, Aung T, Schwoch S, Prantl L, Rößler J, et al. PIK3CA mutations are specifically localized to lymphatic endothelial cells of lymphatic malformations. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200343. DOI:10.1371/journal.pone.0200343.
103. Bohîlțea R.E., Mihai B.M., Szini E., Șucaliuc I.A., Badiu C. Diagnosis and Management of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Dec 23;59(1):36. DOI: 10.3390/medicina59010036.
104. Boskabadi H., Zakerihamidi M., Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Jan; 35(1):66—74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
105. Boswell M.T., Rowland-Jones S.L. Delayed Disease Progression in HIV-2: The Importance of TRIM5 α and the Retroviral Capsid. *Clin. Exp. Immunol*. 2019;196:305–317. DOI: 10.1111/cei.13280
106. Bradbury A.M., Bongarzone E.R., Sands M.S. Krabbe disease: New hope for an old disease. *Neurosci Lett*. 2021 May 1;752:135841. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135841.
107. Brassier A., Valayannopoulos V., Bahi-Buisson N., Wiame E., Hubert L., Boddaert N. et al. Two new cases of serine deficiency disorders treated with l-serine. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Jan;20(1):53-60. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.10.007.
108. Brown P.A. Neonatal Leukemia. *Clin Perinatol*. 2021 Mar;48(1):15-33. DOI:10.1016/j.clp.2020.11.002.
109. Bruckner-Tuderman L. Skin Fragility: Perspectives on Evidence-based Therapies. *Acta Derm Venereol*. 2020 Feb 12;100(5):adv00053. DOI: 10.2340/00015555-3398.
110. Butler M. G. (2023). Prader-Willi Syndrome and Chromosome 15q11.2 BP1-BP2 Region: A Review. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4271. DOI:10.3390/ijms24054271.
111. Bátaï B., Krizsán S., Gángó A., Hegyi L., Csóka M., Erdélyi D.J. et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia presentation after preceding juvenile xanthogranuloma harbouring an identical somatic PTPN11 mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28368. DOI: 10.1002/pbc.28368.
112. Gleason C.A. *Avery's Diseases of the Newborn* / Drs. Christine A. Gleason, Sandra E. Juul et al. — 11th ed. — by Elsevier, 2023-2024
113. Camacho-Ordonez N., Ballestar E., Timmers H.T.M., Grimbacher B. What can clinical immunology learn from inborn errors of epigenetic regulators? *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May;147(5):1602-1618. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.035.

114. Cardenas M.C., Farnan S., Hamel B.L. et al. Prevention of the Vertical Transmission of HIV; A Recap of the Journey so Far. *Viruses*. 2023 Mar 26;15(4):849. DOI: 10.3390/v15040849.
115. Carter E.P., Fearon A.E., Grose R.P. Careless talk costs lives: fibroblast growth factor receptor signalling and the consequences of pathway malfunction. *Trends Cell Biol*. 2015 Apr;25(4):221-33. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.003.
116. Celik K., Ozbek A., Olukman O., Isleten F., Calkavur S. Hypertremic Dehydration Risk Factors in Newborns: Prospective Case-Controlled Study // *Klin Padiatr.*; 2021; 233(4); 194-199. DOI: 10.1055/a-1443-6017.
117. Cerchione C., Romano A., Daver N., DiNardo C., Jabbour E.J., Konopleva M., et al. IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2021 Mar 29;11:639387. DOI: 10.3389/fonc.2021.639387.
118. Chen C.P., Chen C.Y., Chern S.R., Chen S.W., Wu F.T., Chen W.L. et al. Prenatal diagnosis of recurrent mosaic ring chromosome 13 of maternal origin. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;60(4):771-774. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.05.033.
119. Chen C.P., Chen C.Y., Chern S.R., Wu P.S., Chen S.W., Lee C.C. et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for r(13), monosomy 13 and idic r(13) by amniocentesis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;59(1):130-134. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.021.
120. Chen C.P., Lai T.H., Chen S.W., Chern S.R., Wu F.T., Wu PS et al. Low-level mosaic trisomy 9 at amniocentesis in a pregnancy associated with a favorable fetal outcome, intrauterine growth restriction, cytogenetic discrepancy between cultured amniocytes and uncultured amniocytes and perinatal progressive decrease of the aneuploid cell line. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023 May;62(3):461-465. DOI: 10.1016/j.tjog.2023.03.009.
121. Chengyue Z., Lianfang Y., Xiaoming P., Yuwei L. & Kaiyu P. (2024) Disease burden comparison and associated risk factors of early- and late-onset neonatal sepsis in China and the USA, 1990–2019 *Global Health Action* 17:1. DOI: 10.1080/14767058.2023.2259049
122. Chi Y., Yao Y., Sun F., Zhang W., Zhang Z., Wang Y. et al. A novel SALL1 C757T mutation in a Chinese family causes a rare disease --Townes-Brocks syndrome. *Ital J Pediatr*. 2024 Jun 24;50(1):121. DOI: 10.1186/s13052-024-01691-0.
123. Chin L.H.Q., Fung K.K.F., Chan J.P.K., Kan A.N.C., Yuen M.K. Kaposiform haemangioendothelioma of the spine associated with fixed hyperlordotic deformity and Kasabach-Merritt Syndrome: a case report and literature review // *Skeletal Radiol*. 2023. Vol. 52, N 4. P. 783–790. DOI: 10.1007/s00256-022-04152-z.
124. Cirillo A., Lioncino M., Maratea A., Passariello A., Fusco A., Fratta F. et al. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Fail Clin*. 2022 Jan;18(1):155-164. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.07.009
125. Clinical recommendations of the National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV infection "HIV infection in children", 2024.
126. Cohen O.G., Florez-Pollack S., Finn L.S., Larijani M., Jen M., Treat J. et al. Multifocal Kaposiform hemangioendothelioma in a newborn with confirmatory histopathology // *Pediatrics*. 2022. Vol. 150, N 5. Article ID e2022056293. DOI: 10.1542/peds.2022-056293.
