

# ПЕДИАТРИЯ ЖӘНЕ БАЛА ХИРУРГИЯСЫ

# ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ

1(91) \* 2018  
СПЕЦВЫПУСК

Научно-практический журнал  
Общественного объединения «Союз педиатров» Казахстана

*Журнал основан Академиком НАН РК К.С. Ормантаевым*

Издается с 1996 года  
Выходит один раз в 3 месяца

Учредитель - Общественное  
объединение «Союз педиатров»  
Казахстана

Журнал поставлен на учет  
Комитетом информации и  
архивов Министерства культуры и  
информации Республики Казахстан.  
Свидетельство N7453-ж, 05.07.2006г.

Издатель – Учреждение  
«Журнал «Педиатрия және бала  
хирургиясы».

Директор – М.Н. Шарипова

Ответственность за рекламные  
материалы несет рекламодатель

*Журнал входит в Перечень  
научных изданий, рекомендуемых  
Комитетом по контролю в сфере  
образования и науки Министерства  
образования и науки Республики  
Казахстан для публикации  
основных результатов научной  
деятельности*

Адрес редакции:  
050023, г.Алматы,  
Проспект Аль-Фараби,146.  
Тел.: 8(727)2991304,  
тел./факс: 8 (727)2696714.  
E-mail: mairash2004@mail.ru

## РЕДАКЦИЯ

Шарипова М.Н. – Главный редактор  
Ормантаев К.С. – Научный консультант

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ахпаров Н.Н.  
Вощенко Т.А.  
Джумабеков Т.А.  
Идрисова Р.С.  
Канатбаева А.Б.  
Лепесова М.М.  
Омарова К.О.  
Турсунов К.Т.  
Хабижанов Б.Х.  
Хусаинова Ш.Н.  
Чувакова Т.К.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алдабергенова С.З. (Костанай)  
Алейникова О.В. (Минск, Беларусь)  
Брежнева И.В. (Алматы)  
Гулиев Н.Д. (Баку, Азербайджан)  
Досимов Ж.Б. (Актобе)  
Кемелбекова Г.Н. (Тараз)  
Кудаяров Д.К. (Бишкек, Кыргызстан)  
Кульниязова Г.М. (Актобе)  
Маймаков А.А. (Шымкент)  
Махмудов О.С. (Ташкент, Узбекистан)  
Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан)  
Полянская О.В. (Петропавловск)  
Потапов А.С. (Москва)  
Рысмухамедова К.Р. (Кызылорда)  
Токпанов А.К. (Караганда)  
Турсунов К.Т. (Алматы)

## **ИНФОРМАЦИЯ**

**Научно-практическая конференция для докторантов, магистрантов и резидентов: «Актуальные вопросы современной педиатрии и детской хирургии»**  
состоится **2 марта 2018 года** в г.Алматы

### **Организаторы:**

Министерство здравоохранения Республики Казахстан  
Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК  
Общественное объединение «Союз Педиатров» Казахстана  
Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова,  
кафедры детских болезней

### **Основные обсуждаемые вопросы на съезде:**

1. Организационные аспекты оказания медицинской помощи детям с различными заболеваниями;
2. Повышение качества, преемственности и результативности медицинской помощи детям на уровне ПМСП;
3. Современные методы диагностики и лечения заболеваний у детей;
4. Представление и редких и интересных клинических случаев из педиатрической практики;
5. Актуальные вопросы детской хирургии (диагностики и лечения хирургических заболеваний);
6. Совершенствование диагностики и лечения редких заболеваний у детей;
7. Реабилитация, психологическая и медико-социальная адаптация детей с различной соматической и хирургической патологией.

## **МАТЕРИАЛЫ**

**Научно-практической конференции для докторантов, магистрантов и резидентов: «Актуальные вопросы современной педиатрии и детской хирургии»**

## **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор**  
Р.З. Боранбаева, д.м.н.

**Члены редколлегии:**  
Г.И. Сарсенбаева, к.м.н.  
М.Н. Шарипова, д.м.н.  
Б.Х. Хабижанов, д.м.н., проф.  
Т.М. Имамбаева, д.м.н., проф.  
С.А. Диканбаева д.м.н., проф.  
Р.С. Майтбасова, д.м.н.



# СОДЕРЖАНИЕ

<b>1. Аблатаева Р.Б., Ашурметов Р.И.</b> Опыт применения двухпетлевой перевязки культи червеобразного отростка при лапароскопической аппендэктомии в хирургии детского возраста (г.Туркестан, Казахстан) .....	7
<b>2. Айтбаева Ф.А., Байзакова Б.А., Боранбаева Р.З., Альмаханова А.А., Қуатова А.Р.</b> Основные подходы к ранней диагностике онкологических заболеваний у детей (г.Алматы, Казахстан).....	10
<b>3. Айтанқызы Г., Нугманова А.М., Еркинбекова М.М., Жакаева А.Е., Жолдасова А., Калданова М.К., Кангельдиева Б.Ж.</b> Роль липидов в генезе кардиоваскулярных нарушений у детей с хронической болезнью почек (г.Алматы, Казахстан).....	17
<b>4. Алимухамедов У.Р., Хитуова Л.К., Бугибай А.А.</b> Смешанное заболевание соединительной ткани у детей в ревматологической практике (г.Алматы, Казахстан) .....	19
<b>5. Альдекеева Ж.Е., Божбанбаева Н.С.</b> Влияние пренатальных и перинатальных факторов риска на возникновение различных форм ДЦП (обзор литературы) (г.Алматы, Казахстан).....	21
<b>6. Акшолоков М.К., Джакова Г.Е., Рамазанов Е.А., Санбаев М.С.</b> Нәрестелердегі өңештің атрезиясының хирургиялық емінің және емінен кейінгі асқынуларының алдын алуды жетілдіру (Павлодар қ., Қазақстан).....	24
<b>7. Аманова А.К., Кенжегулова Р.Б., Абзуллин А.Т.</b> Особенности диагностики аутизма у детей раннего возраста (г.Астана, Казахстан).....	26
<b>8. Аралбаева М.К., Алимбаева А.Р.</b> Артериальная гипотония в неонатальном периоде (г. Семей, Казахстан).....	29
<b>9. Аргынов К.Б.</b> Возрастные и структурные особенности черепно-мозговых травм у детей Павлодарского региона (г. Семей, Казахстан).....	32
<b>10. Аханова А.А., Байгазиева Л.Б., Хойч А.Х., Джаксыбаева А.Х.</b> Тактика ведения детей с фебрильными судорогами (г.Астана, Казахстан).....	35



<b>11. Байжигитов Н.Б., Бильдебаев К.Е., Тлеубердин Т.К., Рамазанова М.Ж., Амангельдина К.К.</b> Опыт проведения искусственного кровообращения с ультрафильтрации и модифицированной ультрафильтрации при коррекции врожденных пороков сердца (г.Алматы, Казахстан).....	36
<b>12. Басбай Г., Базарбаева А.А., Нурымбетова А.М.</b> Комбинированная иммуносупрессивная терапия у детей с приобретенной апластической анемией (г.Алматы, Казахстан).....	39
<b>13. Байсалов А.К., Токбергенова С.М.</b> Случай выявления диагноза тетрада фалло впервые у ребенка в возрасте 11 лет с манифестацией туберкулеза плевры в послеоперационном периоде (г.Туркестан,Казахстан) .....	41
<b>14. Байсалов А.К., Токбергенова С.М.</b> Распространенность, структура и факторы риска развития врожденных пороков сердца среди детей Южно-казахстанской области (г.Туркестан, Казахстан) .....	43
<b>15. Балмуханова А.М., Жумагулова З.Е., Эшанкулов Х.С., Ауезханов Б.М.</b> Сложности диагностики наследственных форм рахита (г.Алматы, Казахстан) .....	46
<b>16. Бандурин Ф.А., Бекенов Н.Н.</b> Показатели гликемии на фоне применения ультракороткого препарата инсулина (г.Туркестан, Казахстан).....	48
<b>17. Барменова А.С., Дедова О.Ю., Газалиева М.А.</b> Случай успешной терапии токсического эпидермального некролиза у ребенка (г.Караганда, Казахстан).....	50
<b>18. Батырханов Ш.К., Имамбаева Т.М., Баймуратова А.Д., Аязбеков Е.А., Шеримова М.</b> Обструктивные формы бронхита в детском возрасте (г.Алматы, Казахстан).....	52
<b>19. Бишманов Р. К., Рамазанова К.С., Сакенов Б.Т., Турсбеков Ч.А.</b> Аномалия развития уретры – мегауретра. Клинический случай. (г.Алматы, Казахстан).....	55
<b>20. Бишманов Р. К., Тасполатов Д.А.</b> Пневмоцистоскопическая реимплантация мочеточника у детей (г.Алматы, Казахстан).....	62
<b>21. Бокаева Э.А., Хабижанов Б.Х., Хитуова Л.К., Ержанова Г.Е.</b> Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (Синдром Кавасаки) (г.Алматы, Казахстан).....	65
<b>22. Гасымова Е.А., Ахмедов Х., Насирли Т.</b> Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей (г.Баку, Азербайджан) .....	66
<b>23. Гафуров Б.К., Наджимитдинов Я.С.</b> Применение уретеролитотрипсии при камнях мочеточника с двух сторон (г.Ташкент, Узбекистан) .....	70
<b>24. Диганчина О.С., Кенжегулова Р.Б.</b> Корреляция клинических проявлений у пациентов, страдающих расстройством аутистического спектра, с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (г.Астана, Казахстан).....	73
<b>25. Джаксыбаева И.С., Орынбасарова К.К., Исмаилова Д.Б.</b> Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни (г.Алматы, Казахстан).....	76
<b>26. Есламгалиева Ш.Н., Шижаева Е.В.</b> Анализ неонатального генетического скрининга по врожденному гипотиреозу в РК (г.Алматы, Казахстан).....	83



<b>27. Есламгалиева Ш.Н., Жунусова А.Ж., Шижаева Е.В.</b> Клинический случай синдрома Ангельмана (г.Алматы, Казахстан).....	86
<b>28. Жумабаева А.Е., Кузгибекова А.Б., Абеуова Б.А., Еремичева Г.Г., Дюсенова С.Б.</b> К вопросу формирования антибиотикорезистентности (г.Караганда, Казахстан).....	89
<b>29. Жумабаева А.Н., Ташенова Г.Т., Ускенбаева У.А.</b> Клинический случай наследственной энзимопенической метгемоглобинемии I типа у ребенка 9 лет (г.Алматы, Казахстан).....	93
<b>30. Зеленцова А.А., Кисленко А.В., Шорина Е.Н.</b> Клинический случай жирового гепатоза у ребенка в возрасте 1 года (г.Алматы, Казахстан).....	96
<b>31. Иембердиев А.М., Турдалиева Б.С., Ташенова Г.Т.</b> Основные результаты анализа динамики зарегистрированных случаев врожденных аномалий развития и хромосомных нарушений в Республике Казахстан за период 2012 – 2016гг. (г.Алматы, Казахстан).....	98
<b>32. Имангалиева А.С., Байзакова Б.А., Боранбаева Р.З., Дарибаева И.С., Айтбаева Ф. А., Альмаханова А. А., Куатова А.Р.</b> Частота и причины развития злокачественных новообразований у детей (г.Алматы, Казахстан).....	101
<b>33. Имангалиева А.С., Байзакова Б.А., Боранбаева Р.З.</b> Основные подходы к ранней диагностике острого лейкоза у детей (г.Алматы, Казахстан).....	104
<b>34. Карапетян Т.Ш., Нургалиева Ж.Ж., Алтынбаева Г.Б.</b> Влияние насыщения кислорода в крови на степень не зарращения открытого артериального протока у недоношенных новорожденных детей (г.Алматы, Казахстан).....	109
<b>35. Кемельбекова М.Т., Нуриддинова М.М., Маршалкина Т.В., Курманбекова С.К.</b> Клинический случай неинфекционного гепатита в структуре лихорадки неясного генеза (г.Алматы, Казахстан).....	111
<b>36. Курбанова М.Р., Тасполатов Д.А., Сарсенбаева Г.И., Аукенов А.С., Боранбаева Р.З.</b> Врожденные пороки сердца и сосудов у детей: Частота, структура и факторы развития. (г.Алматы, Казахстан).....	113
<b>37. Куатбеков Д.Ж., Умешов А.У.</b> Ошибки и опасности в диагностике и лечении инвагинации кишечника у детей (г.Алматы, Казахстан).....	116
<b>38. Маратова М.М., Диканбаева С.А., Жумагулова З.Е., Ауезханов Б.М.</b> Трудности диагностики стероидрезистентного варианта нефротического синдрома у детей (г.Алматы, Казахстан).....	119
<b>39. Малкова Т.В., Ускенбаева У.А.</b> Опыт лечения тромбофилии у детей (г.Алматы, Казахстан).....	121
<b>40. Махмудова М., Абдикадирова А., Анарова Д., Хабланов А., Курманова Ж., Бердибекова А.</b> Рецидивы острых лейкозов у детей (литературный обзор) (г.Алматы, Казахстан).....	127
<b>41. Орынбай Ф. О., Уразалиева К.Т., Мындыбаева С.Р., Шарипова М.Н., Маршалкина Т.В.</b> Этиологическая структура и особенности клинического течения лихорадок неясного генеза у детей (г.Алматы, Казахстан) .....	132



42. **Плеханова Т. А., Боранбаева Р. З., Абдилова Г.К.**  
Характеристика инициальных клинико-лабораторных данных болезни Гоше у детей в Казахстане (г.Алматы, Казахстан) ..... 135
43. **Сагадиев А.С., Боранбаева Р.З., Асимов М.А., Николаев Е.Л., Багиярова Ф.А.**  
Профессиональные факторы, влияющие на личность врачей онкологов педиатрического профиля (г.Алматы, Казахстан) ..... 140
44. **Сагымбаева А.А., Сагымбаева А.А.**  
Клинический случай: врожденный порок развития легких.  
Нагноившиеся кистoadеноматозы нижней доли левого легкого у ребенка (г.Алматы, Казахстан) ..... 144
45. **Садыкова А.Ж., Качурина Д.Р.**  
Цитомегаловирусная инфекция как фактор риска ретинопатии недоношенных (обзор литературы) (г.Алматы, Казахстан) ..... 148
46. **Сарсенбаев К. К., Дюсенова С.Б., Кузгибекова А.Б.**  
Прогнозирование хронической болезни почек у детей (г.Караганда, Казахстан) ..... 151
47. **Серикова Г. Ж., Ерёмичева Г.Г., Абеуова Б.А., Кузгибекова А.Б., Жумаханова К.С., Станбекова Р.К.**  
Болезнь Олье у ребенка 13 лет (г.Караганда, Казахстан) ..... 154
48. **Сивак И.Д., Кубайдуллаев А.Р., Кабаев Р.Т., Латыпов Н.И.**  
Опыт лечения болезни Гиршспрунга у детей (г.Актобе, Казахстан) ..... 157
49. **Туленбетова А.Г., Боранбаева Р.З., Манжуова Л.Н., Эм А., Исатилла М., Иминджанов Р.**  
Частота инфекционных осложнений при рецидиве острого лимфобластного лейкоза у детей (г.Алматы, Казахстан) ..... 160
50. **Туленбетова А.Г., Боранбаева Р.З., Манжуова Л.Н., Эм А., Исатилла М., Иминджанов Р.**  
Современное состояние проблемы инфекционных осложнений при рецидиве острого лимфобластного лейкоза у детей (обзор литературы) (г.Алматы, Казахстан) ..... 165
51. **Толғанбаева А.А., Исмаилова Д.Б., Досым С.М., Баякова К.Т., Исаева Н.Д.**  
Балалардағы ісіну синдромының дифференциалды диагностикасының қиындықтары (Алматық., Қазақстан) ..... 169
52. **Уразалиева К.Т., Шеримова М.Е., Сабденбекова А.К., Кубегенова Д.У., Шарипова М.Н.**  
Лихорадка неясного генеза у детей (г.Алматы, Казахстан) ..... 171
54. **Хабланов А.Ш., Боранбаева Р.З., Манжуова Л.Н., Абдикадилова А., Махмудова М., Анарова Д., Бердибекова А., Курманова Ж.**  
Особенности рецидивов острого лейкоза у детей (г.Алматы, Казахстан) ..... 175
53. **Шодманов Ж.А., Наджимитдинов Я.С.**  
Экстренная экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия при камнях мочеточника у детей (г.Ташкент, Узбекистан) ..... 180

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХПЕТЛЕВОЙ ПЕРЕВЯЗКИ КУЛЬТИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АППЕНДЭКТОМИИ В ХИРУРГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА.

**Аблатаева Р.Б., Ашурметов Р.И.**

Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Туркестан

**Актуальность.** Острый аппендицит является самой частой хирургической патологией детского возраста (1, 2, 3). Пик заболевания приходится на первую и вторую декаду жизни, в то время как данную патологию нечасто встретишь у детей младше пяти лет. (4). Клиническая картина может быть различной и часто быть похожей на другую патологию, например, гастроэнтерит, поэтому ошибочная диагностика - нередкое явление. Анатомические и патоморфологические особенности развития острого аппендицита у детей способствуют более частому возникновению осложненных форм. Более того, было показано, что у детей младше 6 лет диагноз устанавливают с задержкой в два-три дня. (5). В лечении острого аппендицита у взрослых и детей могут применяться различные хирургические доступы. Наиболее часто используемые из них: открытая аппендэктомия, лапароскопическая аппендэктомия и трансумбиликальная лапароскопически-ассистированная аппендэктомия (6, 7).

За последние годы многими исследованиями было показано, что использование лапароскопической аппендэктомии возросло до 50-60%. Так, например, в Канаде за период 2004-2010гг. использование лапароскопической аппендэктомии возросло с 28,8% до 66,4%. (8).

Сравнение длительности операции, длительности госпитализации, возвращение к нормальной активности и частоты осложнений показало, что лапароскопические техники являются лучшим выбором для больного. (9-12)

Применение лапароскопии для аппендэктомии у детского населения за последние 20 лет привело к значительному снижению послеоперационной заболеваемости, включая случаи возникновения инфекционных осложнений. (13, 14).

Лапароскопическая аппендэктомия является одной из самых распространенных хирургических процедур у детей и считается «золотым стандартом» лечения аппендицита. (15). При этом в хирургической практике применяются различные способы перевязки и закрытия культи червеобразного отростка, такие как эндопетли, полимерные клипсы и др. (16). Однако вопрос использования методов перевязки культи аппендикса у детей при лапароскопической аппендэктомии раскрыт не полностью и требует дальнейшего изучения.