127. Cohn A., Ohri A. Diabetes mellitus in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):319. Published 2017 Nov 12. DOI:10.1186/s13256-017-1462-5.
128. Conrady C.D., Patel B.C. Crouzon Syndrome. [Updated 2023 Aug 7]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
129. Cook A., Ferreras-Antolin L., Adhisivam B., Ballot D., Berkley J.A., Bernaschi P. et al. Neonatal invasive candidiasis in low- and middle-income countries:

- Data from the NeoOBS study. *Med Mycol.* 2023 Mar 2;61(3):myad010. DOI: 10.1093/mmy/myad010.
130. Cuinat S., Quélin C., Pasquier L., Loget P., Aussel D., Odent S. et al. PHGDH-related microcephalic dwarfism in two fetuses: Expanding the phenotypical spectrum of L-serine biosynthesis defect. *Eur J Med Genet.* 2023 Nov;66(11):104852. DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104852. Epub 2023 Sep 25.
 131. De Rose et al., D. U. Diagnosis and Management of Neonatal Bacterial Sepsis: Current Challenges and Future Perspectives / D. U. De Rose [et al.] // *Tropical Medicine and Infectious Disease.* — 2024. — Vol. 9, № 9. — P. 199. — DOI: 10.3390/tropicalmed9090199.
 132. DelCastillo-Hegyí C., Achilles J., Segrave-Daly B.J., Hafken L. Fatal Hypertremic Dehydration in a Term Exclusively Breastfed Newborn. *Children (Basel).* 2022 Sep 13;9(9):1379. DOI: 10.3390/children9091379.
 133. DiGeorge A.M. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. In: Bergma D, Good RA, editors. *Immunologic deficiency diseases in man.* New York: The National Foundation. 1968. p. 116-121.
 134. Doucette S., Tierney A., Roggensack A., Yusuf K. Neonatal Thyrotoxicosis with Tricuspid Valve Regurgitation and Hydrops in a Preterm Infant Born to a Mother with Graves' Disease. *AJP Rep.* 2018 Apr;8(2):e85-e88. DOI: 10.1055/s-0038-1645879.
 135. Du C.X., Lu C.G., Li W., Tang W.B. Congenital hepatic cyst: Eleven case reports. *World J Clin Cases.* 2022 Sep 6;10(25):9112-9120. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i25.9112.
 136. Durrani N.U.R., Imam A.A., Soni N. Hypertremia in Newborns: A Practical Approach to Management. *BiomedHub.* 2022 May 19;7(2):55-69. DOI:10.1159/000524637
 137. Dutta A.K. Schuurs-Hoeijmakers syndrome in a patient from India. *Am J Med Genet A.* 2019 Apr;179(4):522–524. DOI: 10.1002/ajmg.a.61058.
 138. El-Hattab A.W., Wang J., Dai H. et al. MPV17-Related Mitochondrial DNA Maintenance Defect. 2012 May 17 [Updated 2018 May 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
 139. Ellingwood S.S., Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol.* 2018;238(3):R131-R141. DOI:10.1530/JOE-18-0120.
 140. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011.
 141. Erhardt É., & Molnár D. (2022). Prader-Willi Syndrome: Possibilities of Weight Gain Prevention and Treatment. *Nutrients*, 14(9), 1950. DOI:10.3390/nu14091950.
 142. Ewing A.C., Ellington S.R., Wiener J.B. et al.; BAN Study Team. Predictors of Perinatal HIV Transmission Among Women Without Prior Antiretroviral Therapy in a Resource-Limited Setting: The Breastfeeding, Antiretrovirals and Nutrition Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 May;38(5):508-512. DOI: 10.1097/INF.0000000000002220.
 143. Fan M.R., Wang G.J., Yu X.Y. [Clinical and genetic features of ring chromosome 13 syndrome: an analysis of one case]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018 Jun;20(6):485-489. Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.011.
 144. Feinstein Y., Falup-Pecurariu O., Mitrică M., Berezin E.N., Sini R., Krimko H. et al. Acute pericarditis caused by *Streptococcus pneumoniae* in young infants and children: three case reports and a literature review. *Int J Infect Dis.* 2010 Feb;14(2): e175-8.

145. Ferreras-Antolin L., Chowdhary A., Warris A. Neonatal Invasive Candidiasis: Current Concepts. *Indian J Pediatr.* 2025 Jul;92(7):765-773. DOI: 10.1007/s12098-025-05593-9.
146. Fogelström A., Caldeman C., Wester T., Löf Granström A., Mesas Burgos C. Prevalence of Beckwith Wiedemann Syndrome and Risk of Embryonal Tumors in Children Born with Omphalocele. *J Pediatr Surg.* 2023 Nov;58(11):2114-2118. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2023.05.021.
147. Fotopoulou E.T., Jenkins C., Painset A., Amar C. *Listeria monocytogenes*: the silent assassin. *J Med Microbiol.* 2024 Mar;73(3):001800. DOI: 10.1099/jmm.0.001800.
148. Freynd G.G., Zhivaeva E. V. Morphogenetic variants of nonparasitic liver cysts. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;156(8): 94–98. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-94-98.
149. Fu Y., Yu H., Zhang J., Zhou N. Goldenhar syndrome with limbal neofornation, microtia and skeletal deformities: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol.* 2024 Feb 22;24(1):81. DOI:10.1186/s12886-024-03317-9.
150. Fujii T., Tanaka A., Katami H., Shimono R. Utilizing Contrast-Enhanced Computed Tomography for Accurate Localization of an Omental Lymphangioma: A Case Report. *Cureus.* 2025. DOI:10.7759/cureus.77532.
151. Fukami M., Muroya K., Miyake T., Iso M., Kato F., Yokoi H. et al. GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J.* 2011;58(2):117-21. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-234.
152. Funato N. Craniofacial Phenotypes and Genetics of DiGeorge Syndrome. *J Dev Biol.* 2022 May 13;10(2):18. DOI: 10.3390/jdb10020018.