### **Цель исследования.**

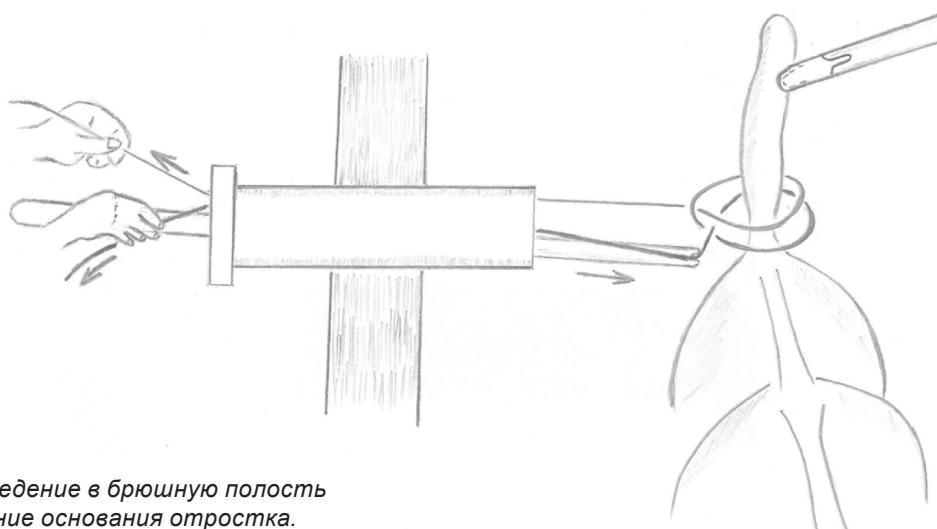
Целью работы является оптимизация хирургического лечения острого аппендицита у пациентов детского возраста путем применения двухпетлевой перевязки культи червеобразного отростка при лапароскопической аппендэктомии.

### **Материалы и методы исследования.**

Данная работа была проведена на основе ретроспективного анализа данных архивного материала Центральной городской больницы г. Кентау (ЮКО) с января 2016г. по октябрь 2017г. В исследование были включены истории болезни пациентов хирургического отделения детского возраста обоего пола с диагнозом при поступлении: «Острый аппендицит», прооперированных методом лапароскопической аппендэктомии с двухпетлевой перевязкой культи червеобразного отростка (17). Критерием исключения составили операции,



**Рисунок 1.** Схема формирования экстракорпорального двухпетлевого эндоузла.



**Рисунок 2.** Введение в брюшную полость и перевязывание основания отростка.

в ходе которых потребовалась конверсия на лапаротомию или переход на разрез по Волковичу-Дьяконову. Хирургическая методика заключалась в следующем: после обработки операционного поля спиртом трехкратно под спинномозговой анестезией в трех стандартных точках в брюшную полость вводились троакары с инфуляцией углекислого газа. Червеобразный отросток у основания перевязывался экстракорпоральным двухпетлевым методом перевязки культи, пересечен после электрокоагуляции. Двухпетлевой метод перевязки культи проводили одной нитью с двумя петлями, которые зеркально расположены относительно друг друга, а затягивающие концы нити располагаются в противоположных сторонах по отношению к петле и при затягивании одного конца второй держат в натянутом состоянии, что позволяет затягиванию петли. Узел формируют вне брюшной полости (рис. 1), затем при помощи лопаточки вводят через троакар в брюшную полость и одевают на предварительно отделенный от брыжейки червеобразный отросток (рис. 2). Аппендикс отсекают с оставлением культи в 5-6 мм. После необходимого стягивания концы завязывают в противоразвязывающий замок, который также формируется экстракорпорально. Желательно использование мононити.

В качестве оценки примененного способа перевязки культи послужили следующие данные: длительность операции, количество дней, потребовавших применения обезболивающих средств, наличие интра- и послеоперационных осложнений, наличие лейкоцитоза после операции, длительность госпитализации.

#### **Результаты исследования.**

В результате проведенного исследования были получены данные 105 историй болезни детей в возрасте от 3 до 14 лет, при этом средний возраст составил  $10,63 \pm 0,33$  лет.

**Таблица 1.** Распределение больных по возрасту.

возраст	0-5 лет	6-10 лет	11-14 лет
Абс. кол-во	7	35	63
%	6,7	33,3	60

Из них 55,3% составили дети мужского пола (47 больных) и 44,7% - женского (38 больных). Полученные данные не имеют существенной разницы с данными зарубежной литературы, которые указывают на средний возраст развития патологии в 9 лет, из них 64% мужского и 36% женского пола (6), а также преобладание острого аппендицита в возрасте старше 5 лет (4).

Длительность от начала заболевания до времени госпитализации в 26,7% случаев составила менее 12ч., в 60,9% случаев – от 12 до 24ч. и в 12,4% случаев – более 24ч., при этом дети до пяти лет были госпитализированы в сроки до 16ч. от начала заболевания. Полученные данные свидетельствуют о ранней диагностике острого аппендицита и своевременном хирургическом лечении, что не совпадает с данными некоторых исследователей (5).

При оценке патоморфологической формы острого аппендицита был выявлен катаральный аппендицит у 2 больных, что составило 1,9%, флегмонозный – у 86 больных (81,9%), гангренозный – у 14 больных (13,3%) и гангренозно-перфоративный – у 3 больных (2,9%). Наличие местного и ограниченного перитонита отмечалось у 46 больных (43,8%), из них серозный – у 26 больных (56,5%), гнойный – у 9 больных – (19,6%), серозно-гнойный – у 10 больных (21,7%) и диплококковый – у 1 больного (2,2%).

Средняя длительность лапароскопической аппендэктомии с применением двухпетлевой перевязки культи аппендикса составила  $25,76 \pm 1,43$  минуты. По литературным данным других исследователей длительность лапароскопической аппендэктомии у детей составила 47,8-67 минут (7, 18), что значительно дольше представленного нами варианта оперативного вмешательства.





2,29±0,09 дня потребовалось для назначения обезболивающих средств, что несколько больше в сравнении с данными Esposito C et al. (44 часа) (18).

Во время проведения операций не было отмечено каких-либо интраоперационных осложнений, в том числе таких технических трудностей как соскальзывание лигатуры.

Анализ историй болезни выявил такое послеоперационное осложнение как межкишечный абсцесс у 1 больного, потребовавшее повторного оперативного вмешательства, что составляет 0,95% осложнений. Полученные нами данные несколько выше данных Esposito C et al. (18), которые отмечают возникновение послеоперационных абдоминальных абсцессов в 0,2% случаев, однако значительно ниже данных других авторов, значения которых варьируют от 4 до 43% (6, 7, 16)

Наличие лейкоцитоза до операции было выявлено у 63,8% детей, а после операции – у 36,2%, что указывает на значительное снижение воспалительного процесса.

Длительность госпитализации составила в среднем 6,74±0,23 дня, что представляет среднее значение опубликованных литературных данных. Согласно Karam PA et al. (7) длительность пребывания в стационаре составила 24 часа, а по данным Guana R et al. (6) – 8,5 дней (6-17 дней).

#### **Выводы.**

Двухпетлевой метод перевязки культи червеобразного отростка может быть применен при проведении лапароскопической аппендэктомии у детей при различных морфологических формах острого аппендицита. Данный способ был успешно применен при местных и ограниченных формах перитонита.

#### **Список литературы:**

1. Нурахманов Б.Д., Ибадильдин А.С. «Хирургия», учебник. 1 том – Алматы: «Эверо», 2013.-с.305-306.
2. Aarabi S, Sidhwa F, Riehle KJ, Chen Q, Mooney DP. Pediatric appendicitis in New England: epidemiology and outcomes. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(6):1106-1114.
3. Caprelli K, Pitetti R, Cross KP. Race and acute abdominal pain in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2013;131(6):1098-1106.
4. Bansal S, Banever GT, Karrer FM, Patrick DA. Appendicitis in children less than 5 years old: influence of age on presentation and outcome. *The American Journal of Surgery*. 2012;204(6):1031-1035.
5. Marzuillo P, Germani C, Krauss BS, Barbi E. Appendicitis in children less than five years old: a challenge for the general practitioner. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2015;4(2):19-24.
6. Guana R, Lonati L, Garofalo S, Tommasoni N, Fierrero L, Cerrina A, Lemini R, Dallan C, Schleeff J. Laparoscopic versus open surgery in complicated appendicitis in children less than 5 years old: a six-year single-centre experience. *Surg Res Pract*. 2016;2016:4120214.
7. Karam PA, Mohan A, Buta MR, Seirafth FG. Comparison of transumbilical laparoscopically assisted appendectomy to conversional laparoscopic appendectomy in children. *Surg Laparosc Endosc Tech*. 2016 Dec; 26(6):508-512.
8. Cheong LH, Emil S. Pediatric laparoscopic appendectomy: a population-based study of trends, associations, and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2014;49:1714-1718.
9. Adwan H, Weerasuriya CK, Endleman P, Barnes A, Stewart L, Justin T. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a UK District General Hospital experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014;49(2):277-279.
10. Svensson JF, Patkova B, Almstrom M, Eaton S, Wester T. Outcome after introduction of laparoscopic in children: a cohort study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(3):449-453.
11. Xiao Y, Shi G, Zhang J, et al. Surgical site infection after laparoscopic and open appendectomy: a multicenter large consecutive cohort study. *Surgical Endoscopy*. 2015;29(6):1384-1393.
12. Kapischke M, Pries A, Caliebe A. Short term and long term results after open vs. laparoscopic appendectomy in childhood and adolescence: a subgroup analysis. *BMC Pediatrics*. 2013; 13 article 154.
13. Gasior AC, Peter SD, Knott EM, Hall M, Ostlie DY, Snyder CL. National trends in approach and outcomes with appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2012;47:2264-2267.
14. Nataraja RM, Loukogeorgakis SP, Sherwood WJ, Clarke SA, Haddad MJ. The incidence of intraabdominal abscess formation following laparoscopic appendectomy in children: a systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23:795-802.
15. Masoomi H, Nguyen NT, Dolich MO, Mills S, Carmichael JC, Stamos MJ. Laparoscopic appendectomy trends and outcomes in the US: data from the Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2004-2011. *Am Surg*. 2014;80:1074-1077.
16. Pogorelic Z, Kostovski B, Jeroncic A, Susnjar T, Mrklic I, Jukic M, Juric I. A comparison of endoloop ligatures and nonabsorbable polymeric clips for the closure of the appendicular stump during laparoscopic appendectomy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017, Jun;27(6):645-650.
17. Оразбахов Ж.Б., Жунусов М.С., Ашурметов Р.И., Бабаханов А.Т. Инновационный патент №27850 «Способ перевязки культи червеобразного отростка при проведении лапароскопической аппендэктомии» от 18.12.2013г. ПК.
18. Esposito C, Escolino M, Till H, Bertozzi M, Riccipetroni G, Settimi A, Varlet F. One-trocar versus multiport hybrid laparoscopic appendectomy: what's the best option for children with acute appendicitis? Results of an international multicentric study. *Surg Endosc*. 2016 Nov;30(11):4917-4923.



## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

<sup>2</sup>Айтбаева Ф.А., <sup>1</sup>Байзакова Б.А., <sup>1</sup>Боранбаева Р.З., <sup>2</sup>Альмаханова А.А., <sup>2</sup>Куатова А.Р.

<sup>1</sup>Научный Центр Педиатрии и Детской Хирургии МЗ РК, г. Алматы

<sup>2</sup>Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова,  
г. Алматы

Применение современных комплексных программ терапии опухолей у детей в виде высокодозной химиотерапии, новых методов хирургического лечения и лучевой терапии позволили улучшить выживаемость детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО). По данным некоторых исследователей отдаленные результаты с наблюдением свыше 25 лет свидетельствуют, что перенесшие ЗНО в детстве люди в дальнейшем могут вести полноценный образ жизни, получать образование и специальность, вступать в брак и иметь детей становясь социально ответственными и адаптированными членами общества. Разумеется, такое возможно только при своевременной ранней диагностике рака. Во многих случаях тяжело выставить онкологический диагноз ребенку на ранней стадии, так как начальные признаки и симптомы заболевания бывают неспецифичными и имитируют многие распространенные заболевания детей. Однако, как известно заболеваемость во всем мире увеличивается на 1%, а при опухолях центральной нервной системы на 2% и остается одной из лидирующих причин детской смертности [1]. Несмотря на свойственные трудности в диагностике, своевременная диагностика крайне важна. Многие педиатрические опухоли высоко курабельны, при некоторых заболеваниях ранняя диагностика ассоциируется с лучшим прогнозом, снижением интенсивности терапии, и меньшими осложнениями как самого заболевания, так и терапии. Пациенты с солидными опухолями диагностированные с локализованными опухолями требуют менее агрессивного лечения и имеют лучшие результаты.

Сложность в диагностике детского рака связана с его редкостью и частыми инициальными симптомами характерными для более распространенных и менее серьезных заболеваний. Ежегодная заболеваемость рака у детей 15 случаев на 100 000 детского населения. Исследование, проведенное Feltbower RG, Lewis IJ, Pison S, et al в Англии показало, что в среднем один практикующий доктор сталкивается с одним случаем ЗНО у детей один раз в 20 лет [2].

Ранняя диагностика ЗНО у детей зависит главным образом от онкологической настороженности врачей первичного звена и их знаний, позволяющим выявлять «коварные» и персистирующие симптомы рака. Также необходимо помнить о детях, которые находятся в группе риска по возникновению опухолевого процесса, к ним относятся дети с генетическими предрасположенностями, такие как синдром Дауна, нейрофиброматоз и синдром Беквита-Видеманна. Есть подтвержденные исследования, что недоношенные дети с низкой массой также находятся в группе риска по развитию гепатобластомы. В исследовании Dang-Tan T et al выявлены дополнительные факторы, влияющие на задержку в диагностике ЗНО: биологическая особенность самого заболевания и пациент/родители [3]. Тип опухоли и локализация первичного очага существенно влияют на хронометраж диагностики. К примеру, Опухоль Вильямса, которая обычно начинается с асимптомного образования забрюшинного пространства впервые обнаруживается родителями в среднем за 101 дней. Однако, другие опухоли диагностируются в более позднем периоде: опухоли ЦНС за 211 дней, костей за 182 дня и лимфома Ходжкина за 223 дней [4,5,6]. К причинам, связанным с пациентом/родителями относятся возраст ребенка, когда взрослые дети являются более самостоятельными, скрывают симптомы. К другим причинам, связанным с пациентом/родителями, относятся этническая принадлежность, образованность родителей, профессия и религия [7].

Как отмечалось ранее, почти все случаи ЗНО у детей вначале заболевания имеют неспецифичные симптомы, такие как лихорадка, лимфаденопатия, боли и др. Лихорадка может появляться при многих ЗНО, однако часто наблюдается в купе с другими признаками и симптомами. Длительная лихорадка без инфекционных очагов и воспалительных заболеваний классифицируется как лихорадка неясной этиологии. Однако, у 10% детей с такой лихорадкой впоследствии диагностируется ЗНО [8]. Увеличение лимфоузлов всегда должно рассматриваться как лимфома или другое ЗНО. Однако, очень много других причин, вызывающих лимфаденопатию и 50% детей, обращающихся к врачу, имеют лимфаденопатию. Хроническая, персистирующая, прогрессирующая аденопатия при исключении инфекционной этиологии, лимфоузлы более 2,5см в диаметре, увеличение подключичных лимфоузлов и системные симптомы являются показанием для консультации онколога [9]. По авторам Miser et al боли возникают у половины онкологических пациентов, а у 1/3 пациентом является единственным признаком заболевания [10]. Болевой синдром при опухолях костей инициально приписывается к травме или расцениваются как боли, возникающие у «растущего» ребенка. Диффузные мультифокальные боли характерны диссеминирующим заболеваниям, таким как острый лейкоз, нейробластома, Саркома Юинга. При мышечно-скелетных болях пациенты направляются к ревматологу,



инициально бывает сложно заподозрить опухоль, что может отсрочить своевременную диагностику. В таких случаях лабораторно-инструментальные обследования помогают заподозрить (СОЭ, ЛДГ, тромбоцитоз, радиологические изменения в костях) ЗНО. Ночная потливость и потеря в весе также более характерны для детей с опухолевыми заболеваниями [11]. Признаки и симптомы опухолей центральной нервной системы в основном неспецифичны, варьируют от более генерализованных симптомов таких как увеличение окружности головы, хронические и рекуррентные головные боли, рвота, нарушение зрения, изменений в поведении до более специфичных таких как гемипарез, парез черепно-мозговых нервов, судороги, атаксия и выпадение поля зрения. Однако, классическая триада: утренние головные боли и боли, нарастающие при вертикальном положении, рвота и отек диска зрительного нерва возникает у 1/3 пациентов [12]. Тем не менее, клиницист часто сталкивается с дилеммой при назначении визуализирующих методов диагностики, имеющих неотъемлемые риски, связанные седацией и использованием контрастного вещества при попытке ранней диагностики интракраниальных опухолей. В исследованиях Rossi and Vassella, проанализировавших признаки и симптомы 67 детей с опухолью головного мозга и 600 детей с мигренью было выявлено, что у 94% детей с опухолью головного мозга прогрессирование неврологических признаков происходит через 4 месяца после начала головных болей [13].

Следует помнить, что не во всех случаях необходимо расценивать определенную симптоматику как опухолевое заболевание и вся сложность состоит в распознавании и связывании всех признаков в один контекст для предположения диагноза ЗНО. Также необходимо знать о необычных манифестациях онкологических заболеваний, которые делают почти невозможным раннюю диагностику ЗНО. К примеру, нейробластома относится к заболеванию, которое чаще других ЗНО у детей имеет атипичные признаки и симптомы (хроническая диарея, опсоклонус, лейкомоидная реакция, синдром Горнера, гидроцефалия, гетерохромия) в дебюте заболевания [14]. Это значит, что врачи всех специальностей должны помнить о возможности развития онкологического заболевания. Ребенка, имеющего предположительные признаки опухолевого процесса, необходимо как можно быстрее проконсультировать у специалиста онколога/гематолога.

**Целью** данного исследования было изучить своевременность ранней диагностики, основные клинические признаки и особенности солидных опухолей у детей в РК и разработать рекомендации для повышения онконастороженности медицинских работников и родителей.

#### **Материалы и методы**

Проведен ретроспективный анализ 199 медицинских карт детей с впервые выявленными онкологическими заболеваниями. Все пациенты получали терапию в Научном центре педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) МЗ РК, за период с января по декабрь 2017 года. Диагнозы устанавливались по общепринятым критериям на основании клинично-лабораторных (гемограмма, миелограмма, гистологическое и иммуногистохимическое исследование, специфические онкомаркеры, цитогенетические исследования и др.) и инструментальных методов исследования (УЗД, рентгенография, КТ, МРТ, нуклеарная медицина и др.).

Статистическая обработка и создание базы данных по пациентам осуществлялось в программе Excel.

При распределении по полу преобладали мальчики – 106 (53,2%), девочек – 93 (46,7%).