153. Gadziki D., Docker D., Schubach M., Menzel M., Schmorl B., Stellmer F. et al. Expanding the phenotype of a recurrent de novo variant in PACS1 causing intellectual disability. *Clin Genet.* 2015 Sep;88(3):300-2. DOI: 10.1111/cge.12544.
154. Gana S., Serpieri V., Valente E.M. Genotype-phenotype correlates in Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(1):72–88. DOI: 10.1002/ajmg.c.31963.
155. Gavril E. C., Luca A. C., Curpan A. S., Popescu R., Resmerita I., Panzaru M. C. et al. Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review. *Children (Basel).* 2021 Aug 30;8(9):751. DOI: 10.3390/children8090751.
156. Gebrehana A.W., Dereje W.M., Kasawudeg N.G., Alemahu A.G., Chaklu B., Wassie M.T. et al. Superinfected Cystic Omental Lymphangioma: A Rare Cause of Acute Abdomen in Children. *Clin Case Rep.* 2025;13(6):e70529. DOI:10.1002/ccr3.70529.
157. Godler D. E., & Butler M. G. (2021). Special Issue: Genetics of Prader-Willi Syndrome. *Genes*, 12(9), 1429. DOI:10.3390/genes12091429.
158. Goecke C., Grob F. Hijos de madres con enfermedad de Basedow Graves [Newborn of mothers with Graves' disease]. *Rev Chil Pediatr.* 2018 Dec;89(6):753-760. Spanish. DOI: 10.4067/S0370-41062018005001002.
159. Gonçalves C.I., Carriço J.N., Omar O.M., Abdalla E., Lemos M.C. Hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome caused by a GATA3 splice site mutation leading to the activation of a cryptic splice site. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 4;14:1207425. DOI: 10.3389/fendo.2023.1207425.
160. Goyal J., Nayak A. S., & Agarwal A. (2021). Prune Belly Syndrome. *Indian dermatology online journal*, 13(3), 442–443. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_656_20.
161. Graziano C., Olivucci G. SALL1-Related Townes-Brocks Syndrome. 2007 Jan 24 [updated 2024 Aug 8]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A. editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301618.
162. Greco M.R., Lopez M.A., Beltran-Quintero M.L. Tuc Bengur E., Poe M.D., Escolar M.L. Infantile Krabbe disease (0-12 months), progression, and recommended

- endpoints for clinical trials. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Dec;11(12):3064-3080. DOI: 10.1002/acn3.52114.
163. Guida V., Calzari L., Fadda M.T., Picci-Sparascio F., Digilio M.C., Bernardini L. et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis of a Cohort of 41 Patients Affected by Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum (OAVS). *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 26;22(3):1190. DOI: 10.3390/ijms22031190.
164. Gyawali S., Gyawali B., Ghimire B., Shrestha B., Khanal P., Dahal G. R. et al. (2024). Prune belly syndrome: A rare case report. *Clinical case reports*, 12(6), e8922. DOI:10.1002/ccr3.8922.
165. Has C., Bauer J. W., Bodemer C., Bolling M. C., Bruckner-Tuderman L., Diem A. et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):614-627. DOI: 10.1111/bjd.18921.
166. Hebron K.E., Hernandez E.R., Yohe M.E. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech.* 2022 Feb 1;15(2):dmm049107. DOI: 10.1242/dmm.049107.
167. Hecht A., Meyer J.A., Behnert A., Wong E., Chehab F., Olshen A. et al. Molecular and phenotypic diversity of CBL-mutated juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 2022 Jan 1;107(1):178-186. doi: 10.3324/haematol.2020.270595.
168. Hoofien A., Yarden-Bilavski H., Ashkenazi S., Chodick G., Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr.* 2018 Jul;177(7):1029-1036. DOI: 10.1007/s00431-018-3155-5.
169. Hu X.N., Li L.L., Shi Q.Y., Hu Z.M., Zhang H.G., Jiang Y.T. et al. Prenatal diagnosis of a fetus with mosaic ring chromosome 13: Case report and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 May;60(3):554-558. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.03.031.
170. Hu Z.Y., Lin S.M., Zhu M.J., Cheung C.K., Liu T., Zhu J. Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome type 2 with increased nuchal translucency. *Clin Case Rep.* 2021 Oct 25;9(10):e05001. DOI: 10.1002/ccr3.5001.
171. Hu Z. Y., Lin S. M., Zhu M. J., Cheung C. K., Liu T. et al. (2021). Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome type 2 with increased nuchal translucency. *Clinical case reports*, 9(10), e05001. DOI:10.1002/ccr3.5001.
172. Hwang J. Predictive factors for perinatal bacterial transmission from colonized mothers to delivered very-low-birth-weight infants: a retrospective cohort study** / J. Hwang, S. Kim, H. Kim, C. Kim, S. H. Kim, M. Yang [et al.] // *Scientific Reports.* – 2024. – Vol. 14. – Art. № 16835. – DOI: 10.1038/s41598-024-67674-7.
173. Imazio M., Cecchi E. et al. *Rev Port Cardiol.* 2019, февраль; 38(2): 97–101. English, Portuguese. DOI: 10.1016/j.repc.2018.05.017.
174. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
175. Institute of Medicine (US) Committee on Perinatal Transmission of HIV; National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Board on Children, Youth, and Families; Stoto M.A., Almario D.A., McCormick M.C., editors. *Reducing the Odds: Preventing Perinatal Transmission of HIV In The United States.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 4, Natural History, Detection, and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women and Newborns. ISBN 0-309-06286-1.
176. Iribarren I., Hilario E., Álvarez A., Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022 Oct;97(4):280.e1-280.e8. DOI: 10.1016/j.anpede.2022.08.010. Epub 2022 Sep 14.
177. Jain P.V., Maxey J. W., Lawlor M., Parsons L.N. Putting It All Together: Postmortem Diagnosis of a Rare Ichthyosis Syndrome. *Cureus.* 2023 May 9;15(5):e38787. DOI: 10.7759/cureus.38787.

178. Jullien S. (2021). Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC pediatrics*, 21(Suppl 1), 350. DOI:10.1186/s12887-021-02701-4.