В структуре новообразований ретинобластома составила 24 (12%) случая, мягкотканые саркомы – 23 (11,5%), опухоли ЦНС 26 (13%), нейробластома 24 (12%) случаев, нефробластома 15 (7,5%), лимфомы по 13 (6,5%) случаев, остеосаркома – 16 (8%), герминогенные опухоли – 18 (9%), гепатобластома – 11 (5,5%), редкие виды опухолей – 12 (6%), саркома Юинга – 9 (4,5%), неходжкинские лимфомы – 7 (3,5%), назофарингеальная карцинома – 1 (0,5%).

В возрастной структуре преобладали дети до 3 лет (74 – 37,1%), из них пациентов до 1 года было 26 (13%), детей от 3 до 10 лет – 65 (32,6%), с 10 до 15 лет – 35 (17,5%) и 25 (12,5%) детей старше 15 лет.

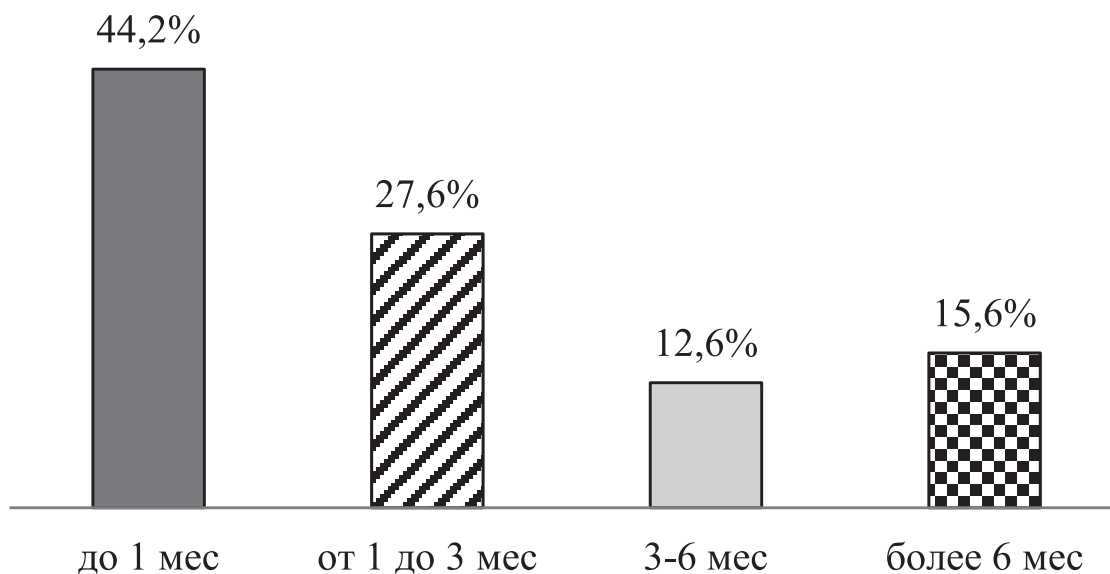
При распределении по регионам наибольшее количество детей поступило из южных регионов, в связи с курацией НЦПДХ этих областей. Из г. Алматы – 26 (13%) детей, Алматинская область – 36 (18%), Южноказахстанская область – 40 (20%) ребенка, Мангыстауская – 22 (11%), Актюбинская – 16 (8%), Кызылординская – 12 (6%), Жамбылская – 15 (7,5%), Западноказахстанская – 9 (4,5%), Атырауская – 7 (3,5%), Восточноказахстанская – 4 (2%), Павлодарская – 4 (2%), Карагандинская область – 1 (0,5%) ребенка, Североказахстанская – 1 (0,5%) и г. Астана – 5 (2,5%) детей.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа - это дети, у которых ЗНО выявлено в I-II стадии - 69 случая (34,6%), во 2-ой группе в III-IV стадии в 130 случая (65,3%), из них у 71 (54,6%) IV стадия.

#### **Результаты исследования и обсуждение**

По результатам исследования почти в 2 раза было больше детей с первично установленным ЗНО на III-IV стадии заболевания, что говорит о поздней и несвоевременной диагностике.

Додиагностический период в общей группе (n=199) пациентов с ЗНО до 1 месяца наблюдался у 88 (44,2%) пациентов, от 1 месяца до 3 у 55 (27,6%) пациентов, от 3 до 6 месяцев у 25 (12,6%) и более 6 месяцев у 31 (15,6%) больного.

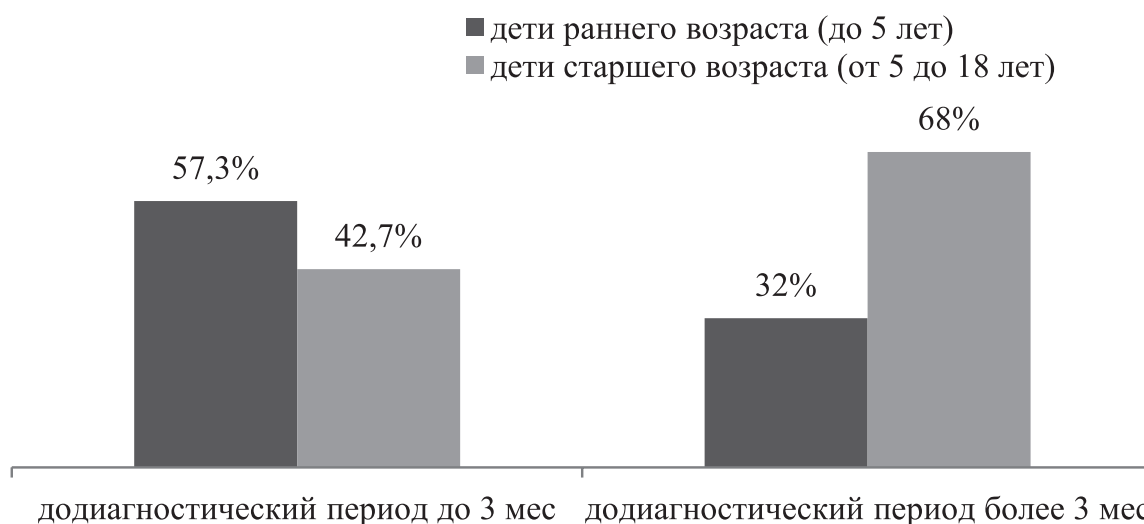


**Рисунок 1.** Сроки додиагностического периода в общей группе пациентов (n=199)

В целом диагноз ЗНО среди 199 детей был установлен в сроки до 3 месяцев у 143 (72%) детей и более 3 месяцев у 56 (28%) детей, из них у 31 (15,6%) ребенка додиагностический период составил более 6 месяцев. (рис.1).

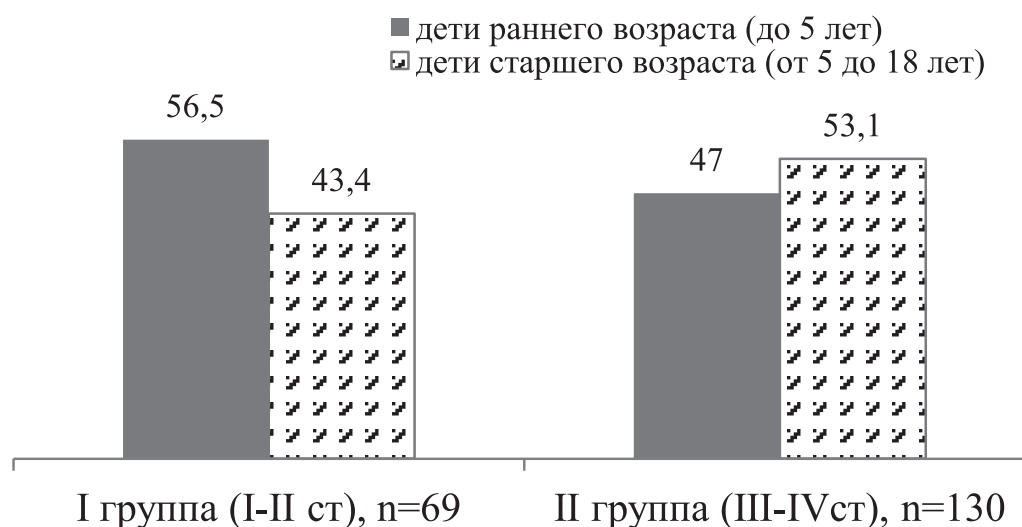
Позднюю диагностику и не столь длительный диагностический поиск (от 0 до 3 месяцев) у большинства пациентов можно объяснить биологическими особенностями течения опухоли в детском возрасте, их агрессивностью и быстрой диссеминацией.

При распределении по возрастным категориям и додиагностическому периоду, выявлено, что чем младше ребенок, тем раньше устанавливался диагноз. В группе детей, где додиагностический период составил до 3 месяцев 82 (57,3%) ребенка были в возрасте до 5 лет, из них 62 (76%) ребенка в возрасте до 3 лет. Тогда как в группе детей, где период диагностического поиска от начала инициальных клинических проявлений составил более 3 месяцев, детей до 5 лет было 18 (32%) и детей старшего возраста - 38 (68%), из них 28 (73,7%) детей были подростками в возрасте от 10 лет и более. Данные результаты говорят о поздней диагностике рака именно у детей подросткового возраста. (Рис. 2)



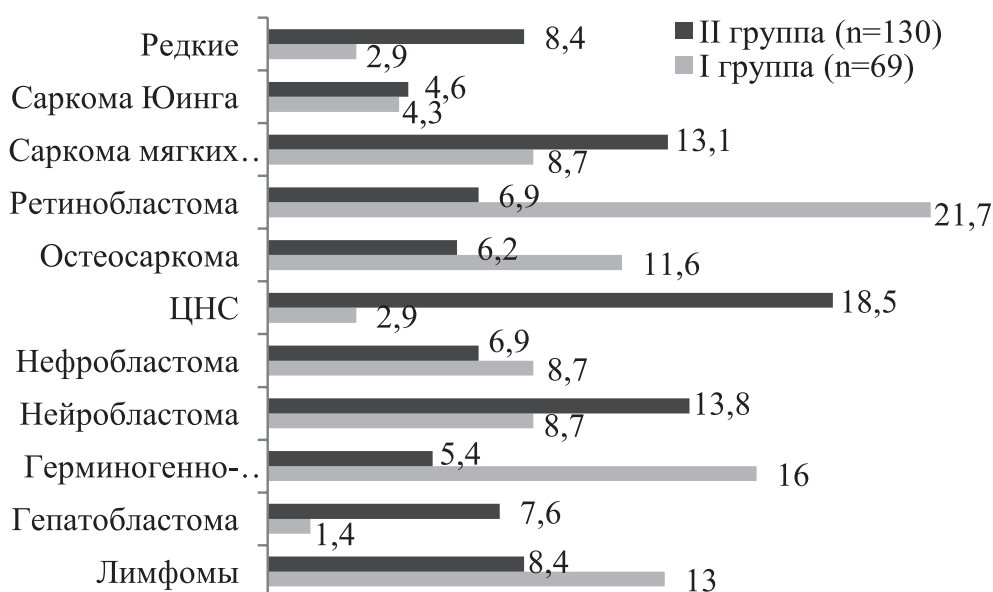
**Рисунок 2.** Сравнительный анализ диагностики рака у детей различных возрастных категорий

При распределении по стадиям онкозаболевания, также выявлено что в I группе (I-II стадия) детей раннего возраста больше, чем во II группе (III-IV стадия), что также подтверждает взаимосвязь между возрастом ребенка и длительностью диагностики рака (рис.3).



**Рисунок 3.** Сравнительный анализ возрастной структуры в группах детей с I-II и III-IV стадией рака

Сравнительный анализ распределения по нозологической структуре показал, что в I группе детей диагностированных на I-II стадии наибольшее количество пациентов было с диагнозом ретинобластома – 15 (21,7%), остеосаркома – 8 (11,6%), герминогенно-клеточные опухоли – 11 (16%) и лимфомы – 9 (13%), что говорит о своевременной диагностике именно этих нозологий. Тогда как во II группе лидировали опухоли ЦНС – 24 (18,5%), саркомы мягких тканей – 17 (13,1%), нейробластома – 18 (13,8%), гепатобластома – 10 (7,7%) и редкие опухоли – 11 (8,4%). Данный факт подтверждает недостаточную настороженность врачей по поводу этих заболеваний и конечно же о необходимости повышения квалификации по диагностике опухолей ЦНС, саркомы мягких тканей, нейробластоме, гепатобластоме и редким опухолям (рис.4).



**Рисунок 4.** Сравнительный анализ нозологической структуры диагностированных опухолей в 2-х группах исследования (%)

По результатам анализа первичных клинических проявлений с которых началось дебютирование солидных опухолей в обеих группах исследуемых у большинства детей были проявления болевого синдрома в 1-ой группе – 25 (36%), во 2-ой – 57 (43,7%), визуальная опухоль 22 (32%) и 27 (20,7%) соответственно, температурная реакция - 6 (8,9%) и 26 (20%) соответственно. Отмечается разница между 2-мя группами по температурной реакции (во второй группе в 4 раза чаще чем в первой) и по болевому синдрому (во второй группе в 2 раза чаще чем в первой), по другим проявлениям значимой разницы между группами по этим проявлениям не наблюдалось (табл. 1).



**Таблица 1. Инициальные клинические проявления в дебюте ЗНО**

№	Симптомы	I группа, n=69		II группа, n=130	
		абс	%	абс	%
1	Температурная реакция	6	8,9%	26	20%
2	Болевой синдром	25	36%	57	43,7%
3	Гиперпластический синдром	6	8,9%	10	7,8%
4	Увеличение размеров живота	8	11,5%	10	7,8%
5	Визуальная опухоль	22	32%	27	20,7%
6	Кровотечение из половых путей	2	2,7%	-	-

В период диагностического поиска в обеих группах было отмечено поражение органов костно-мышечной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов дыхания и ЦНС, симптомы которых протекали под «масками» различных заболеваний.

В I группе детей поражение органов отмечалось в 26 (37,6%) случаях, а во II группе значительно больше в 113 (86,9%) случаях (табл. 2).

Из 26 детей в I группе поражение ЖКТ наблюдалось у 9 (34,6%) пациентов, из них в 4 (44,5%) случаях в виде болевого синдрома, в 3 (33,3%) случаях в виде снижения веса и в 2 (22,2%) случаях в виде снижения аппетита. Поражение органов дыхания было у 9 (13%) больных, из них у 6 (66,7%) в виде дыхательной недостаточности, у 3 (33,3%) в виде синуситов. В 7 (32%) случаях отмечалось поражение костно-мышечной системы, из них у 3 (43%) устанавливался диагноз остеомиелит, у 3 (43%) – костно-фиброзная дисплазия и у 1 (14%) ребенка - костный туберкулез. Симптомы поражения ЦНС наблюдались только у 1 (1,4%) пациента в виде головной боли.

Из 113 детей II группы у 43 (38,1%) было отмечено поражение ЖКТ, из них чаще встречались боли в животе – 16 (37,3%), тошнота, рвота и снижение аппетита по 11 (25,6%) случаев, снижение веса в 4 (9,3%) и диарея у 1 (2,3%) ребенка. На втором месте были симптомы поражения ЦНС у 32 (28,3%) пациентов, из них чаще имели головные боли 25 (78,1%) детей, очаговая симптоматика наблюдалась у 4 (12,5%) больных, парезы наблюдались у 2 (6,3%) детей и рвота у 1 (3,1%) ребенка. Поражение органов дыхания было у 23 (20,4%) больных, из них у 10 (43,5%) в виде дыхательной недостаточности, у 7 (30,4%) в виде пневмонии и бронхитов, у 5 (21,7%) в виде проявлений ОРВИ, у 1 (4,4%) в виде синуситов. В 15 (13,2%) случаях отмечалось поражение костно-мышечной системы, из них у 12 (80%) детей протекало под маской остеомиелита и у 3 (20%) детей устанавливался диагноз костный туберкулез.

При детализации симптомов было выявлено, что головные боли чаще отмечались во II группе, в основном у детей с опухолью ЦНС - 17 (53,1%). Признаки дыхательной недостаточности в обеих группах исследования отмечались у детей с поражением средостения, чаще при лимфомах и нейробластоме. Боли в животе были характерны для опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства (нефробластома, нейробластома, гепатобластома, герминогенно-клеточные опухоли).

**Таблица 2. Основные клинические проявления в дебюте ЗНО**

№	Клинические симптомы	I группа, n=69		II группа, n=130	
		Абс	%	Абс	%
	Поражение органов и систем	26	37,6	113	86,9
I	ЖКТ	9	34,6	43	38,1
1	Боли в животе	4	44,5	16	37,2
2	Диарея	-	-	1	2,3
3	Тошнота, рвота	-	-	11	25,6
3	Снижение веса	3	33,3	4	9,3
4	Снижение аппетита	2	22,2	11	25,6
II	Дыхания	9	34,6	23	20,4
1	Пневмония, бронхиты	-	-	7	30,4
2	ОРВИ, риниты	-	-	5	21,7
3	Дыхательная недостаточность	6	66,7	10	43,5
4	Синуситы	3	33,3	1	4,4
III	ЦНС	1	3,8	32	28,3
1	Головные боли	1	100	25	78,1
2	Очаговая симптоматика	-	-	4	12,5
3	Парез	-	-	2	6,3



4	Рвота	-	-	1	3,1
IV	Костно-мышечной	7	27	15	13,2
1	Остеомиелит	3	43	12	80
2	Костно-фиброзная дисплазия	3	43	-	-
3	Костный туберкулез	1	14	3	20

Таким образом, клиническая картина при солидных опухолях у детей очень полиморфна, может протекать под разными «масками», что значительно может удлинять период диагностики. Выраженность симптомов была более характерна у детей во II группе, где диагноз первичный был установлен на III-IV стадии процесса.

При подозрении на ЗНО в областях в 183 (92%) случаях проведены инструментальные методы диагностики, УЗД в 57 (31,1%) случаях, из них 26 (45,6%) в I группе, 31 (54,4%) во II группе, КТ в 64 (35%) из них 23 (36%) в I группе, 41 (64%) во II группе, МРТ в 39 (21,3%) из них 10 (25,6%) в I группе, 29 (74,4%) во II группе и УЗД+КТ в 23 (12,6%) случаях из них 3 (13%) в I группе, 20 (87%) во II группе. Определение специфических онкомаркеров проводилось, лишь в 1 (0,5%) случае у пациента с IV стадией нефробластомы -лактатдегидрогеназа.

Хирургические вмешательства в догоспитальном периоде проведены у 34 (17%) пациентов, у 19 (56%) биопсия из них 4 (21%) из I группы и 15 (79%) из II группы, у 11 (32,3%) проведена тотальная резекция, из них 4 (36%) из I группы и 7 (64%) из II группы; частичная резекция опухоли проведена у 4 (11,7%) все дети из II группы. При детальном исследовании группы пациентов, получивших хирургические вмешательства выявлено, что в нозологической структуре, встречаются 4 группы опухолей: саркома мягких тканей 16 (47%), редкие опухоли – 8 (23%), лимфомы – 5 (15%) и опухоли костей – 5 (15%).

В итоге диагностического маршрута дети с подозрением на онкопроцесс направлялись на консультацию детского онколога/гематолога. Нами выявлено, что диагноз специалиста онколога/гематолога имел минимальное расхождение с окончательным диагнозом установленным на республиканском уровне: в I группе у 1 (0,5%) ребенка, во II группе у 5 (2,5%) детей.

По результатам инициальной гемограммы больных с ЗНО диагностически значимой разницы не отмечалось. Однако, выраженные гематологические изменения более характерны для 2-й группы: анемия тяжелой степени во 2-й группе в 4 раза чаще, чем в первой, также лейкоцитоз более 20 тыс отмечался у детей во второй группе в 6 раз чаще чем в первой. (табл.3)

**Таблица 3. Сравнительная характеристика инициальной гемограммы у больных с ЗНО**

	I группа, n=69		II группа, n=130	
	абс	%	абс	%
<b>Анемия</b>				
Легкая (110-90 г/л)	57	82,6	88	67,6
Средняя (90-70 г/л)	10	14,4	31	23,8
Тяжелая (70 г/л и ниже)	2	2,8	11	8,4
<b>Лейкоциты</b>				
менее 10 x 10 <sup>9</sup> /л	39	56,5	75	57,6
до 20 x 10 <sup>9</sup> /л	29	42	43	33
> 20 x 10 <sup>9</sup> /л	1	1,4	12	9,2
<b>Тромбоциты</b>				
Менее 50 x 10 <sup>9</sup> /л	-	-	2	1,5
50-100 x 10 <sup>9</sup> /л	-	-	4	3
> 100 x 10 <sup>9</sup> /л	69	100	124	95
<b>СОЭ</b>				
> 30 мм/час	11	15,9	41	31,5
15-30 мм/час	58	84	89	68,4

### Заключение

По результатам исследования выявлено, что в 65,3% у детей диагноз ЗНО устанавливался поздно на III-IV стадии, додиагностический период у 72% детей составил от 0 до 3 месяцев.

Установлена связь между возрастом ребенка и длительностью диагностики, так у пациентов старшего возраста (более 5 лет) в 68% додиагностический период составил более 3 месяцев, среди которых 74% детей были подростки (от 10 до 18 лет). Данный факт обусловлен психологическими особенностями детей старшего возраста и самостоятельностью детей, когда родители не принимают активного участия при их одевании, купании. Дети младшего возраста больше имеют контакт с родителями и больше подвергаются осмотру медицинским персоналом.

Сравнительный анализ в 2-х группах детей также показал, что необходимо улучшить онконастороженность как среди родителей, так и среди врачей в отношении таких заболеваний как: опухоли ЦНС, саркомы мягких



тканей, нейробластома, гепатобластома и редкие опухоли. Именно эти диагнозы в большинстве случаев у детей устанавливались поздно на III-IV стадиях процесса.

Наиболее частыми инициальными клиническими проявлениями поздно диагностированного рака у детей были неспецифические признаки: длительный болевой синдром - 44%, температурная реакция - 20%, визуальная опухоль – 20,7%, а также в 87% у них отмечалось поражение различных органов и систем. Заболевания чаще протекало под «масками» пневмонии и дыхательной недостаточности, поражение ЦНС в 78% проявлялось головными болями, при поражении костно-мышечной системы в 80% устанавливался ошибочный диагноз остеомиелита и в 20% костного туберкулеза.

По результатам наших исследований в 92% для диагностики ЗНО использовались визуальные методы диагностики, хотя это не всегда позволяло своевременно устанавливать диагноз. В связи с этим врачи первичного звена должны иметь возможность проводить исследования на специфические онкомаркеры, т.к. эти методы имеют высокую информативность и позволяют своевременно определять злокачественную природу заболевания и избежать назначения дополнительных методов визуальной диагностики и потерю драгоценного времени.

17% пациентам проводились хирургические вмешательства, тогда как согласно алгоритму ранней диагностики онкологических заболеваний, не рекомендуется проводить хирургические вмешательства на уровне ПМСП [15]. Некоторые ЗНО (саркома мягких тканей, лимфомы, остеосаркомы) протекали под «маской» острого живота и остеомиелита, в результате дети госпитализировались в хирургические отделения детских больниц и туберкулезных диспансеров, где им проводились неоправданные хирургические манипуляции. Данная тенденция двукратно превышает средние международные показатели [16], что говорит о необходимости повышенной онконастороженности в экстренной хирургии и необходимости назначения визуальных методов исследования перед оперативным вмешательством.

Таким образом, ранняя диагностика онкологических заболеваний у детей зависит главным образом от онкологической настороженности врачей первичного звена и их знаний. При малейшем подозрении на ЗНО или неясных клинических проявлениях, не поддающихся классической терапии, необходимо направить пациента на консультацию к региональному детскому онкологу/гематологу. Максимальное совпадение (98%) диагнозов направительного и клинического в нашем исследовании говорит о хорошей подготовленности детских онкологов/гематологов в регионах.

#### Список литературы:

1. Gurney JG, Davis S, Severson RK, et al. Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer* 1996;78(3):532-541
2. Feltbower RG, Lewis IJ, Picon S, et al. Diagnosing childhood cancer in primary care – a realistic expectation & *Br J Cancer* 2004;90(10):1882-1884
3. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007;110(4):703-713
4. Pollock BH, Krisher JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric tumors, *J Pediatr* 1991;119(5):725-732
5. Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al. Parents accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001;357(9257):670-674
6. Dorner L, Fritsch MJ, Stark AM, et al. Posterior fossa tumors in children: how long does it takes to establish the diagnosis? *Child Nerv Syst* 2007;23(8):887-890.
7. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescent with cancer in Canada. *Pediatr Blood cancer* 2008;51(4):468-474.
8. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, et al/ Prolonged fever of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996;129(3):419-423
9. Torsigliery AJ Jr, Tom LW, Ross AJ III, et al. Pediatric neck masses^guidelines for evaluation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* 1988;16(3):199-210
10. Miser AW, McCalla J et al. Pain as a presenting symptom in children and young adults with newly diagnosed malignancy. *Pain* 1987;29(1):85-90
11. Trapani S, Grisolia F, Simonini G et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10 year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(6):348-359
12. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, et al. Why are brain tumors still being missed? *Arch Dis Child* 1996;74(2):148-151
13. Rossi LN, Vassella F. Headache in children with brain tumors. *Child Nerv Syst* 1989;5(5):307-309.
14. Honjo S, Doran HE, Stiller CA, et al. Neuroblastoma trends in Osaka, Japan and Great Britain 1970-1994, in relation to screening. *Int J Cancer* 2003;103(4):538-543.
15. Р.З. Боранбаева, Г.К. Абдилова, Л.Н. Манжуова, Алгоритмы ранней диагностики гематологических и онкологических заболеваний у детей (методические рекомендации), Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы 2017г, 13с.
16. Jaffe D, Fleisher G, Groszflam J. Detection of cancer in pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1985;1(1):11-15





# РОЛЬ ЛИПИДОВ В ГЕНЕЗЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Айтанкызы Г., Нугманова А.М., Еркинбекова М.М., Жакаева А.Е., Жолдасова А., Калданова М.К., Кангельдиева Б.Ж.

Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы

**Актуальность.** Интерес к изучению метаболизма липидов в нефрологии обусловлен доказанным участием почек в липидном обмене, увеличением удельного веса кардиоваскулярных нарушений как причин инвалидизации и смерти больных заболеваниями почек[1,2].

Ещё в 1982 г. Moorhead выдвинул теорию о нефротоксическом действии липидов [3], которая в последующие годы была дополнена и расширена многочисленными исследованиями, подтвердившими роль липидов в развитии и прогрессировании поражения, как почек, так и как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне хронической болезни почек[4]. Ведущим фактором повреждающего действия липидов на почки, вызывающее их склерозирование, является обусловленное гиперлипидемией отложение в структурах почки липидов [5]. Дислипидемия при поражении почек характеризуется снижением холестерина и гипертриглицеридемией [6]. При нарушении функции почек выявлена U-образная зависимость между уровнем холестерина и летальностью [6,7]. В частности, снижение холестерина в крови сопровождается повышением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП. При этом наиболее высокая выживаемость отмечена при уровне холестерина плазмы 5.2-5.7 ммоль/л (200-219 мг/дл), а наиболее низкая при уровне холестерина <3.6 ммоль/л (140 мг/дл).

**Цель исследования:** Анализ состояния липидного спектра у детей с ХБП как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 76 детей (42 мальчика-55,3%, 34 девочки – 44,7%). Пациенты разделены на 4 группы: 1 группа – 22 больных с ХБП до диализа, 2 группа – 28 больных с гломерулярными заболеваниями в стадии ХПН, 3 группа – 14 больных с врожденными пороками развития мочевыделительной системы (ВПРМВС) в стадии ХПН и 4 группа – контрольная группа (12 детей).

Статистическая обработка данных проводилась на базе вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), медианы (Me), среднего квадратического отклонения (С), ошибки средней арифметической (m). Для оценки достоверности сравниваемых величин использовались критерии Стьюдента, статистически значимыми считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Формирование ХБП сопровождается нарастающим повреждением сердца и уже начальные стадии почечного повреждения сопровождаются увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний в результате действия нетрадиционных факторов риска: системное воспаление, дислипидемия, гипергомоцистеинемия[8].

В связи с этим нами проведено исследование изменений липидного спектра у 76 детей (таблица 1).

**Таблица 1.** Уровень липидных фракций при различных функциональных состояниях почек

Показатели липидов в плазме крови, (ммоль/л)	На диализе		До диализа n= 22	Здоровые, n=12
	ХГН, n=28	ВПР, n=14		
ХС	6,14±1,42	3,86±0,67	**8,67±0,54	4,05±0,12
ОЛ, г/л	5,01±0,31	4,91±0,29	5,15±0,19	5,03±0,22
ТГ	**3,01±0,32	**2,2±0,27	**2,76±0,24	**1,2±0,14
ХС-ЛНП	**3,56±0,34	1,45±0,17	**3,12±0,14	**1,78±0,3
ХС-ЛВП	**0,71±0,11	**0,48±0,1	*0,74±0,1	**1,57±0,2

**Примечание:** 1\* $p < 0,05$  достоверные различия с группой 3;  
2\*\* $p < 0,05$  достоверные различия с контрольной группой

Из таблицы видно, что у больных с ХБП до диализа выявлено статистически достоверное повышение уровня холестерина (8,67±0,54 ммоль/л,  $p < 0,001$ ) в плазме крови по сравнению с детьми с ГЗ в стадии ХПН и здоровой группой (6,14±1,42 и 4,05±0,12 ммоль/л соответственно, различия не достоверны), причем в группе детей с ХБП на диализе преобладали дети с ГЗ (63,4%). У больных с ВПР в стадии ХПН изменился характер липидных нарушений: общий холестерин сопровождался нормальным уровнем липидов (3,86±0,67 ммоль/л) и даже имел тенденцию к снижению. Уровни общих липидов в группе больных на додиализном этапе имели тенденцию к увеличению (5,15±0,19 ммоль/л) в отличие от других групп.



Повышение уровня триглицеридов отмечено практически во всех группах по сравнению с контрольной группой, но достоверно значительное повышение триглицеридов выявлено в группе больных с ГЗ в стадии ХПН ( $3,01 \pm 0,32$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). У больных с ВПР в стадии ХПН отмечался достоверно повышенный уровень ТГ -  $2,2 \pm 0,27$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Анализ ХС атерогенных липопротеидов (ХС-ЛНП) показал, что в больших концентрациях ( $3,56 \pm 0,34$  и  $3,12 \pm 0,14$  ммоль/л соответственно) этот показатель был обнаружен у больных ГЗ как в стадии ХПН, так и в додиализный период. У больных с ВПР в стадии ХПН повышения уровня ХС-ЛНП не наблюдалось ( $1,45 \pm 0,17$  ммоль/л).

Также нами выявлено, что у детей как с ВПР, так и ГЗ в стадии ХПН концентрация ХС сопровождалась достоверно значительным уменьшением содержания антиатерогенных липопротеидов (ХС-ЛВП) ( $0,48 \pm 0,1$  и  $0,71 \pm 0,11$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Тогда как у больных в додиализном периоде уровень ХС-ЛВП был умеренно снижен ( $0,74 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) в отличие от контрольной группы.

Таким образом, по мере прогрессирования нарушений функции почек, отмечено достоверное повышение липидных фракций в группе больных до диализа, где преобладают дети с гломерулярными поражениями. У больных же в стадии ХПН по мере утраты функционирующей паренхимы почек менее заметны нарушения липидных показателей, за исключением гипертриглицеридемии и снижения ХС-ЛВП.

Многие авторы расценивают гиперлипидемию как фактор риска развития ССО на фоне ХБП, в связи, с чем нами также проведен анализ состояния липидного спектра у детей на диализе в зависимости от степени НК (таблица 2).

**Таблица 2.** Уровень липидных фракций при различных функциональных состояниях сердца у детей на диализе

Степени НК	Показатели липидов в плазме крови, (ммоль/л)			
	1. ХС	2. ТГ	3. ХС-ЛНП	4. ХС-ЛВП
НК I	* $4 \pm 0,39$	* $1,8 \pm 0,4$	* $2,9 \pm 0,46$	$1,1 \pm 0,13$
НК II-а	$3,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,26$	$2,6 \pm 0,24$	$1,1 \pm 0,06$
НК II-б	$3,8 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,25$	$1,2 \pm 0,1$
НК III	* $3,2 \pm 0,14$	* $2,6 \pm 0,3$	* $3,4 \pm 0,34$	$1,4 \pm 0,05$

**Примечание:** \* $p < 0,05$  достоверные различия по степеням НК

Снижение холестерина в крови сопровождается повышением сердечно-сосудистой нарушений у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Так по данным таблицы видно, что гипохолестеринемия ( $3,2 \pm 0,14$  ммоль/л) отмечается при тяжелой степени сердечной недостаточности, тогда как при НК I степени уровень ХС= $4 \pm 0,39$  ммоль/л. Учитывая, что в группе пациентов с НК III степени преобладали (66,7%) дети, получающие гемодиализ, на фоне гломерулярных заболеваний, дислипидемия характеризовалась повышением холестерина липопротеинов низкой плотности ( $3,4 \pm 0,34$  ммоль/л), гипертриглицеридемией ( $2,6 \pm 0,3$  ммоль/л) и нормальным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности ( $1,4 \pm 0,05$  ммоль/л).

**Закключение.** Таким образом, у больных ХБП одним из факторов риска самого заболевания и ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии является развитие и прогрессирование нарушений липидного обмена. В связи, с чем необходимо выявление начальных проявлений нарушения липидного обмена у пациентов с ХБП, что позволит определить группы высокого риска с неблагоприятным исходом почечной патологии и своевременно назначить терапию.

#### Список литературы:

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Мнускина М.М. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. Нефрология 2002; 7 [Прил 1]: 7-13
2. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Дзигоева М.Ю. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. Клин.мед 2005; 2: 16-21
3. FoleyRN, ParfreyPS, SarnakMJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am socNephrol 1998; [Suppl 12]; S16-S23.
4. Suwelack B., Witta J., Hausberg M. et.al. Studies on structural changes of the carotid arteries and the heart in asymptomatic renal transplant recipients //Nephrol.Dial.Transplant. – 1999. – Vol.14.- P.160-165.
5. НеверовН.И. Рольлипидоввпрогрессированиинефропатий: автореф. ... д-рамед. наук. М. 1994. - 150с.
6. Harris K, Thomas M, Short C, Moore R. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidemia in renal outpatients. J Nephrol 2002;15(3):263-269.
7. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR et al. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. J Am SocNephrol 2002;13(7):1918-1927.
8. FoleyR.N., ParfreyH.S., HarnettJ.D. etal. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease.Kidney Int 1996; 49: 1379-1385.



## СМЕШАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>Алимухамедов У.Р., <sup>1</sup>Хитуова Л.К., <sup>2</sup>Бугибай А.А.

<sup>1</sup>Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова,  
г.Алматы.

<sup>2</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК,  
г.Алматы.

**Актуальность.** Смешанное заболевание соединительной ткани (СмЗСТ) – самостоятельная нозология с присутствием у одного и того же больного одновременно признаков двух и более заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ), дерматополимиозит (ДМ), системная склеродермия (СС). [1, 2;] В последние годы к смешанным заболеваниям относят также сочетания указанных заболеваний с узелковым полиартериитом и ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). В последние десятилетия СмЗСТ (Оверлап синдром) выделено и в МКБ - 10, как самостоятельная нозологическая форма с кодом М35 и М35.1

Общим для всех этих болезней является аутоиммунный патогенез, системное поражение ткани и органов, рецидивирование и прогрессирующее течение с ранней инвалидизацией и негативным прогнозом для жизни. В целом проблема СмЗСТ для ревматологии весьма актуальна, не решены его конкретные вопросы диагностики течения, лечения и прогноза.

Диагноз (СмЗСТ) рекомендуют ставить при наличии у больного признаков, как феномен Рейно, кожные высыпания, плотный отек кистей, склеродактилия, пятна Готтрона, гелиотропная сыпь, рецидивирующий паротит, артрит/артралгии, акросклероз, нарушение моторики пищевода, миозит, легочная гипертензия, плеврит, поражение сердца, почек, ЦНС, содержание в крови антинуклеарных антител [3,4;].

СмЗСТ является характерным представителем широко известной группы overlap-синдромов в ревматологии, но остается малоизученной, вызывает большие затруднения в диагностическом и терапевтическом плане.

**Цель работы:** выявить особенности клиники СмЗСТ при сочетаниях признаков двух болезней, их диагностики и оценки результатов лечения.

**Материалы и методы.** Приводим три различных диагноза СмЗСТ у детей. Первый случай смешанного диагноза - системный склероз (склеродермия) с дерматополимиозитом.

Ж. Шолпан, 15 лет, поступила в клинику НЦ Педиатрии и детской хирургии с диагнозом: синдром Рейно. **Жалобы при этом:** боли в межфаланговых суставах, онемения и бледность кистей рук, боли в коленных суставах, в области сердца, слабость, быстрая утомляемость.

**Из анамнеза.** Состоит в течение двух лет на «D» учете с диагнозом: синдром Рейно. Два раза лечилась в стационаре. Указанные выше жалобы уменьшались во время госпитализации, но беспокоят вновь после выписки. Наследственность не отягощена.

**Объективные данные:** рост 156 см, масса 43кг, соответствует возрасту. При осмотре выражена неравномерная окраска кожи - гиперпигментация на плече и груди слева, уплотнение и сухость ее в области ушных раковин, на локтях и коленях. Кожа на шее ниже затылка изменена, на ней беловатые плотные рубчики. Выражена бледность кожи пальцев рук, холодные на ощупь. На коже тыльной стороны кистей рук – пятна Готтрона. На коленях сгибание ограничено. Губы, слизистая ротовой полости не изменены. Акт глотания умеренно нарушен.