179. Kantaputra P. N., Angkurawaranon S., Khwanngern K., Ngamphiw C., Intachai W., Adisornkanj P. et al (2022). Clinical and Genetic Studies of the First Monozygotic Twins with Pfeiffer Syndrome. *Genes*, 13(10), 1850. DOI:10.3390/genes13101850.
180. Katouni K., Nikolaou A., Mariolis T., Protogerou V., Chrysikos D., Theofilopoulou S. et al. Syndromic Craniosynostosis: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023 Dec 13;15(12):e50448. DOI: 10.7759/cureus.50448.
181. Katsuragi S. Y., Hirose E., Arai Y., Otsuki Y., Ohki S., & Kobayashi H. (2021). Autopsy Case of Pfeiffer Syndrome Type 2, a Phenotype of Fibroblast Growth Factor Receptor-Associated Craniosynostosis Syndromes, with Tracheal Cartilage Sleeve and Abnormal Hyperplasia of Bronchial Cartilages. *The American journal of case reports*, 22, e932450. DOI:10.12659/AJCR.932450.
182. Khan Q. A., Farkouh C., Uzair M., & Ghosh B. (2023). Clinical manifestations of Apert syndrome. *Clinical case reports*, 11(2), e6941. DOI:10.1002/ccr3.6941.
183. Khanna D., Bardhan A. Epidermolysis Bullosa. [Updated 2024 Jan 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-
184. Kidszun A., Bruns A., Schreiner D., Tippmann S., Winter J., Pokora et al. (2022). Characteristics of neonatal herpes simplex virus infections in Germany: results of a 2-year prospective nationwide surveillance study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 107(2), 188–192. DOI:10.1136/archdischild-2021-321940.
185. Kimberlin David W. et al. *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Edited by David W. Kimberlin et al., 32nd edition, American Academy of Pediatrics, 2021. ISBN 978-1-61002-521-8.
186. Kishnani P.S., Austin S.L., Abdenur J.E., Arn P., Bali D.S., Boney A. et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1. DOI:10.1038/gim.2014.128.
187. Koopmans M.M., Brouwer M.C., Vázquez-Boland J.A., van de Beek D. Human Listeriosis. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Mar 23;36(1):e0006019. DOI: 10.1128/cmr.00060-19.
188. Kranendijk M., Struys E.A., Salomons G.S., Van der Knaap M.S., Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Jul;35(4):571-87. DOI: 10.1007/s10545-012-9462-5.
189. Kraus V. Jr., Čížmárová B., Birková A. Listeria in Pregnancy-The Forgotten Culprit. *Microorganisms*. 2024 Oct 21;12(10):2102. DOI: 10.3390/microorganisms12102102.
190. Kumari K., Saleh I., Taslim S., Ahmad S., Hussain I., Munir Z. et al. Unraveling the Complexity of Apert Syndrome: Genetics, Clinical Insights, and Future Frontiers. *Cureus*. 2023 Oct 18;15(10):e47281. DOI: 10.7759/cureus.47281.
191. Kunjumon S. P., Mathew A. K., Suma M. S., & Iqbal, M. Z. (2023). Diagnostic Imageology of Goldenhar Syndrome: Report of a Rare Case. *Contemporary clinical dentistry*, 14(4), 313–316. DOI: 10.4103/ccd.ccd_180_23.
192. Kurtoğlu S., Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. *Turk Pediatri Ars*. 2017 Mar 1;52(1):1-9. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2513.
193. Lagojevic C., Heung T., Theriault M., Tomita-Mitchell A., Chakraborty P., Kernohan K. et al. Estimate of the contemporary live-birth prevalence of recurrent 22q11.2 deletions: a cross-sectional analysis from population-based newborn screening. *CMAJ Open*. 2021 Aug 17;9(3): E802-E809. DOI: 10.9778/cmajo.20200.

194. Langer J.C. Intestinal Rotation Abnormalities and Midgut Volvulus. *Surg Clin North Am.* 2017 Feb;97(1):147-159. DOI: 10.1016/j.suc.2016.08.011. 16.
195. Li J.L., Hai-Ying W., Liu J.R., He Q.M., Chen K.S., Yang J. et al. Fetal Lymphangioma: Prenatal diagnosis on ultrasound, treatment, and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:268-273. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.10.018.
196. Lopes R. I., Baker L. A., & Dénes F. T. (2021). Modern management of and update on prune belly syndrome. *Journal of pediatric urology*, 17(4), 548–554. DOI:10.1016/j.jpuro.2021.04.010.
197. Maghazachi A.A. Globoid Cell Leukodystrophy (Krabbe Disease): An Update. *Immunotargets Ther.* 2023 Oct 31;12:105-111. DOI: 10.2147/ITT.S424622.
198. Mahmoud R., Kimonis V., & Butler M. G. (2023). Clinical Trials in Prader-Willi Syndrome: A Review. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2150. DOI:10.3390/ijms24032150.
199. Mar K., Lam J.M. Noonan syndrome-like disorder: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2024 Nov-Dec;41(6):1203-1210. DOI: 10.1111/pde.15696.
200. Mariorakis C., Boutouridou E., Pegios A., Magaliou V., Polydoridou M., Georgakis I. et al. Giant cystic lymphangioma as a rare cause of acute abdomen in infancy: a case report and literature review. *Folia Med (Plovdiv).* 2024;66(5):737-742. DOI:10.3897/folmed.66.e124560.
201. Martinelli S., Stellacci E., Pannone L., D'Agostino D., Consoli F., Lissewski C. et al. Molecular Diversity and Associated Phenotypic Spectrum of Germline CBL Mutations. *Hum Mutat.* 2015 Aug;36(8):787-96. DOI:10.1002/humu.22809.
202. Matthias J., du Bernard S., Schillinger J. A., Hong J., Pearson V., & Peterman T. A. (2021). Estimating Neonatal Herpes Simplex Virus Incidence and Mortality Using Capture-recapture, Florida. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), 506–512. DOI:10.1093/cid/ciaa727.