**Лабораторно-инструментальные данные.** На ФЭГДС: пищевод в средней трети атоничен, расширен. На рентгенограмме: пищевод расширен, снижена перистальтика, продвижение «бариевой каши» замедлено. ЭКГ, ЭхоКГ без особых отклонений. Уз-доплерография вен и артерий конечности цветным картированием - изменения в кровеносных сосудах не выявлены. ОАК, ОАМ без патологических отклонений. При биохимическом анализе крови - умеренное снижение сывороточного железа (5,2 мкмоль/л), гипохлоремия – 110 ммоль/л. Коагулограмма в пределах нормы. В иммунологическом анализе – повышено содержание АНФ (1:80 при норме 1:40). Одновременное присутствие диагностических признаков двух заболеваний соединительной ткани на фоне синдрома Рейно позволяет поставить диагноз – «Смешанное заболевание соединительной ткани: Ювенильный дерматополимиозит + системная склеродермия (системный склероз)». Проведена патогенетическая терапия по стандарту лечения этих заболеваний. Состояние девочки улучшилось, значительно уменьшились жалобы и указанные изменения. Выписана в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжать медикаментозную терапию в амбулаторных условиях, на фоне диспансерного наблюдения.

Второй случай Ж. Дария, 14 лет, поступила в клинику НЦ Педиатрии и Детской хирургии с диагнозом: Смешанное заболевание соединительной ткани. Системная красная волчанка + системная склеродермия.



**Жалобы при этом:** на головные боли, боли в коленных суставах, животе, общая слабость вялость.

**Из анамнеза.** Девочка росла и развивалась соответственно возрасту. В 2015г получила стационарное лечение в ОДБ в отделении комбустиологии. На «Д» учете не состоит.

**Объективные данные:** рост 153 см, масса 43 кг, соответствует возрасту. Кожные покровы бледные, с мраморным оттенком, сухие; гемитропная сыпь на лице, грудной клетке и спине. Периферические лимфатические узлы - увеличены подчелюстные, шейные, паховые до 2-3 размеров. Костно-суставная система: ограничение и разгибательная контрактура в локтевых суставах, сгибательная контрактура в коленных суставах 1 ст. Умеренное ограничение при сгибании и разгибании в лучезапястных суставах, гиперплазия костной ткани в плюстно-фаланговых суставах 1,2,3 пальцев рук, сгибательные контрактуры в межфаланговых суставах кистей рук. Миалгия, гипотрофия мышц на голени и предплечий. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, при пальпации безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул через день, тенденция к запорам.

**Лабораторно-инструментальные данные.** Иммунограмма от 10.10.2017г. Общее количество лейкоцитов в норме. Высокий титр уровня антител к двуспиральной ДНК. Нарушено соотношение клеточных субпопуляций за счет увеличения относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов. На мембране Т-лимфоцитов выявлена экспрессия антигена HLA-B27. Фагоцитарная активность нейтрофилов снижена. Рентгенограмма пищевода от 09.10.2017г. Дефект наполнения бариевой кашой в верхней и нижней трети пищевода с последующим расширением.

ЭКГ, ЭхоКГ без особых отклонений. УЗИ ОБП и почек от 05.10.2017г. Реактивные изменения в паренхиме печени.

Третий случай, Г.Улбосын 8 лет, поступила в 14.11.2017 клинику НЦ педиатрии и детской хирургии с диагнозом: Смешанное заболевание соединительной ткани: Ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный вариант акт-1-2 ст, ФС -2 ст. + Системный склероз, распространенная форма.

**Жалобы при поступлении:** уплотнение кожи рук, в области спины, живота, на обеих ногах, ягодицах. Утренняя скованность, боли в нижних конечностях, контрактура коленных суставов, пальцев ног, межфаланговых суставов кистей рук, контрактура лучезапястных суставов, ограничение сгибания и разгибания в тазобедренном и плечевом суставе.

**Anamnesis morbi:** девочка больна с января 2014 года, получила стационарное лечение с диагнозом: Анемия 3ст, инфекционно-алиментарного генеза НВ-55г/л, эр  $1,8 \times 10^{12/n}$ . В апреле 2015 года мама заметила изменения на коже гипо и гиперпигментации по типу (-) ткани на лице, на носу с переходом на лобную часть слева, на шею, руки, живот, ягодицу, нижние конечности. Девочка стала жаловаться на боли в суставах рук и ног.

**Объективные данные:** состояние девочки средне - тяжелое за счет признаков артрита, склеродермических изменений кожи, утренней скованности. Самочувствие умеренно страдает. Кожа и видимые слизистые бледно – розовые, на коже гипо и гиперпигментации по типу (-) ткани на руках, в области груди, спины, животе, на ягодице, нижних конечностях рубцы с блестящей поверхностью больше справа. **Суставы:** выраженная контрактура коленных суставов 1 ст. (сгибательная и разгибательная), больше справа. Ограничение движений в тазобедренном, плечевом суставе. Ограничение движений в лучезапястных суставах, контрактура в межфаланговых суставах кистей рук и пальцев ног. Утренняя скованность до 40 минут.

**Анализы при госпитализации:** ОАК: Эритроциты -  $6,01 \times 10^{12/l}$ , Нв- 144г/л, тромбоциты- 354 тыс., лейкоциты-  $15,8 \times 10^9/l$ , нейтр – 40,3%, лимфоциты – 32,8%, СОЭ-2 мм/ч. Б/х крови: РФ-20-отр, креатинин- 35,9  $\mu\text{mol/L}$  (норма 53-115,0), АЛТ 10 U/L(норма 0-55), АСТ 20 U/L(норма 5-95), кальций-2,37 ммоль/л, калий-4,2 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, IgA-0,25г/л, IgG-4,41г/л, IgM-0,44г/л, АСЛО-50,0, С3-1,70г/л, С4-0,288г/л, общий белок-59 г/л, мочевины-3,1ммоль/л, общий билирубин-17,6мкмоль/л. Иммунограмма: Общее количество лейкоцитов увеличено. Показатели клеточного звена иммунитета в норме. Фагоцитарная активность нейтрофилов снижена. ИЛ6-12,4пг/мл-положительный, альфа ФНО-5,36пг/мл. Определение уровня аутоантител от 15.06.2017г. АССР-3,46ед/мл-отр, АНСА-0,41 отр, антитела при склеродермии-2,15отр. ИФА: Anti-TPO-0,41IU/ml FT4-61.15ng/dl TSH-3.2457uiU/ml. ОАМ: уд.вес – 1015, рН- 6,0, пл.эпит-4-6-7в п.з., лейк-10-12-15 в п/зр.

**Инструментальные исследования:** УЗИ-картина артрита коленных суставов. Рентгенография кистей с захватом лучезапястных суставов: костно-деструктивных изменений не выявлено. Эзофагография+РОГК Пищевод не изменен. ЭКГ от 16.11.2017г. Ритм синусовый, тахикардия. ЧСС 100-116 в мин. ЭхоКГ от 16.11.2017 г. Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка.

**Лечение:** Подключен ГИБП тоцилизумаб из расчета 12мг/кг, интервал между введениями 14-дней №12-инфузии, затем повторная госпитализация в НЦП и ДХ. Лечение метотрексатом 12,5мг/нед.

**Состояние при выписке:** с незначительным улучшением, утренняя скованность уменьшилась, движение в коленных, голеностопных и в лучезапястных суставах выросли в амплитуде. Склеродермические изменения кожи без динамики.



**Заключение.** Как следует из выше проведенного, СмЗСТ и их признаки встречаются в различных вариантах у одного и того же больного, с различными уровнями поражения тканей. В целом, в последние годы становится очевидным, что СмЗСТу детей не редкость и вопрос их лечения, дальнейшего наблюдения находится на уровне окончательной доработки. Здесь многое зависит от того, какое же заболевание из этого сочетания становится в последующем более манифестным. Имеет значение также особенность течения и темпы прогрессирования патологии [5]. Не меньшую роль в прогнозе играют роль сама форма смешанной патологии, например, системная красная волчанка (СКВ) + дерматополимиозит, СКВ + склеродермия. Риск инвалидизации и летального исхода более высокий у больных с поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы и легочной гипертензией. У большинства больных с носителем HLA – DR3в последующем формируется клиническая картина СКВ с признаками синдрома Шегрена и интерстициальным поражением легких [5,6].

#### Список литературы:

1. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M. et al. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) // Am J Med. – 1972; 52; 2:148-159.
2. Swart J.F., Wulffraat N.M. Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood// IMAJ.-2008; 10:650-652.
3. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. «Руководство по детской ревматологии» М., ГЭОТАР-Медиа, 2011; 481-501.
4. Kook, M.H. Coexisting systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature / M.H. Kook, H.G. Yoo, M.J. Hong, W.H. Yoo // Lupus. – 2012. - No 21: P. 348-349.
5. Казимирко В.К., Коваленко В.Н. Ревматология: Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — 626 с.
6. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 720 с.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ДЦП (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Альдекеева Ж.Е., Божбанбаева Н.С.**

Кафедра амбулаторно-поликлинической педиатрии  
КазНМУ им. Асфендиярова, г. Алматы

**Актуальность.** Детский церебральный паралич (ДЦП) является самым распространенным серьезным нарушением двигательной функции в детском возрасте, который проявляется, прежде всего, нарушением движений и осанки, однако в большинстве случаев присутствует также и задержка в умственном развитии. Существует множество факторов риска, приводящих к данной патологии, самыми распространенными из которых являются низкий вес при рождении, недоношенность, родовая асфиксия и кровный брак. Среди всех случаев 62.6% имеют более, чем один фактор риска, 20.6% – не имеют ни одного [1].

В литературе опубликованы довольно много исследований о факторах риска ДЦП, однако представляет интерес о влиянии различных факторов риска на возникновение той или другой формы этого заболевания.

**Цель** – провести информационно-аналитический поиск международной и отечественной литературы о роли факторов риска в возникновении различных форм ДЦП.

В настоящее время, по МКБ-10 выделяют 6 форм церебрального паралича:

1. Спастический церебральный паралич, квадриплегия (спастический церебральный паралич, тетраплегия)
2. Спастический церебральный паралич, диплегия (врожденный спастический паралич (церебральный), спастический церебральный паралич БДУ)



3. Спастический церебральный паралич, гемиплегия
4. Дискинетический церебральный паралич (дистонический церебральный паралич)
5. Атаксический церебральный паралич
6. Смешанные синдромы церебрального паралича

Известны самые распространенные пренатальные факторы риска спастической формы ДЦП: угроза выкидыша, гипертония, вызванная беременностью, задержка внутриутробного развития и внутриутробная инфекция. Среди перинатальных и постнатальных факторов риска отмечаются гипоксия и затяжные роды. К значительным факторам риска спастической формы ДЦП, Rogoveanu O. с соавторами (2017) относят: возраст роженицы младше 17 лет или старше 40 лет и индекс массы тела больше 25 [2]. В исследованиях Dolk. с соавторами (2010) выявлено наибольшее влияние социальных факторов на развитие спастической формы ДЦП [3].

Смагулова А.Р. и соавторы (2015) утверждают, что факторами высокого риска развития спастической диплегии являются недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, асфиксия в родах, на фоне соматической патологии у беременных [4].

В некоторых исследованиях выявлено, что низкий плацентарный вес увеличивает риск спастической двусторонней гемиплегии [5], а высокий уровень несвязанного билирубина может быть ассоциирован с атаксической формой ДЦП [6].

Преклонный возраст родителей, чаще всего, является фактором риска для возникновения дискинетической формы ДЦП [7]. Кроме того, существует утверждение, что материнская инфекция важна только как фактор риска спастической гемиплегии, тогда как неонатальные инфекции, по-видимому, играют роль в двустороннем спастическом и дискинетическом церебральном параличе [8].

По данным исследований Areeb Sohail Bangash и соавторов (2014), спастическая квадриплегия и диплегия были вызваны, главным образом, отсутствием антенатальной помощи (30%), а также домашними родами (35%) соответственно. Среди лиц, страдающих смешанным типом ДЦП, кровное родство выступает как основной фактор риска (15%). Неонатальные судороги (10%) и низкий вес при рождении (10%) были доминирующими факторами риска среди лиц с дистонической формой ДЦП [9].

В работе Чепайкиной К.О., Ахановой А. А. (2015), ведущими факторами риска развития дискинетической формы являются факторы перинатального периода: экстрагенитальная патология – 55%, инфекционная патология – 51 %, гестоз 1 половины беременности – 51 %; факторы интранатального периода: преждевременные роды – 51 % и постнатального периода: желтуха – в 60 % наблюдений [10].

Согласно данным некоторых исследований, наиболее частая причина атаксии – гидроцефалия (23,3%), за которой следуют перинатальные проблемы (20%) [11]. Частое наличие малых аномалий развития у детей с атаксической формой свидетельствует о ранних пренатальных факторах риска, предположительно на 16 неделе беременности [12].

Имеются исследования, в которых основным фактором риска развития дискинетической формы ДЦП является желтуха новорожденных [13].

Согласно результатам исследования Гайнетдиновой Д. (2011), недоношенность является наиболее частым фактором риска спастической диплегии, в то время, как гемипаретическая и атаксическая формы чаще возникают у детей, родившихся в срок. Та же закономерность наблюдается и в отношении массы тела новорожденного: спастическая диплегия чаще возникает у детей с экстремально низкой массой тела, а для нормальной массы тела наиболее типичны гемипаретическая и атаксическая формы [14].

Если говорить о постнатальных факторах риска, то в работе Himmelmann, K (2014) инфекция ЦНС чаще приводила к дискинетической форме ДЦП, фебрильный эпилептический статус – к атаксической, а церебральные инфаркты – к спастической гемиплегии [15].

Имеется множество исследований о роли генетических мутаций в возникновении различных форм ДЦП. Так, изучение частоты генетических причин ДЦП у детей, рожденных в срок, выявило генетические нарушения в 60% случаев при спастической гемиплегии, в 45% случаев – спастической диплегии, и, практически в 100% случаев – атаксической формы [16]. По данным Kubota N с соавторами (2018), спастическая форма ДЦП может возникнуть вследствие генетических нарушений [17]. Опубликованы данные, что мутации в AP4M1, AP4B1, AP4S1 и AP4E1 вызывали спастическую параплегию-квадриплегию в нескольких разных семействах [18]. Имеется теория о том, что спастическая форма ДЦП может быть ассоциирована с тромбофилией и наличием мутации фактора Лейден V. [19].

В работе Parolin Schnekenberg и соавторы (2015) впервые сообщается, что атаксический подтип церебрального паралича может быть вызван де ново-доминантными точечными мутациями, которые связаны с увеличением родительского возраста, что объясняет спорадический характер этих случаев [20]. Атаксическая форма ДЦП в некоторых случаях вызывает миссенс-мутацию в гене ITPR1 [21].

Таким образом, этиология ДЦП до конца не изучена и имеется множество патогенных факторов, приводящих к развитию той или иной формы. Прослеживается взаимозависимость различных факторов и форм ДЦП. Патология перинатального периода (недоношенность, низкий вес новорожденного, асфиксия, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга) коррелирует со спастической формой ДЦП, в то время как заболевания неонатального периода (неонатальная желтуха, неонатальные инфекции) – с дискинетической формой. Множество исследований выявило генные мутации, которые могут быть ответственны за появление спастической и атаксической формы ДЦП.



## Список литературы:

1. Erkin, Gulden; Delialioglu, Sibel Unsal; Ozel, Sumru; Culha, Canan; Sirzai, Hulya. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases //International Journal of Rehabilitation Research – March - 2008 - Volume 31. - Issue 1 – P. 89-91. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01083.x
2. Rogoveanu, O., Tu-escu, N., Kamal, D., Alexandru, D., Kamal, C., Streba, L., & Trăistaru, M. Correlations between risk factors and functional evolution in patients with spastic quadriplegia // Journal of Medicine and Life. – 2016 - 9(2)-P. 170–176.
3. Dolk, H., Pattenden, S., Bonellie, S., Colver, A., King, A., Kurinczuk, J. J., Parkes, J., Platt, M. J. and Surman, G. Socio-economic inequalities in cerebral palsy prevalence in the United Kingdom: a register-based study // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2010. – 24: P. 149–155. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01083.x
4. Смагулова А.Р., Мухамбетова Г.А., Г.Б. Кадржанова. Факторы риска развития спастической диплегии // Вестник КазНМУ. – 2015 - №3 – С. P. 89–91.
5. Strand K.M., Andersen G.L., Haavaldsen C., Vik T., Eskild A. Association of placental weight with cerebral palsy: population-based cohort study in Norway. //BJOG. – 2016 Dec;123(13): P. 2131-2138. doi: 10.1111/1471-0528.13827. Epub 2015 Dec 22.
6. Lee Y.K., Daito Y., Katayama Y., Minami H., Negishi H. The significance of measurement of serum unbound bilirubin concentrations in high-risk infants. //Pediatr Int. – 2009 Dec;51(6): P.795-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02878.x. Epub 2009 Apr 3.
7. Dinah S Reddihough, Kevin J Collins, The epidemiology and causes of cerebral palsy//Australian Journal of Physiotherapy – 2003 – Volume 49, Issue 1, P. 7-12, ISSN 0004-9514,
8. Ahlin K., Himmelmann K., Hagberg G., Kacerovsky M., Cobo T., Wennerholm U.B., Jacobsson B. Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term. // Obstet Gynecol.- 2013 Jul;122(1):P.41-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e318297f37f
9. Areeb Sohail Bangash, Muhammad Zaid Hanafi, Rabia Idrees, Nosheen Zehra Risk factors and types of cerebral palsy // J Pak Med Assoc. – 2014 Jan;64(1):P.103-7
10. Чепайкина К. О., Аханова А. А. Факторы риска развития дискинетической формы ДЦП // Молодой ученый. — 2015. — №7. — P. 323-329. — URL <https://moluch.ru/archive/87/16643/> (дата обращения: 23.01.2018).
11. Nafissi, Shahriar & Maghdouri, Ahmad & Sikaroodi, Hajir & Simindokht Hosseini, Seyede. Epidemiology of Cerebellar Ataxia on the Etiological Basis: A Cross Sectional Study // Acta Medica Iranica – 2012 – 47 (6) P.:465-468.
12. Pharoah P.O.D. and Dunder Y. Monozygotic twinning, cerebral palsy and congenital anomalies // Human Reproduction Update – 2009 -Vol.15, No.6 P. 639–648/
13. Сасанова А. С. Лечение и профилактика гиперкинетической формы детского церебрального паралича // Вестник казахского национального медицинского университета. Научно-практический журнал “Нервные болезни”. Материалы научно-практической конференции – 2010 - №3 P. 101-103
14. Гайнетдинова Д.Д., Гайсина Л.З. Клинико-эпидемиологическая характеристика и анализ некоторых факторов риска детского церебрального паралича по данным госпитального регистра Республики Татарстан //Казанский мед. журнал – 2011. №6. P. 823-827 URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskaya-harakteristika-i-analiz-nekotoryh-faktorov-riska-detskogo-tserebralnogo-paralicha-po-dannym-gospitalnogo>
15. Himmelmann, K. and Uvebrant, P. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period 2003–2006 // Acta Paediatr – 2014 -103: P. 618–624. doi:10.1111/apa.12614
16. Costeff H. Estimated Frequency of Genetic and Nongenetic Causes Of Congenital Idiopathic Cerebral Palsy in West Sweden // Ann Hum Genet. 2008 Sep; 68(Pt 5):P. 515-20.
17. Kubota N., Yokoyama T., Hoshi N., Suyama M. Identification of a candidate enhancer for DMRT3 involved in spastic cerebral palsy pathogenesis // Biochem Biophys Res Commun. – 2018 – Jan 3. pii: S0006-291X(18) P. 30011-1. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.011.
18. Fahey, M. C., Maclennan, A. H., Kretzschmar, D., Gecz, J. and Kruer, M. C. The genetic basis of cerebral palsy // Dev Med Child Neurol – 2017 – 59 P. 462–469. doi:10.1111/dmnc.13363
19. Yehezkel-Schildkraut, Vered & Kutai, Miriam & Hageirat, Yaser & Levin, Carina & Alon Shalev, Stavit & Mazor, Galia & Koren, Ariel. Thrombophilia: A risk factor for cerebral palsy? // The Israel Medical Association journal: IMAJ – 2008 – 7. P.808-11.
20. Ricardo Parolin Schnekenberg, Emma M. Perkins, Jack W. Miller, Wayne I. L. Davies, Maria Cristina D'Adamo, Mauro Pessia, Katherine A. Fawcett, David Sims, Elodie Gillard, Karl Hudspith, Paul Skehel, Jonathan Williams, Mary O'Regan, Sandeep Jayawant, Rosalind Jefferson, Sarah Hughes, Andrea Lustenberger, Jiannis Ragousis, Mandy Jackson, Stephen J. Tucker, Andrea H. Németh. De novo point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy // Brain – 2015 – 138 P. 1817-32 10.1093/brain/awv117.
21. Das J, Lilleker J, Shereef H, Ealing J. Missense mutation in the ITPR1 gene presenting with ataxic cerebral palsy: Description of an affected family and literature review // Neurol Neurochir Pol. - 2017 Nov - Dec;51(6):P.497-500. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.06.012. Epub 2017 Jul 8.