203. Mattos E.P., Silva A.A., Magalhães J.A., Leite J.C., Leistner-Segal S., Gus-Kessler R. et al. Identification of a premature stop codon mutation in the PHGDH gene in severe Neu-Laxova syndrome-evidence for phenotypic variability. *Am J Med Genet A.* 2015 Jun;167(6):1323-9. DOI: 10.1002/ajmg.a.36930.
204. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
205. Melvin A.J., Mohan K.M., Vora S.B., Selke S., Sullivan E., Wald A. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection: Epidemiology and Outcomes in the Modern Era. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(3):94-101. DOI:10.1093/jpids/piab105.
206. Miller E. et al. Consequences of confirmed maternal rubella... // *The Lancet.* 1982. Vol. 320, no. 8302. P. 781-784. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)92677-0.
207. Miraglia E., Laghi A., Moramarco A., Giustini S. Juvenile xanthogranuloma in neurofibromatosis type 1. Prevalence and possible correlation with lymphoproliferative diseases: experience of a single center and review of the literature. *Clin Ter.* 2022 Jul-Aug;173(4):353-355. DOI: 10.7417/CT.2022.2445.
208. Molla A., Albadrani M. Prevalence and Species Distribution of Neonatal Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases.* 2024 Jul 12;12(7):154. DOI: 10.3390/diseases12070154.
209. Morrow B.E., McDonald-McGinn D.M., Emanuel B.S., Vermeesch J.R., Scambler P.J. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Oct;176(10):2070-2081. DOI: 10.1002/ajmg.a.40504.
210. Muscogiuri G., Barrea L., Faggiano F., Maiorino M. I., Parrillo M., Pugliese G. et al. Obesity in Prader-Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional

- and pharmacological approaches. *Journal of endocrinological investigation*, 44(10), 2057–2070. DOI:10.1007/s40618-021-01574-9.
211. Mussa A., Kalish .JM. Introduction to the Beckwith-Wiedemann Syndrome and Cancer Special Issue. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 11;15(20):4939. DOI: 10.3390/cancers15204939.
 212. Mustaqim K., Mohd Shah M.S., Muhammad Asri N.A. Double Whammy: Duodenal Stenosis and Gastrointestinal Malrotation. *Cureus*. 2023 Mar 14;15(3):e36137. DOI: 10.7759/cureus.36137.
 213. Mylène Tajan, Romain Paccoud, Sophie Branka, Thomas Edouard, Armelle Yart. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev*. 2018 Oct;39(5):676–700. DOI: 10.1210/er.2017-00232.
 214. Naddouri J., Khouah R., Sekkat H., Bakali Y., El Alaoui M.M., Raiss M. et al. Small bowel obstruction in adults, Ladd’s band is an exceptional cause: a case report. *Pan Afr Med J*. 2024 Jan 26;47:34. DOI: 10.11604/pamj.2024.47.34.36435.
 215. Nagasaki K., Asami T., Abe Y., Usuda T., Kikuchi T., Uchiyama M. The occurrence of neonatal acute respiratory disorders in 21-hydroxylase deficiency. *Endocr J*. 2011;58(7):603-6. DOI: 10.1507/endocrj.k11e-036.
 216. Nakamura T., Hatanaka D., Kusakari M. et al. Neonatal Leukemoid Reaction with Fetal Inflammatory Response Syndrome Is Associated with Elevated Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor and Interleukin-6. *Tohoku J Exp Med*. 2018;244(2):145-149. DOI:10.1620/tjem.244.14.
 217. O’Sullivan C., Tsai D.H., Wu I.C., Boselli E., Hughes C., Padmanabhan D. et al. Machine learning applications on neonatal sepsis treatment: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2023 Jun 29; 23(1):441. DOI: 10.1186/s12879-023-08409-3.
 218. Omarova S., Cannon A., Weiss W., Bruccoleri A., Puccio J. Genital Herpes Simplex Virus-An Updated Review. *Adv Pediatr*. 2022;69(1):149-162. DOI: 10.1016/j.yapd.2022.03.010.
 219. Papadopoulos G., Papadopoulou A., Kosma K., Papadimitriou A., Papaevangelou V., Kanaka-Gantenbein C. et al. Molecular and clinical profile of patients referred as Noonan or Noonan-like syndrome in Greece: a cohort of 86 patients. *Eur J Pediatr*. 2022 Oct;181(10):3691-3700. DOI: 10.1007/s00431-022-04574-w.
 220. Paprocka J., Kaminiów K., Yetkin O., Tekturk P., Baykan B., Leiz S. et al. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure*. 2024 Mar;116:14-23. doi: 10.1016/j.seizure.2022.12.001.
 221. Patti G., Scaglione M., Maiorano N.G., Rosti G., Divizia M.T., Camia T. et al. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 28;14:1213098. DOI: 10.3389/fendo.2023.1213098.
 222. Perez-Brandão C., Trigo C., F Pinto F. Pericarditis - Clinical presentation and characteristics of a pediatric population. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Feb;38(2):97-101.English, Portuguese.
 223. Pop A., Struys E.A., Jansen E.E.W., Fernandez M.R., Kanhai W.A., van Dooren S.J.M. et al. D-2-hydroxyglutaric aciduria Type I: Functional analysis of D2HGDH missense variants. *Hum Mutat*. 2019 Jul;40(7):975-982. DOI: 10.1002/humu.23751.
 224. Popescu D.E., Marian D., Zeleniuc M., Samoila C., Belengeanu V. Features of the Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS) from Infant to Young Teenager. *Balkan J Med Genet*. 2023 Jul 31;26(1):75-82. DOI: 10.2478/bjmg-2023-0006.
 225. Puvabanditsin S., Shim M., Suell J., Manzano J., Blackledge K., Bursky-Tammam A. et al (2022). Prune Belly Syndrome Associated with Interstitial 17q12 Microdeletion. *Case reports in urology*, 2022, 7364286. DOI:10.1155/2022/7364286.

226. Rai R., Iwanaga J., Dupont G., Oskouian R.J., Loukas M., Oakes W.J. et al. Pfeiffer type 2 syndrome: review with updates on its genetics and molecular biology. *Childs Nerv Syst.* 2019 Sep;35(9):1451-1455. DOI: 10.1007/s00381-019-04244-7.
227. Raina R., Lomanta F., Singh S. Cystic Diseases of the Kidneys: From Bench to Bedside. *Indian J Nephrol.* 2023;33(2):83–92. DOI: 10.4103/ijn.ijn_318_21.
228. Reardon W., Winter R.M., Rutland P., Pulleyn L.J., Jones B.M., Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet.* 1994 Sep;8(1):98-103.
229. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases: 32-e изд. / American Academy of Pediatrics. – Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2021
230. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. 1180 p. DOI:10.1016/C2019-0-03734-X
231. Ribeiro R.T., Roginski A.C., Marschner R.A., Wajner S.M., Castilho R.F., Amaral A.U. et al. Disruption of mitochondrial bioenergetics, calcium retention capacity and cell viability caused by D-2-hydroxyglutaric acid in the heart. *Biochimie.* 2023 Apr;207:153-164. DOI: 10.1016/j.biochi.2022.11.004.
232. Roux J., Brody G., Metz B., Gao J., Xiao C., Chang R.C. Cutaneous manifestations in D-2-hydroxyglutaric aciduria type 2 and response to enasidenib therapy. *JAAD Case Rep.* 2024 Nov 8;56:11-13. DOI: 10.1016/j.jcdr.2024.10.020.
233. Ruiz-Cabrera J.R., Meléndrez-Vásquez D., Moreno D.M., Prieto-Jure R. Congenital cutaneous candidiasis in a premature neonate: A case report. *Clin Case Rep.* 2022 May 12;10(5):e05773. DOI: 10.1002/ccr3.5773.
234. Saini V., Sharma H., Cherukuri A. M. K., Javvaji C. K., & Bheemavarapu B. (2024). Complex Presentation of Goldenhar Syndrome in a Preterm Neonate: A Case Report. *Cureus*, 16(7), e63624. DOI: 10.7759/cureus.6362.
235. Saint-Laurent C., Mazeyrie L., Yart A., Edouard T. Novel therapeutic perspectives in Noonan syndrome and RASopathies. *Eur J Pediatr.* 2024 Mar;183(3):1011-1019. DOI: 10.1007/s00431-023-05263-y.
236. Salazar-Sanchez C., Llancarí P., Novoa R.H., Ventura W. Severe fetal anaemia caused by congenital cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep.* 2021. DOI:10.1136/bcr-2021-244585.
237. Samanta A., Srivastava A., Mandal K., Sarma M.S., Poddar U. MPV17 mutation related mitochondrial DNA depletion syndrome: A case series in infants. *Indian J Gastroenterol.* 2023 Aug;42(4):569574. DOI: 10.1007/s12664022012810.
238. Samhitha C. S., & Subramanyam C. (2023). Apert syndrome: a rare clinical image. *The Pan African medical journal*, 45, 24. DOI:10.11604/pamj.2023.45.24.38946.
239. Samies N.L., James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Disease: Updates and Continued Challenges. *Clin Perinatol.* 2021;48(2):263-274. DOI:10.1016/j.clp.2021.03.003.
240. Sandoval Quiñonez P.A., Osuna Álvarez Ó., Castro Apodaca F.J., Sisti G. Prenatal and differential diagnosis of fetal thoracolumbar lymphangioma. *BMJ Case Rep.* 2025;18(4):e263811. DOI:10.1136/bcr-2024-263811.
241. Saremi N., Lewis K. A., & Klausner J. D. (2024). Neonatal Herpes Reporting in the United States: Review of Current Policies by State. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 13(5), 297–299. DOI:10.1093/jpids/piae031.
242. Sawh-Martinez R., Steinbacher D.M. Syndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg.* 2019; 46(2):141-155. DOI: 10.1016/j.cps.2018.11.009.
243. Schuurs-Hoeijmakers J.H.M., Landsverk M.L., Foulds N., Kukolich M.K., Gavrilova R.H., Greville-Heygate S. et al. Clinical delineation of the PASC1-related syndrome-report on 19 patients. *Am J Med Genet A.* 2016 Mar;170(3):670-5. DOI:10.1002/ajmg.a.37476.

244. Schuurs-Hoeijmakers J.H.M., Oh E.C., Vissers L.E.L.M., Swinkels M.E.M., Gilissen C., Willemsen M.A. et al. Recurrent De novo mutation in PASC1 cause defective cranial-neural-crest migration and define a recognizable intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012 Dec 7; 91(6), 1122-1127. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.013.
245. Scott D.A., Gofin Y., Berry A.M., Adams A.D. Underlying genetic etiologies of congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 2022 Mar;42(3):373-386. DOI: 10.1002/pd.6099.
246. Sekine A., Hidaka S., Moriyama T. Cystic Kidney Diseases That Require a Differential Diagnosis from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med.* 2022;11(21):6528. DOI: 10.3390/jcm11216528.
247. Serpieri V., D'Abrusco F., Dempsey J.C. SUFU haploinsufficiency causes a recognisable neurodevelopmental phenotype at the mild end of the Joubert syndrome spectrum. *J Med Genet.* 2022;59(9):888–894. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108114.
248. Shahid R., Jin J., Hope K., Tunuguntla H., Amdani S. Pediatric Pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Mar;25(3):157-170.
249. Shahoud F., Rathore M. H., Shah C. C., & Alissa R. (2023). The Many Faces of Neurological Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Cureus*, 15(7), e41580. DOI:10.7759/cureus.41580.
250. Shakir W., Rehman A., Arshad M.S., Fatima N. Burden of cardiovascular dysfunction and outcome among term newborns having birth asphyxia. *Pakistan J. Med. Sci.* 2022; 38(4 Part-II): 883–7. DOI: 10.12669/pjms.38.4.5160.