## НӨРЕСТЕЛЕРДЕГІ ӨҢЕШТІҢ АТРЕЗИЯСЫНЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМІНІҢ ЖӘНЕ ЕМІНЕН KEЙІНГІ АСҚЫНУЛАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУДЫ ЖЕТІЛДІРУ

**Акшолоков М.К., Джакова Г.Е., Рамазанов Е.А., Санбаев М.С.**

Семей мемлекеттік медициналық университеті. Павлодарлық филиалы.  
Павлодар облыстық балалар ауруханасы. Павлодар қ.

**Өзектілігі.** Өңеш атрезиясы (ӨА) – нәрестелердің туа біткен даму ақауына жатады. Неонатолог, реаниматолог, балалар хирургі тәжірибесінде кездесіп, уақытында диагностикалау мен жедел хирургиялық ем көрсетуді талап ететін ақау. Жиілігі нәрестелер арасында 1:3500 қатынасында кездеседі [1]. Бұл ақаудың жиі кездесетін түріне (88%) өңеш атрезиясының төменгі трахея – өңештік жыланкөзі болып отыр [2,6]. ӨА емдеудің жетістіктерінің жоғары болуына қарамастан, шешілмеген мәселелер әлі де сақталуда, олардың құрамына техникалық сұрақтар, науқастың туған сәтінен бастап бапталуы мен оперативтік емге даярлануының сұрақтары және дәрігерлер аралық бала күтімінің үздісіздігі [4,5,7,8] мәселелері сақталуда. Науқастар арасындағы осы даму ақауының түрінен өлім көрсеткіші 30-40 % сақталып отыр [5]. Где страницы в источнике?

Соңғы 10 жылдағы ӨА емдеудің жоғарғы көрсеткіштері медициналық техниканың жақсаруы мен неонаталдық қызметтің күшейтілуі мен, балалар мен нәрестелер хирургиясының, нәрестелердің интенсивтік емі мен анестезиологиялық қызметтің жетілдірілуі мен байланысты. Өңеш атрезиясы бар нәрестелердің тірі қалуының көрсеткіші бүгінгі таңда жоғарлауда.

Өңеш атрезиясының емінің жақсаруы, науқастардың тірі қалуының көрсеткішінің көтерілуі, бүгінгі таңда жаңа мәселелердің пайда болуына әкеп соқты. Бұл науқастардың операциядан кейінгі өмір сапасының төмендігі.

Операцияда кейінгі асқынулар қатарында ең көп бөлігін алып отырған мәселе 70 % көрсеткішпен асқазан – өңештік рефлюкс ауруы, эзофагит пен, созылмалы рецидивирлеуші пневмониямен, физикалық дамуының төмендеуімен және гипотрофиямен көрініс табады [1,5,7,9]. Эзофаго-эзофагоанастомоздың тұрақтылығының бұзылуы (5-16%), операциядан кейінгі анастомоздың стриктуралары (40 %), трахея - өңештік жыланкөздің рецидиві (3 – 14 %), трахеомалация (10 %). Бұл асқынулардың емі қайта оперативтік ем жасауға себеп болып отыр [5, 7, 9].

**Зерттеу мақсаты.** Нәрестелердегі өңештің атрезиясының диагностикасын, оперативтік ем көрсетудің алгоритімдік құрамасын жақсарту арқылы операциядан кейінгі асқынулар мен шетінеудің көрсеткіштерін жақсарту.

**Материалдары мен әдістемесі.** Павлодар қаласының Облыстық балалар ауруханасында 2005 – 2015 жж. Аралығында 22 нәресте өңеш атрезиясымен ем алған. Балалардың көпшілігі ауруханаға өмірінің 1 тәулігінде түскен. Олардың санатында 19 (86,3%) бірінші тәулікте қабылдана, 3 (13,7%) нәресте өмірінің 2 тәулігінде қабылданды.

Ұлдар 68,1% құраса. Қыздар 31,8% құраған. Науқастардың 14 –де (63,6%) мерзімсіз туу 1-2 дәрежесінде болды. Барлық балалар аспирациялық пневмония клинкасымен келіп түсті. Пневмонияның ауырлығы өңеш атрезиясын диагностикалау іс-шаралардың мерзіміне тікелей байланысты. Қосымша дамуының ақаулары ретінде 3 (13,3%) нәрестеде анустың төменгі атрезиясы кездесті. 8 (36,3%) науқаста жүректің туа біткен ақаулары: ашық артериалды өзек, ашық овальдік тесік, қарынша және құлақша аралық перделердің ақауы байқалды. 16 (72,7%) науқаста орталық жүйке жүйесінің перинаталді ишемиялық бұзылысы, қозғалыс белсенділігінің төмендеуі ауруы кездесті. ӨА ақауының түрінің классификациясы Gross бойынша жүргізілді. «С» түріне 19 науқас (86,3%). «А» түріне 2 (9%) болып жіктелді.

Өңеш атрезиясының ерте анықталуы, хирургиялық емнің жоғарғы эффективті болатынының негізгі көрсеткіші. Өңеш атрезиясының диагностика шаралары қаратына жүкті азамташардың антенатальдік ультродыбыстық зерттеуден өткізуден басталды. Зерттеуден өткен жүкті азаматшалар арнайы даярланған перинатальді орталықта босандырылуы тиіс. Нәрестелерді туған сәттен жүргізу, неонатолог-реаниматолог қызметі мен тікелей байланысты, дұрыс және ерте диагностикалау, дұрыс және уақытылы білікті мамандармен ерте интенсивтік емге алынуы, дұрыс және уақытылы барлық тасмалдау технологияларын сақтай отырып хирургиялық көмек беру нүктесіне жеткізу, өңеш атрезиясының ем мәселелерін шешпек. Бұл ем көрсетудің жолдары үздіксіздік (преемственность) принциптеріне негізделуі тиіс.

Соңғы 10 жылда біздің ауруханада туа біткен хирургиялық ақауы бар нәрестеледі, соның ішінде өңеш атрезиясы бар науқастарды жүргізудің алгоритімі құралып, тиімді түрде жұмыс жасауда. Жүкті азамташардың антенатальдік ультродыбыстық зерттеуден өткізгеннен кейін, анықталған ақауы бар жүкті әйелдерді арнайы тудыру орындары бар перинаталдық орталыққа қабылданып, босандыру. Неонатолог және неонатолог реаниматолог өңеш атрезиясының диагностикасы мақсатында тиісті симптомдары мен өңештің катетеризация-





сын, Элефант сынамасын өткізеді. Энтеральді тамақтануы жүргізілмейді. Науқастардың бас, кеуде бөлімі 60 ° бұрышпен көтеріліп жатқызылады, өңештің оральді бөлігінен үнемі катетрмен сілекейі сорылуы тиіс. Неанотолог хирург кеңесінен кейін, тасымалдау бригадасы арқылы, құрамында: неонатальдік реаниматолог, мед бике, реанимобилде облыстық балалар ауруханасына ауыстырлады, бірден ренамициялық бөлімге қабылданады. Диагностикалық шаралар интенсивтік еммен бірге жалғастырылады. Науқастың өңешін катетеризациясы және 1,0 мл контрастық зат жіберу арқылы горизонтальді немесе вериткалді рентген суреттерін алып өңеш атрезиясының қай түрі екеніне көз жеткізу. Зерттеу соңында контраст затты сорып алу керек. Аспирациялық пневмонияның емі ретінде алғашқы сәттерден кең спектрлік антибиотиктер бірнеше топпен комбинацияда беріледі. Инфузиялық, гемостатикалық, бронхолитикалық, муколитикалық ем жүргізіледі. Жоғарғы тыныс жолдарының санациясы мақсатында дүниеген келген науқастар бірден интубацияланады. Интенсивті терапияның эффектілігі бала жағдайының тұрақтануы, гемодинамиканың және диурездің қалпына келуі және тыныс жетіспеушілігінің дәрежесінің төмендеуі арқылы бағаланады. Науқастарды оперативтік емге даярлау науқас жағдайына тікелей қатысты бір немесе екі күн жүргізіледі.

Өңеш атрезиясының емі, атрезияның түріне тікелей қатысты болып отыр.

Оперативтік ену жолы оң жақтан 3-4 қабырға аралық кеңістіктен орындалады. Плеврадан тыс жолмен көкірек қуысы мүшелеріне дейін жетеміз, осы аймақтан v. azygos анықталады, біз өзіміздің операцияларда бұл венаны сақтауға тырысамыз. Онымен бірге v. Azygos трахея-өңештік жыланкөзді табудың ориентіры болып табылады. Трахея-өңештік жыланкөздің байлануы техникалық жағынан трахеяға тақау байланып, тігіледі. v. Azygos болашақта жыланкөздің рецидивін болдырмайтын табиғи бөгет ретінде қолданамыз. Өңештің аборальді сегментінің мобилизациясы техникалық орындалуы бұл аймақтардың қанмен қамтамасыз етілуінің ерекшеліктеріне сай байыппен жүргізіледі. Өңештің оралді бөлігінің анықталуы мен мобилизациясы, өңешке зонд (СН №8) жіберу арқылы жүргізіледі. Зондтың көлемі нәрестенің дамуының дәрежесіне және өңештің көлеміне сай анықталады.

Операцияның жоғары тиімділігі, өңештің атрезияланған аймақтарының мобилизациясы кезіндегі өңеш тінінің қабырға ішілік тамырларының сақталуы мен анастомоз аймағының ишемиясының дәрежесінің төмен болуы арқылы қол жеткіземіз. Ол үшін аборалді бөліктің минимальді мобилизациясы жасалады. Осымен бірге ем барысындағы n.vagus – тың ерте анықталуы, зақым келтірмей орындалуы, операциядан кейінгі кезеңдегі иннервацияның бұзылуын және өңештің персатльтикасының нашарлауының алдын алды. Сонымен бірге, трахея-өңештік жыланкөздің дисплатикалық тіндері мен өңештің тіндерінің нақты шекарасын анықтау. Біріншілік эзофаго-эзофаго анастомоз салу кезінде диастазаның көлемдерінің 0,5-3,5 см болуына қарамастан мобилизация техникасының жетілдірілуі негізінде біріншілік диастаза жасалынды. Соңғы 10 жылда екі қатарлы тігіс салудан бастартылды. Сол арқылы, бір қатарлы атраватикалық тігіс материалды (викрил 6/0) қолданып, соңы-соңына анастомоз жасалынады. Анастомоз алдында, өңеш арқылы асқазанға ерте энтеральді тамақтандыруды бастау мақсатында зонд орналастырылады. Операция артқы көкірек қуысына микроиригатор қалдырумен, қабаты бойынша тігіс салумен аяталады.

**Зерттеу нәтижесі.** Ерте операциядан кейінгі кезеңде 1 науқаста (4,5%) жетілмей туу фонында, асперациялық пневмонияның асқынуы, иммундық жүйенің жеткіліксіздігі, жүрек-тамыр және жүйке жүйесінің қосымша ауруларының асқынуы, сепсистің қосылуы себебті шетінеуі болды. Патология-анатомиялық секция кезінде анстомоздың тұрақсыздығы, стиктурасы мен қабынуы анықталған жоқ.

Операцияда кейінгі кезеңде науқастардың энтералді тамақтануы 6-7 тәуліктен зонд арқылы жүргізілді. Динамикада тамақтандыру көлемі баяу көтерілді. Операциядан кейінгі 14-15 тәулікте анастомоз кезінде қойылған зонд алынып, өңештің өтімдігі мен анастомоздың қалыптылығын тексеру мақсатында контрастық рентген зерттеуі жасалды. Операциядан кейінгі 21 тәулікте нәрестелерге ФГДС жасалып, стриктура профилактикасы ретінде өңештің буждауы жасалды. Өңештің стриктурасы операциядан кейінгі кеш кезеңде 2 (9%) нәрестеде кездесті, нәрестелерді буждау 3 сеанспен орындалды, қанағатты күйде үге шығарылды.

Нәрестелердің емнен кейінгі диспансерлік бақылауына 1 жылдан 10 жылдық мерзіммен 13 науқас (59,0%) бақыланды. 3 науқаста (13,6%) анастомоз аймағының стеноздануы байқалып, қайта буждау кезеңінен кейін оң клиникалық эффект байқалды. Осындай фактілер, науқастар тобының диспансерлік бақылауының қажеттігін көрсетеді.

**Қорытынды.** Өңеш атрезиясы хирургиялық коррекция жолымен емге бағынатын, Павлодар облысында жеткілікті көлемде жиі кездесетін даму ақауы болып табылады. Клиникада қабылданған диагностикалық және емдік алгоритмдер комплексі өзінің эффектілігін байқатып, хирургиялық ем жүргізудің жетістігін көрсетіп отыр. Осы орайда қолданылатын диагностикалық-ем шараларының нәрестеге ем көрсетудің дәрігерлер арасындағы үзіксіздіктің орыны ерекше екендігі анық байқалады. Әрбір нәрестеге өңеш атрезиясының түріне байланысты индивидуалді ем тактикасының қолданылуы, өңештің атрезияланған шеттерінің мобилизациясының жетілдірілуі, тігіс материалының дұрыс таңдалуы, операциядан кейінгі ерте және кеш асқынулар стриктурасын, анастомоздың тұрақсыздығын, трахея-өңеш жыланкөзінің рецидивін, асқазан-өңештік рефлюкс ауруының дамуын алдын алуға жол ашты.



#### Пайдаланылған әдебиеттер тізімі:

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия.-СПб.:ИЧП Хардфорд, 1996. - Т.1, 384 Б.
2. Пороки развития пищеварительного тракта у новорожденных: Методич. пособие. - СПб.: Изд-во 2002. С. 5-17. 4. DeLorimier AA, Harrison MR. Esophageal atresia: embryogenesis and management // World J. Surg.- 1985.-V.9.-P. 250-257.
3. Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., Батаев С.-Х.М. и др. Осложнения оперативного лечения атрезии пищевода // Детская хирургия. - 2001.-№3. - Б. 44-46.
4. О сроках выполнения пластики пищевода у детей с его атрезией / Б.- Х.М. Батаев, А.Ю. Разумовский, А.И. Захаров и др. // Хирургия. - 2002. - № 11. - С. 19-23.
5. Рахимов Р.Ж. Лечение атрезии пищевода у детей / Р.Ж. Рахимов, К.К. Рахимжанов, К.С. Рахимжанов // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. - 1998. - №3-4. - Б. 76.
6. Чепурной Г.И., Розин Б.Г. Трудности диагностики атрезии пищевода с нижним трахеопищеводным свищом // Детская хирургия. - 2016. - №20(4). - Б.218-219
7. Хирургическая тактика при различных формах атрезии пищевода у детей.-//Детская хирургия. -2013. - №4.- Б.29-30
8. Атрезия пищевода в составе VACTERL ассоциации // Детская хирургия. / Козлов Ю.А., Звонков Д.А. -2015 г 21(1). Б. 4-10.
9. Баиров Г.А. Атлас операций у новорожденных / Г.А. Баиров, Ю.Л. Дорошевский, Г.К. Немилова. М.: Медицина, 1984. - 251 Б.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ АУТИЗМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Аманова А.К., Кенжегулова Р.Б, Абзуллин А.Т.**

Национальный научный центр материнства и детства КФ «УМС», г.Астана

**Актуальность:** Аутизм, впервые описанный в 1940-х годах Лео Каннером, долгое время считался редким заболеванием. На сегодняшний день увеличивается соотношение числа заболевших по сравнению с прошлыми годами. В связи с этим, исследователи продолжают обсуждать, является ли это результатом возникновения новых случаев, или расширением диагностических критериев и появлением более совершенных методов диагностики. Несмотря на наличие надежных методов ранней диагностики, средний возраст, когда ребенку выставляется диагноз, составляет от 4 до 5 лет. По данным многочисленных исследований, ранняя диагностика детского аутизма позволит начать реабилитационные мероприятия как можно раньше, что безусловно, является очень важным для дальнейшего качества жизни больных.

Учитывая это, болезнь должна быть верифицирована на раннем этапе, и выйти на первые ряды актуальных тем.