251. Shehata N. A., Shaik N A, Irfan Thalib H (August 12, 2024) Genetic Implications and Management of Epidermolysis Bullosa in the Saudi Arabian Population. *Cureus* 16(8): e66678. DOI 10.7759/cureus.66678.
252. Shimizu T., Yoshioka M., Kaneya Y., Kanda T., Aoki Y., Kondo R. et al. Management of Simple Hepatic Cyst. *J Nippon Med Sch.* 2022 Mar 11;89(1):2-8. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-115.
253. Shimura M., Kuranobu N., Ogawa-Tominaga M. et al. Clinical and molecular basis of hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome in Japan: evaluation of outcomes after liver transplantation. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jul 24;15(1):169. doi: 10.1186/s13023-020-01441-5.
254. Shukla S., Marafa N.F. Congenital Rubella. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan PMID: 29939656.
255. Simmons C.L., Harper L.K., Patel M.C., Katabathina V.S., Southard R.N., Goncalves L. et al. Biliary Disorders, Anomalies, and Malignancies in Children. *Radiographics.* 2024 Mar;44(3):e230109. DOI: 10.1148/rg.230109.
256. Singh S., Sharma A., Rahman M.M., Kasniya G., Maheshwari A., Boppana S.B. Congenital and Perinatal Varicella Infections. *Newborn (Clarksville).* 2022;1(3):278-286. DOI:10.5005/jp-journals-11002-0040.
257. Solomon B.D. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Aug 16;6:56. DOI: 10.1186/1750-1172-6-56.
258. Solomon Benjamin D. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics.* 2018; 178 (4): 440-446. DOI: 10.1002/ajmg.c.31664.
259. Spinazzola A., Viscomi C., FernandezVizarra E., Carrara F., D'Adamo P., Calvo S. et al. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet.* 2006 May;38(5): 5705. DOI: 10.1038/ng1765.
260. Srinivasaraghavan R., Sharma S., Kratz L., Malik P., Yoganathan S., Danda S. et al. Child with D-2-Hydroxyglutaric Aciduria Type II: A Rare Neurometabolic Disorder. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021 Nov-Dec;24(6):933-934. DOI: 10.4103/aian.AIAN_231_20.

261. Stein Q., Vostrizansky A., Magay Y., Jandeska S., Westemeyer M., Hendricks E. et al. Townes-Brocks Syndrome Revealed by Kidney Gene Panel Testing. *Kidney Int Rep.* 2024 Mar 28;9(6):1810-1816. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.03.030.
262. Su P.H., Chen J.Y., Lee I.C., Ng Y.Y., Hu J.M., Chen S.J. Pfeiffer-like syndrome with holoprosencephaly: a newborn with maternal smoking and alcohol exposure. *Pediatr Neonatol.* 2009 Oct;50(5):234-8. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60069-3.
263. Svetanoff W.J., Srivatsa S., Diefenbach K., Nwomeh B.C.. Diagnosis and management of intestinal rotational abnormalities with or without volvulus in the pediatric population. *Semin Pediatr Surg.* 2022 Feb;31(1):151141. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151141.
264. Szczawińska-Popłonyk A., Schwartzmann E., Chmara Z., Głukowska A., Krysa T., Majchrzycki M. et al. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comprehensive Review of Molecular Genetics in the Context of Multidisciplinary Clinical Approach. *Int J Mol Sci.* 2023 May 5;24(9):8317. DOI: 10.3390/ijms24098317.
265. Tang Y., Kong Y. Hereditary tyrosinemia type I: newborn screening, diagnosis and treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021 Aug 25;50(4):514-523. English. DOI:10.3724/zdxbyxb-2021-0255.
266. Taylor J.A., Bartlett S.P. What's New in Syndromic Craniosynostosis Surgery? *Plast Reconstr Surg.* 2017 Jul;140(1):82e-93e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003524.
267. Tenorio-Castano J., Morte B., Nevado J., Martinez-Glez V., Santos-Simarro F., Garcia-Minaur S. et al. Schuurs–Hoeijmakers Syndrome (PACS1 Neurodevelopmental Disorder): Seven Novel Patients and a Review. *Genes (Basel).* 2021 May 13;12(5):738. DOI: 10.3390/genes12050738.
268. Terry C., Kane D., Eogan M., McCallion N., Doyle E., Drew R.J. Retrospective analysis of leukemoid reactions in extremely preterm infants in a tertiary NICU from 2018-2021. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2225115. DOI:10.1080/14767058.2023.2225115
269. Thay W.Y., Aisha Fadhilah A.A., Faizah M.J., Zainudin Z. Neonatal aortic thrombosis: A life threatening complication of umbilical artery catheterisation. // *Med J Malaysia.* 2020; 75(2); 173-174.
270. Tingaud-Sequeira A., Trimouille A., Sagardoy T., Lacombe D., & Rooryck C. (2022). Oculo-auriculo-vertebral spectrum: new genes and literature review on a complex disease. *Journal of medical genetics*, 59(5), 417–427. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108219.
271. Toplak M., Brunner J., Schmidt J., Macheroux P. Biochemical characterization of human D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase and two disease related variants reveals the molecular cause of D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2019 Nov;1867(11):140255. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.07.008.
272. Tzoraki M., Karampas G., Sarantaki A., Lykeridou A., Kanaka-Gantenbein C., Metallinou D. The Impact of Maternal Graves' Disease on Neonatal Thyroid Function: A Systematic Review. *Cureus.* 2024 Dec 3;16(12):e75041. DOI: 10.7759/cureus.75041.
273. Unolt M., DiCairano L., Schlechtweg K., Barry J., Howell L., Kasperski S. et al. Congenital diaphragmatic hernia in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017 Jan;173(1):135-142. DOI: 10.1002/ajmg.a.37980.
274. Van Batavia J.P., Crowley T.B., Burrows E., Zackai E.H., Sanna-Cherchi S., McDonald-McGinn D.M. Kolon T.F. Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019 Mar;179(3):381-385. DOI: 10.1002/ajmg.a.61020.
275. van der Crabben S.N., de Koning T.J. Serine Deficiency Disorders. 2023 Jun 22. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A.,

- editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 37347880.
276. Van Esch H., Groenen P., Nesbit M.A., Schuffenhauer S., Lichtner P., Vanderlinden G. et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000; 406: 419-422. DOI: 10.1038/35019088.
277. van Hulsteijn L.T., Prins J.R., Scheffer-Rath M.E.A., van Trotsenburg A.S.P., Links T.P., Dullaart R.P.F. Fetal Thyrotoxicosis due to Maternal TSH Receptor Stimulating Antibodies Causes Infant Central Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(2):180-186. DOI: 10.1159/000530725.
278. Vardakostas D., Damaskos C., Garmpis N., Antoniou E.A., Kontzoglou K., Kouraklis G. et al. Minimally invasive management of hepatic cysts: indications and complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Mar;22(5):1387-1396. DOI: 10.26355/eurrev_201803_14484.
279. Verma R. Congenital Anomalies of the Gastrointestinal Tract [Internet]. Congenital Anomalies in Newborn Infants – Clinical and Etiopathological Perspectives. IntechOpen; 2021. Available from: DOI: 10.5772/intechopen.92588.
280. Viner E., Berger J., Bengualid V. Etiologies of Extreme Leukocytosis. *Cureus.* 2023 Apr 24;15(4):e38062. DOI: 10.7759/cureus.38062.
281. Wang Z., Sun Z., Diao Y., Wang Z., Yang X., Jiang B. et al. Identification of two novel SALL1 mutations in chinese families with townes-brocks syndrome and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Aug 29;18(1):250. DOI: 10.1186/s13023-023-02874-4.
282. Wenger D.A., Luzi P., Rafi M.A. Advances in the Diagnosis and Treatment of Krabbe Disease. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Aug 18;7(3):57. DOI: 10.3390/ijns7030057.
283. Wenger T., Miller D., Evans K. FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview. 1998 Oct 20 [updated 2020 Apr 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301628.
284. Witchel S.F. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Oct;30(5):520-534. doi: 10.1016/j.jpag.2017.04.001. Epub 2017 Apr 24.
285. Wu J., Zhang J., Xiao T.L., He T. Townes-Brocks syndrome with adult renal impairment in a Chinese family: A case report. *World J Clin Cases.* 2023 Aug 16;11(23):5567-5572. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i23.5567.
286. Wu X., Gu Y. Signaling Mechanisms Underlying Genetic Pathophysiology of Craniosynostosis. *Int J Biol Sci.* 2019 Jan 1;15(2):298–311. DOI 10.7150/ijbs.29183.
287. Xia X., Zhang L., Zheng H., Peng X., Jiang L., Hu Y. Clinical characteristics and prognosis of pediatric *Listeria monocytogenes* meningitis based on 10-year data from a large children's hospital in China. *Microbiol Spectr.* 2024 Mar 5;12(3):e0324423. DOI: 10.1128/spectrum.03244-23.
288. Xie M.J., Cromie G.A., Owens K., Timour M.S., Tang M., Kutz J.N. et al. Constructing and interpreting a large-scale variant effect map for an ultrarare disease gene: Comprehensive prediction of the functional impact of PSAT1 genotypes. *PLoS Genet.* 2023 Oct 9;19(10):e1010972. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010972.
289. Yan X., Wang J., Yang W., Li .L, Shen T., Geng J. et al. Molecular diagnosis, clinical evaluation and phenotypic spectrum of Townes-Brocks syndrome: insights from a large Chinese hearing loss cohort. *J Med Genet.* 2024 Apr 19;61(5):459-468. DOI: 10.1136/jmg-2023-109579.
290. Yan X., Zheng N., Xiong X., Duan X., Yang J., Bian H. et al. The Roles of Neuropilin 2/VEGF-C Axis in a Series of Recurrent Lymphangioma. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(4):337-342. DOI:10.1055/s-0039-1687869.

291. Yang X., Bai R., Zhang J., Yang Y., Zhang J., Wang B. et al. Analysis of the causes of neonatal death and genetic variations in congenital anomalies: a multi-center study. *Front Pediatr.* 2024 Aug 14;12:1419495. DOI: 10.3389/fped.2024.1419495.
292. Yiu W.H., Mead P.A., Jun H.S., Mansfield B.C., Chou J.Y. Oxidative stress mediates nephropathy in type Ia glycogen storage disease. *Lab Invest.* 2010;90(4):620-629. DOI:10.1038/labinvest.2010.38.
293. Yun G., Baek S.H., Kim S. Evaluation and management of hypernatremia in adults: clinical perspectives. *Korean J InternMed.* 2023 May; 38(3):290— 302. DOI: 10.3904/kjim.2022.346.
294. Zamanian M., Sadjadi H., Tahsili M., Borjian Boroujeni P., Almadani N. Mosaic ring chromosome 13 presented with isolated male infertility: case report. *Int J Fertil Steril.* 2023; 17(3): 215-217. DOI: 10.22074/IJFS.2022.548793.1262.
295. Zenker M., Edouard T., Blair J.C., Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child.* 2022 Dec;107(12):1073-1078. DOI: 10.1136/archdischild-2021-322858.
296. Zenker M., Mohnike K., Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 30; 14:1013874. DOI: 10.3389/fendo.2023.1013874.
297. Zhang W., Chen J. Prenatal diagnosis of VACTERL association in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2022 Apr;42(4):482-483. DOI: 10.1002/pd.6100.
298. Zhao H. Q., Wang X. J., & Qiu, X. (2024). Apert syndrome in a 3-month-old male infant. *Asian journal of surgery*, S1015-9584(24)02859-8. Advance online publication. DOI:10.1016/j.asjsur.2024.11.210.
299. Zhu H., Zheng S., Alganabi M., Peng X., Dong K., Pierro A. et al. Reoperation after Ladd's procedure in the neonatal period. *Pediatr Surg Int.* 2019 Jan;35(1):117-120. DOI: 10.1007/s00383-018-4382-6