Согласно данным ВОЗ за февраль 2016 года, 1 из 160 детей страдает расстройством аутистического спектра. Центр по контролю и профилактике заболеваний США отмечает, что у 1 из 68 детей ранний детский аутизм является преобладающим состоянием среди всех расстройств аутистического спектра. В 2003 году в Казахстане проживало 77 детей с диагнозом аутизм, в 2015 году – 1456, на конец 2015 года детей с аутизмом насчитывалось уже 1956 (по данным Национального научно-практического центра коррекционной педагогики). В Казахстане за 2017 год только в четырех центрах «Асыл Мирас» записано 995 детей, скрининг и диагностику прошли 883, получили услуги – 1423 ребенка с расстройствами аутистического спектра. Таким образом, общих эпидемиологических данных о статистике в нашей республике на сегодняшний день нет.



**Цель исследования:** определить и внедрить в практику методы ранней диагностики аутизма.

**Основная часть:** Детский аутизм – это общее расстройство развития, которое характеризуется выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия. Симптомы аутизма обычно появляются в течение первых трех лет жизни. Для родителейстораживающими признаками в раннем детском возрасте должны быть такие явления, как сниженная реакция на имя или голос, неспособность ориентироваться на лицо родителя, пониженный интерес к играм, пониженный интерес к ровесникам, неспособность приносить какие-либо предметы, чтобы показать родителям. По литературным данным, аутизм почти в 5 раз чаще встречается у мальчиков (1 из 42), нежели у девочек (1 из 189). На сегодняшний день не существует медикаментозного лечения аутизма. Главное и почти единственное лечение – это обучение и общение. То есть, главным образом – реабилитация и интеграция в общество.

Самое главное при выявлении клинических симптомов расстройств аутистического спектра – своевременная диагностика. Как уже говорилось выше, чем раньше удастся выявить аутизм, тем сильнее это облегчит задачу дальнейшей коррекции и реабилитации. Для нашей страны очень важное значение имеет налаживание ранней диагностики аутизма. Для этого необходимо дополнительное обучение педиатров, неврологов и психотерапевтов.

В мире существуют различные скрининговые методы диагностики раннего детского аутизма, такие как SCQ, CASD, M-CHAT.

На сегодняшний день в условиях нашего отделения неврологии раннего возраста ННЦМД КФ «УМС» успешно используются тесты по методике CASD для детей с клиническими проявлениями расстройств аутистического спектра.

Опросник расстройств аутистического спектра (CASD) состоит из тридцати вопросов, объединенных в разделы «Проблемы с социальным взаимодействием», «Навязчивые действия», «Телесно-чувствительные нарушения», «Отклонения в общении и развитии», «Нарушения настроения», «Проблемы со вниманием и осознанием опасности», т. е. включает в себя как основные диагностические критерии аутизма, так и сопутствующие состояния, не обладающие высокой специфичностью для РАС, но, несомненно, значительно снижающие качество жизни семьи и требующие внимания специалиста. Родителям или другим взрослым предлагается отметить симптомы, которые типичны для ребенка в настоящее время или были типичны в прошлом. Как и SCQ, CASD может применяться в качестве основы для интервью. Целевая группа «аутистического спектра» определяется, если симптомы присутствуют в количестве, превышающем пороговое значение. Стандартизация метода проходила на выборке детей с РАС, диагноз которых был определен с помощью критериев «Диагностического статистического руководства» (DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Американской ассоциации психиатров четвертого пересмотра и подтверждает концепцию единого аутистического спектра, которая лежит в основе пятого пересмотра этого руководства.

**Материалы и методы:** Исследование проводилось в отделении неврологии раннего возраста КФ «УМС» АО «Национальный научный центр материнства и детства». Всего было обследовано 219 детей с клиническими проявлениями расстройства аутистического спектра за 2016-2017гг. Из них 148 (67%) мальчиков и 74 (33%) девочек в возрасте от 2 до 10 лет. Средний возраст составил 3,8 лет. В 2016 году обследование проводилось без опросников расстройства аутистического спектра, диагноз выставлялся только на основании заключения психотерапевта. Родителям детей, проходивших обследование в 2017 году, предлагался опросник CASD (в 90% случаев это были матери обследуемых). Специалист, который проводил исследование, просил родителей оставлять незаполненными разделы, вызывающие вопросы, и разъяснял непонятные вопросы перед тем, как родители отвечали на них. В дальнейшем оценивались баллы по результатам опросников.

Клинические критерии, на основе которых были подозрения на аутизм: задержка речевого развития, стереотипные или повторяющиеся движения, отсутствие понимания обращенной речи, эхолалия, отсутствие интереса к играм со сверстниками, сильная привязанность или озабоченность необычными объектами.

Все пациенты были разделены на группы:

Клинические проявления расстройства аутистического спектра, сопровождающиеся судорогами – у 30 детей (13%) были судороги в анамнезе.

Клинические проявления расстройства аутистического спектра без судорог – у 189 детей (75%) из общего количества исследуемых судороги в анамнезе не отмечались.

Клинические проявления расстройства аутистического спектра, сопровождающиеся задержкой моторного развития в анамнезе – у 24 детей (10%) из 219 в анамнезе имеются данные о задержке моторного развития.

Клинические проявления расстройства аутистического спектра, сопровождающиеся задержкой моторного развития в анамнезе – у 195 детей (89%) из 219 в анамнезе отсутствуют данные о задержке моторного развития.

Помимо опросника расстройств аутистического спектра, всем детям проводилось 3-х часовая ЭЭГ на аппарате «Нейрон-спектр-5» (Производство Россия) с наложением специальной шапочки из 19-ти чашечных скальповых электродов по Международной системе размещения электродов «10-20», МРТ головного мозга



под наркозом с целью дифференциальной диагностики с эпилепсией и другими заболеваниями, сопровождающимися структурными изменениями в головном мозге.

**Результаты:** В ходе исследования возникли некоторые трудности, связанные с пониманием опросника CASD. Так как опросники давались на русском языке, некоторые родители затруднялись на них ответить.

В результате исследования детей с клиническими проявлениями расстройства аутистического спектра были выставлены диагнозы:

Детский аутизм – 115 детей (52%). Из них 36 девочек (28,8%), 79 мальчиков (63,2%). Средний возраст – 4 года. За 2016 год – 32 ребенка с диагнозом детский аутизм (27%), из них 14 девочек (43%), 18 мальчиков (56%). Средний возраст – 4,5 лет. Самый ранний возраст – 1 год 7 месяцев. За 2017 год – 83 ребенка с диагнозом детский аутизм (72%), из них 22 девочек (26%), 61 мальчиков (73%). Самый ранний возраст – 2,4 года. Средний возраст – 3,6 лет.

По данным результатов ЭЭГ пациенты были разделены на группы с наличием и отсутствием эпилептиформной активности: у 85 детей (73%) была обнаружена эпилептиформная активность в виде сочетания острых волн, комплексов пик-медленная волна, острая-медленная волна. У 30 детей (26%) эпилептиформная активность на ЭЭГ не регистрировалась.

По данным результатов МРТ головного мозга у 16 детей (13%) были обнаружены минимальные постгипоксические изменения, у остальных 99 исследуемых (86%) изменений на МРТ головного мозга не обнаружено.

Задержка психоречевого развития с аутистическими проявлениями – 24 детей. Из них 14 девочек (58%), 10 мальчиков (41,6%). Средний возраст – 3,7 лет.

По данным результатов ЭЭГ: у 13 детей (54%) была обнаружена эпилептиформная активность в виде единичных острых волн, комплексов пик-медленная волна. У 11 детей (45%) эпилептиформная активность на ЭЭГ не регистрировалась.

По данным результатов МРТ головного мозга у 5 детей (20%) были обнаружены минимальные постгипоксические изменения, у остальных 19 исследуемых (79%) изменений на МРТ головного мозга не обнаружено.

Задержка психоречевого развития без аутистических проявлений – 80 детей. Из них 24 девочки (30%), 56 мальчиков (70%).

По данным результатов ЭЭГ: у 26 детей (33%) была обнаружена эпилептиформная активность в виде сочетания острых волн, острая-медленная волна. У 44 детей (55%) эпилептиформная активность на ЭЭГ не регистрировалась.

По данным результатов МРТ головного мозга изменений не обнаружено.

**Выводы:** За период 2016-2017гг. самый ранний возраст, в котором был выставлен детский аутизм, составляет 1 год 7 месяцев. В возрасте 2 лет диагноз подтвердился у 10 детей (8%) из 115, 3 лет – у 28 исследуемых (24%), с 4 до 7 лет – 64 (56%), с 8 до 10 лет у 6 детей (5%). Количество детей, с установленным диагнозом детский аутизм, с использованием методики CASD в раннем возрасте за 2017 год увеличилось в 2,5 раза по сравнению с 2016 годом, что позволяет говорить о надежности данной методики и возможности использования ее в качестве скринингового метода. Также можно сказать, что это связано с повышением информированности родителей, педиатров и неврологов, которые своевременно отправляют детей для специализированной диагностики. Не исключается появление новых случаев.

#### Список литературы:

1. Centers for Disease Control and Prevention Autism spectrum disorder (ASD) data & statistics. 2016. [Accessed April 11, 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>.
2. Сорокин А.Б., Зотова М.А., Коровина Н.Ю. Скрининговые методы для выявления целевой группы «спектр аутизма» педагогами и психологами // Психологическая наука и образование. 2016. Том 21. № 3. С.7–15. doi:10.17759/pse.2016210302
3. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81–102. [PubMed].
4. Зотова М.А. Использование методов предварительной диагностики и опросников родителей для выявления РАС [Methods of Preliminary Diagnostic and Parents' Questionnaires for ASD Identification] 2016. 13 p.
5. Coleman M, Gillberg C. *The Autisms*. Oxford; Oxford University Press; 2012.
6. Горбачевская Н. Л. Возрастные особенности электроэнцефалограммы здоровых детей и подростков // Детская и подростковая психиатрия. Клинические лекции для профессионалов / Под ред Ю. С. Шевченко. М.: МИА, 2011. С. 643–658.



7. Early Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder Under 3 Years of Age: Recommendations for Practice and Research / Zwaigenbaum L., Bauman M.L., Choueiri R., Kasari C., Carter A., Granpeesheh D., Mailloux Z., Smith Roley S., Wagner S., Fein D., Pierce K., Buie T., Davis P.A.
8. Sorokin A.B., Davydova E.Yu. Autism Diagnostic Evaluation Schedule (ADOS-2) for Evaluation of Behavior and Communication in Toddlers with Concern of Autism Spectrum Disorder. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders (Russia)*. 2017. Vol. 15. No 2. Pp. 38—44. doi: 10.17759/autdd.2017150204

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТОНИЯ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Аралбаева М.К., Алимбаева А.Р.

Государственный Медицинский Университет г.Семей

**Актуальность.** Укрепление репродуктивного здоровья граждан и охраны здоровья матери и ребенка является одной из основных задач Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы. В рамках реализации Государственной программы принимаются системные меры по снижению младенческой смертности. Согласно данным ВОЗ, на долю новорожденных приходится 45% всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет. Большинство всех случаев смерти в неонатальный период (75%) происходят на первой неделе жизни, а 25-45% из них – в течение первых 24 часов. По данным Комитета по статистике Республики Казахстан показатель младенческой смертности в 2016 году снизился на 8,4%, составив 8,6 на 1000 родившихся живыми против 9,39 в 2015 году. Ведущими причинами младенческой смертности являются: состояния, возникающие в перинатальном периоде – 57,3 %, врожденные пороки развития – 23,4 %, “прочие” заболевания – 5,8 %, несчастные случаи – 4,6 %. Наряду со снижением смертности отмечается повышение риска развития инвалидизирующих осложнений у выживших детей. Так, Вермонт — Оксфордская сеть в 2010 году опубликовала данные по 6198 недоношенным массой 401–1000 грамм из 33 медицинских центров США за предшествующие 24 месяца. За период наблюдения умерли 88 младенцев (1,4 %), еще у 34 % новорожденных констатирована глубокая инвалидность, ассоциированная, прежде всего, с тяжелыми перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) [1,6]. В связи с этим особое значение приобретает терапия критических состояний новорожденных как в плане танатогенеза, так и в плане профилактики инвалидизации [2]. Гемодинамические нарушения являются одной из наиболее частых проблем неонатального периода у новорожденных различного гестационного возраста. В патогенезе развития и прогрессирования критических состояний новорожденных одну из ведущих ролей играет артериальная гипотония (АГ). Так, согласно проведенным исследованиям, у новорожденных в критическом состоянии в 40% случаях при нормальных возрастных показателях среднего артериального давления диагностируются нарушения внутрисердечной и регионарной гемодинамики [3,5]. Генез артериальной гипотонии у новорожденных многообразен. Как правило, имеется сочетание различных факторов, нередко трудно диагностируемых в клинической практике. Недостаточно изученной остается связь между объемом циркулирующей крови, уровнем сердечного выброса и системным артериальным давлением [3,4]. В особенности эта проблема мало изучена у недоношенных детей. Согласно литературным данным, основными причинами развития гипотензии являются замедленные гемодинамические изменения при переходе от внутриутробного развития к внеутробной жизни, незрелость миокарда (снижение сократительной способности миокарда), функционирующий артериальный проток, хориоамнионит, перинатальный дистресс/асфиксия, незрелость функциональной оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», относительная надпочечниковая недостаточность, сепсис, некротический энтероколит, гиповолемия [6,7]. Отрицательное влияние на состояние системного кровообращения у новорожденных может оказывать повышение внутригрудного давления при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2]. Известно, например, что у 40% недоношенных гестационного возраста менее 30 недель на ИВЛ отмечается АГ в первые 24 часа жизни [8]. У недоношенных новорожденных отмечается более медленное снижение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения, а, следовательно, и более медленное увеличение сердечного выброса, причина окончательно не установлена, тем не менее, одно из вероятных объяснений такого феномена — это незрелость сосудистого русла [9]. Распространенность гипотензии у новорожденных с ОНМТ составляет 20% (Dasgupta SJ, 2003), с ЭНМТ - от 20% до 45% (Al-Aveel I, 2001; Fernandez EF, 2005). Распространенность АГ у



новорожденных с сепсисом независимо от гестационного возраста составляет 38 – 69% (Wynn JL, 2010). Клинические проявления данного состояния разнообразны: от практически бессимптомного течения до клиники шока. По сути, АГ лежит в основе полиорганной недостаточности [10]. Артериальная гипотония и, связанная с ней, сниженная церебральная перфузия на фоне нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока приводят к церебральной ишемии, поражению вещества головного мозга и развитию перивентрикулярной лейкомаляции. Ряд авторов связывают развитие тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний с артериальной гипотонией в первые часы жизни. Описанные заболевания являются наиболее частой причиной тяжелой инвалидности [1,3,6]. Артериальная гипотония и гипоперфузия органов ведет не только к тяжелейшим неврологическим последствиям, но и к таким грозным осложнениям, как некротизирующий энтероколит, бронхолегочная дисплазия (БЛД), нарушение функции почек вплоть до ишемической нефропатии и развития почечной недостаточности, что значительно увеличивает продолжительность пребывания новорожденных в отделении реанимации и увеличивает затраты на лечение, а нередко может быть причиной летального исхода. По данным Centers for Disease Control and Prevention (CDC) в США (2009) рождалось около 550 тыс. недоношенных в год, или каждый восьмой ребенок. Стоимость лечения одного недоношенного превышает таковую у доношенного в 10 раз. Расходы на одного недоношенного массой менее 800 грамм достигают в течение одного года 1,2 млн долларов. Ежегодные затраты экономики США на недоношенных новорожденных составляют 26 млрд долларов. Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных последствиям и методам лечения артериальной гипотонии, до настоящего времени отсутствует стандартное определение данного состояния, отсутствует определение нижней границы, порога, артериального давления при котором необходимо начинать лечение. Весьма разнообразны подходы к диагностике и терапии артериальной гипотонии у новорожденных в различных клиниках мира.

**Целью** данного исследования явилось изучение факторов риска развития артериальной гипотонии у новорожденных Перинатального центра №1 г.Семей и предложение профилактических мероприятий.

**Задачи исследования:**

Выявить основные факторы риска формирования артериальной гипотонии в период новорожденности.

Проанализировать данные анамнеза, клинические данные представленной медицинской документации у новорожденных с артериальной гипотонией.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения данной работы нами проведено ретроспективное исследование медицинских карт стационарных больных, истории развития новорожденных, протоколы патологоанатомических вскрытий, обменных карт беременных и истории родов за 2016год. Учету и регистрации подлежали новорожденные с артериальной гипотонией вне зависимости от гестационного возраста и массы тела, критериями исключения послужили дети с врожденными пороками развития и с комплексом противошоковой терапии. Клиническое исследование проводилось на основании записей в истории болезни и листов наблюдений за пациентами. Данные о времени и объеме назначений лекарственных препаратов получены из листов назначений истории болезни новорожденного. Для оценки анте-и интранатального периодов развития плодов анализировались состояние здоровья, течение беременности и родов их матерей. Для обработки результатов применялись общепринятые методы графического анализа стандартизованных величин, описательной и параметрической статистики, линейной регрессии и корреляции в пакете программ EpiInfo 7.0.

**Результаты исследования.** Согласно статистическим отчетным данным, количество детей, рожденных больными и заболевших за 2016г в Перинатальном центре №1 г.Семей составило 23,3% (811случаев), из них в 5%(41случаях) диагностировалась и проводилась терапия артериальной гипотонии. Основная часть детей-умершие, в 3-х случаях отмечался благоприятный исход. Столь высокий процент регистрации АГ среди умерших детей послужил основной причиной нашего исследования. Не безызвестен тот факт, что у новорожденных ключевым фактором развития артериальной гипотонии является незрелость механизмов сосудистой ауторегуляции, так в нашем наблюдении наиболее отчетливо проявляющаяся у недоношенных детей -87%: с гестационным сроком менее 30 недель составило 63%, соответственно более 30 недель-37%, при сроке гестации от 34-36недель- в исследуемой группе артериальной гипотонии не отмечалось. Средняя масса тела составила 1374г, средний рост-40,2см, гестационный возраст-30,1 неделя. Таким образом, артериальная гипотония довольно часто регистрируется у больных недоношенных новорожденных. Структура заболеваемости представлена следующим образом: 31%-неонатальные пневмонии, 26%-неонатальный сепсис, 24%-РДС, 12%-асфиксия новорожденных. В исследовании Corredo с соавторами не было выявлено антенатальных факторов риска развития артериальной гипотонии, но после рождения фактором риска явилась оценка по шкале Апгар менее 3 баллов на 1 минуте (Corredo L., 2002). Так, в нашем исследовании большей части рассматриваемых новорожденных проводились реанимационные мероприятия, в 19% потребовалось проведение непрямого массажа сердца, в 1 случае-введение адреналина, в 2-х случаях реанимационные мероприятия не проводились. Оценка Апгар на 1 минуте 1балл выставлен 9%, 2балла-29%, 3балла-14%, 4балла-19% новорожденным. Дыхательные нарушения (втяжение подреберий, раздувание крыльев носа



и т.д.) и потребность в ИВЛ отмечались у новорожденных при артериальной гипотонии. Параметры ИВЛ в изучаемой группе были более жесткими. В 100% новорожденным потребовалась ИВЛ с самого рождения, в 82%-проводилась сурфактант-заместительная терапия, в 14%-2 курса, в 5%-3курса, в 60% отмечалась высокая кислородозависимость (FiO<sub>2</sub>-более 40%). В 24% случаев, снижение артериального давления отмечалось с самого рождения. Это позволяет высказать предположение, что снижение артериального давления в первые часы после рождения может носить вторичный характер к респираторным проблемам. Кроме того, на основании полученных данных соответственно можно полагать, что антенатальное введение кортикостероидов с целью профилактики РДС может снижать частоту артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных. В связи с этим нормализация респираторного статуса является одним из важных факторов терапии артериальной гипотонии, с которого следует начинать лечение. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что у всех детей матери имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Средний возраст женщин составил 28,2 года. При анализе антенатальных факторов, влияющих на развитие артериальной гипотонии у новорожденных были получены данные о частоте развития АГ у детей, родившихся путем операции кесарева сечения, что составило 56%. Дети, родившиеся путем кесарева сечения, которое было проведено в связи с страданием плода-48%, преэклампсии-21%, предлежание плаценты-12%, хориоамнионит-9% случаев. Клинические проявления артериальной гипотонии являются очень субъективными и мало специфическими. При анализе осложнений и данным патологоанатомических заключении выяснилось, что у новорожденных, перенесших АГ, регистрировались тяжелые ВЖК-24%, ПВЛ-9,7% и БЛД-9,7%. В выше упомянутых проведенных исследованиях также предполагалась связь между ПВЛ, БЛД и ВЖК тяжелой степени. Артериальное давление зависит не только от гестационного возраста пациента, но, в значительной степени, от постнатального возраста. В 86% случаев артериальная гипотония отмечалась в постнатальном периоде, так первичное снижение артериального давления регистрировалось в среднем за 30,7 часов до смерти. В изучаемой группе новорожденных терапия артериальной гипотонии проводилась в соответствии с клиническими протоколами МЗ РК, использовались препараты первой линии с постепенным увеличением титруемой дозы 4% раствора Допамина, в 2-х случаях применялись препараты 2-ой линии. По данным патологоанатомических вскрытия новорожденных, развивших артериальную гипотонию, диагноз «Сепсис» в 34% случаев позволяет подтвердить значительную роль инфекционного процесса как фактора, способствующего развитию артериальной гипотонии. На втором месте диагноз «Внутриутробные пневмонии» -26,8%, третье место «Респираторный дистресс синдром» -14%.

#### **Выводы.**

У новорожденных ключевым фактором развития артериальной гипотонии является незрелость механизмов сосудистой ауторегуляции, наиболее отчетливо проявляющаяся у недоношенных детей. Снижение артериального давления и поражение головного мозга встречается тем чаще, чем меньше гестационный возраст пациента.

Нормализация респираторного статуса является одним из важных факторов терапии артериальной гипотонии, с которого следует начинать лечение.

Артериальная гипотония почти всегда присутствует при состояниях, требующих проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии.

В постнатальном возрасте значительна роль инфекционного процесса как основного фактора, способствующего развитию артериальной гипотонии.

Нарушения гемодинамики приводят к увеличению частоты развития таких инвалидизирующих состояний, как внутрижелудочковые кровоизлияния II-IV степени, перивентрикулярной лейкомаляции и бронхолегочная дисплазия.

#### **Список литературы:**

1. Merciera C. E., Dunnd M. S., Ferrellic K. R., Howardb D. B., Solla R. F. and the Vermont Oxford Network ELBW Infant. Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003 // *Neonatology*. 2010. Vol. 97. P. 329–338.
2. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 117(4):1131–1135.
3. Иванова А.В., Голомидов А.В., Бессонова О.В., Черных А.А., Григорьев Е.В. «Мониторинг гемодинамики с применением ультразвуковых методов у новорожденных в критическом состоянии», *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2015, № 4– 2015, стр. 37-40.
4. Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. ЭКГ-параметры и состояние гемодинамики у недоношенных новорожденных с различным сроком гестации // *Фундаментальные исследования*. 2012. – №8. – С.435-439.
5. Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, et al. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevel-



opmental outcome in very low birth weight infants. Low JA, Froese AB, Galbraith RS, Smith JT, Sauerbrei EE, Derrick EJ. The association between preterm newborn hypotension, hypoxemia, and outcome during the first year. *Acta Paediatr.* 1993;82(5):433–437

6. Сутулина М., Колесникова Н.Б. «Факторы риска развития массивных пери- и интравентрикулярных кровоизлияний в недоношенных новорожденных», материалы конференции, №7(8) 2001.
7. Laughon M, Bose C, Allred E, et al; ELGAN Study Investigators. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics.* 2007; 119(2):273–280.
8. Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol.* 2007;24(2):107–115.
9. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol* 2007; 27(8):469–478.
10. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшениснов К.В. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных // *Анестезиология и реаниматология.* – 2008. – № 1. – С.11-14.

## ВОЗРАСТНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ У ДЕТЕЙ ПАВЛОДАРСКОГО РЕГИОНА

Аргынов К.Б.

Павлодарский филиал Государственного Медицинского Университета г. Семей.

**Актуальность.** Черепно-мозговая травма у детей занимает одно из первых мест по частоте среди всех травм, одновременно оставаясь причиной инвалидности и летальности [1]. В структуре смертности детей (по данным Артарян и др.) ведущее место занимают несчастные случаи, среди которых черепно – мозговые травмы составляют 35 – 56,9% и у 10% детей являются основной причиной смертности [1,6,7]. По данным российских авторов (С.Ю. Вегнер, В.И. Ларькин, 2010 г.) летальность от тяжелой ЧМТ в мегаполисах достигает до 40%. ЧМТ чаще встречается у мальчиков [5].

Тяжелая черепно-мозговая травма, отмечается тем, что сопровождается больше отеком головного мозга и водно-электролитными нарушениями, чаще гипернатриемией [3].

Все вышеперечисленное обуславливают проблему тяжелой черепно-мозговой травмы в разряд приоритетных.

**Цель исследования.** Целью исследования было изучение возрастных и структурных особенностей, причин и тяжести черепно-мозговой травмы у детей Павлодарского региона, определить частоту летальных исходов и возможности прогноза.

**Материалы и методы исследования.** Из 3040 госпитализированных детей с черепно-мозговой травмой были отобраны 97 истории болезней детей. Больные были в возрасте от 0 до 18 лет, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии Павлодарской областной детской больницы за 2011 – 2017 годы.

Дети были условно разделены на группы: по полу и возрасту, сезонности получения ЧМТ, формы ЧМТ. Вычислялись частота летальных случаев от ЧМТ, отдельные факторы приведшие к летальности.

Детям проводились неврологические обследования (100%), рентгенография черепа (100%), диагностическая спинномозговая пункция (4,1%), нейросонография (18,5%), компьютерная томография (84,5%), магнитно – резонансная томография (22,6%).

**Результаты исследования.** Распределение по полу и возрасту представлены в таблице 1.

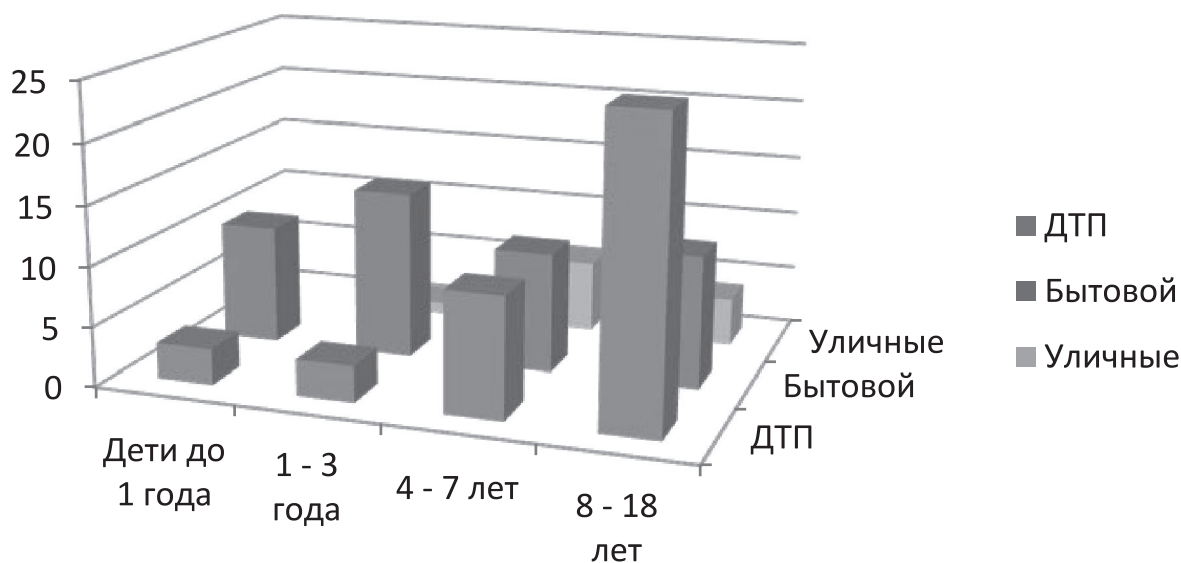
**Таблица 1.** Удельный вес ЧМТ у детей по полу и возрасту.

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	Абс. Число	%	Абс. число	%	Абс. Число	%
До 1 года	7	12,6	5	12,3	12	12,4
1 - 3 года	12	21,4	6	14,6	18	18,5
4 – 7 лет	13	23,2	15	36,6	28	28,8
8 – 11 лет	24	42,8	15	36,5	39	40,3
Всего	56	100	41	100	97	100





Из представленной таблицы следует, что среди детей поступивших в ОАРИТ преобладали мальчики - 56, девочки – 41, то есть меньше в 1,3 раза.



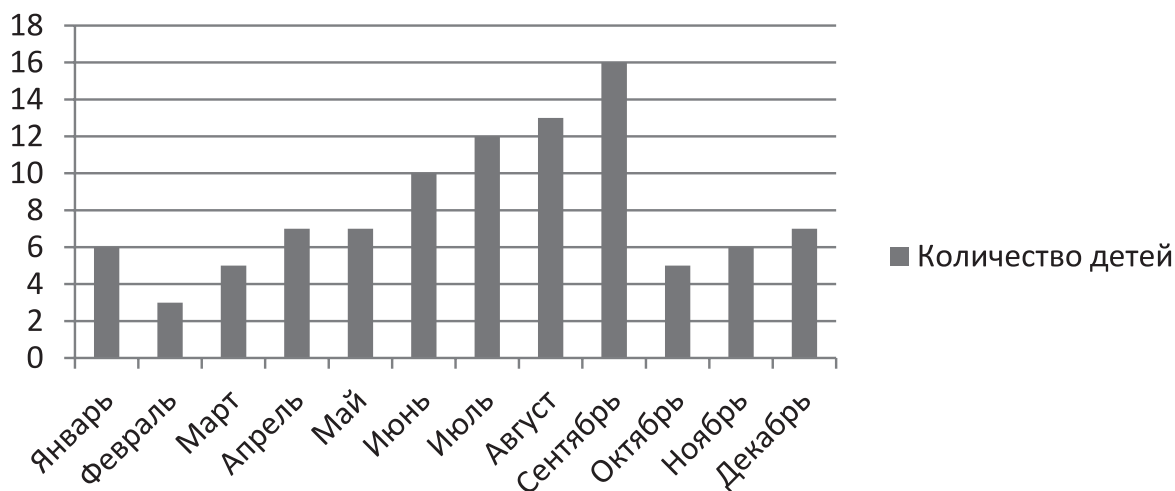
**Рисунок 1.** Частота черепно-мозговых травм у детей по возрастам в зависимости от места их происхождения

В группе детей до года (рис. 1) причинами травмы детей являлись: падение ребенка с небольшой высоты – с кресел, диванов, кроватей, либо падение на ребенка тяжелых предметов, из-за неосторожности и дефицита внимания у взрослых. Также имели место случаи жестокого обращения с детьми, сочетанного затем попытками скрыть свершившийся факт насилия.

В группе детей 1 - 3 лет также преобладала бытовая травма, но этому уже чаще «способствовал» сам ребенок, приучавшись ходить, залезать на стол, подоконники. В этой группе травм были дети с тяжелыми «высотными» травмами, из-за падения из окон этажных домов. Причина, как и в самой младшей группе, это было обусловлено отсутствием должного внимания и контроля со стороны родителей.

В группе от 4 до 7 лет уже преобладал уличный травматизм. Часто проводя больше времени на улице, предоставленные сами себе дети попадали в зону опасности, не зная правил дорожного движения, перебегали улицу часто в неполюженном месте.

У детей старшего возраста (8-18 лет) черепно-мозговые травмы были обусловлены в основном с ДТП. Высокий процент травматизма в данной группе был связан с самостоятельным передвижением детей сочетавшиеся нарушением правил безопасности на улице.



**Рисунок 2.** Частота черепно-мозговых травм у детей по месяцам года.

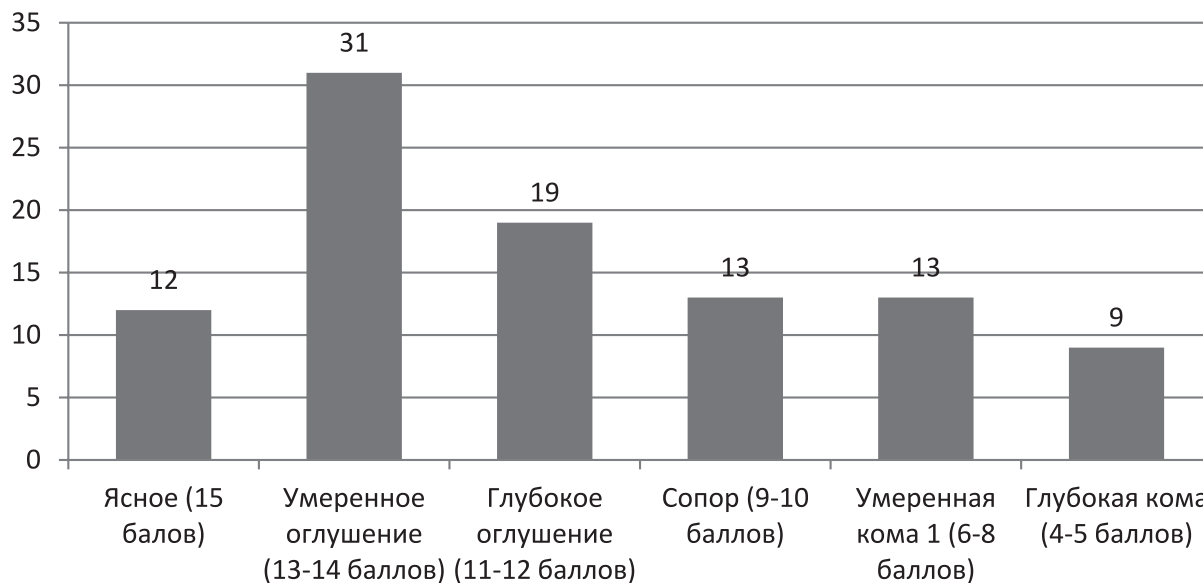


Из рисунка 2 видно, что пик частоты черепно-мозговых травм приходится на конец лета и начало осени.

Следует отметить, что случаев черепно-мозговой травмы у детей в школе не было. Это может свидетельствовать косвенно о создании безопасной обстановки детям на переменах между уроками, а также на уроках физической культуры.

Диагностические критерии поступивших детей с тяжелой черепно-мозговой травмой в ОАРИТ. Уровень сознания поступивших детей оценивался по детской шкале ком Глазго. В соответствии по ней оценивали тяжесть состояния и определялась тактика лечения (перевод на ИВЛ, дегидратационные меры, предоперационная подготовка и др.).

#### Шкала ком Глазго



**Рисунок 3.** Уровень сознания детей с тяжелой ЧМТ поступивших в ОАРИТ

Среди всех госпитализированных в ОАРИТ детей изолированная тяжелая ЧМТ была у 72% пострадавших, в сочетании с другими травмами у 28%. Доля сочетанных травм была высокой у детей получивших травму в результате ДТП. В этой группе детей с сочетанными травмами, тяжелая ЧМТ сочеталась с геморрагическим или травматическим шоком.

Интенсивная терапия тяжелых ЧМТ включала в себя основные методы, такие как: дегидратационная терапия, инфузионная терапия по показаниям, при необходимости энтеральное питание, гемостатическая, антибактериальная терапия, анальгезия, при оценке по шкале ком Глазго меньше 10 баллов, срочный перевод на ИВЛ, с необходимой адаптацией и миорелаксацией, а также локальная гипотермия. Наряду с консервативными методами, по показаниям нейрохирургические операции.

За период с 2011 по 2017 годы в стационаре из 3040 госпитализированных с ЧМТ умерло 12 пациентов (0,39%). При тяжелой ЧМТ летальность составила 12,3%. Причинами летальности были тяжелые сочетанные травмы с повреждением внутренних органов и систем (3), тяжелые ЧМТ с массивным кровопотерями и шоком (3), тяжелыми случаями отека головного мозга (2), нарушениями водно-электролитного баланса с гипернатриемией (4), ЧМТ с размождением головного мозга (1), недооценка тяжести состояния и неадекватно оказанная первичная медицинская помощь на догоспитальном этапе (2).

#### ВЫВОДЫ.

1. За 2011 – 2017 годы в Павлодарской области черепно – мозговую травму различной тяжести получили 3040 детей. Тяжелые ЧМТ были обусловлены в результате ДТП. ЧМТ мальчики 1,3 раза чаще получают, чем девочки. Летальность при тяжелой составила 12,3%, что в целом меньше проанализированных литературных данных.

2. Улучшение результатов лечения ЧМТ можно добиться четким соблюдением правил «золотого часа». Это: квалифицированная первая помощь; скорейшая транспортировка ребенка в стационар; интенсивная терапия тяжелой ЧМТ реаниматологом, травматологом, хирургом, неврологом, эндокринологом;

3. Срочная нейрохирургическая операция, при необходимости.

4. При нарастании гипоксии, нарушении внешнего дыхания, перевод на ИВЛ. Где показанием к ИВЛ является уровень сознания по шкале ком Глазго менее 10 баллов. Дегидратационная терапия должна проводиться под четким контролем КЩС и электролитного состава.



5. Тщательное соблюдение и обеспечение вышеперечисленных мер (с дополнением дегидратационной, гемостатической, и антибиотиков по показаниям) позволило добиться снижения летальных случаев от ЧМТ до 0,39%, а также создать предпосылки для реабилитации, долечивания и уменьшения инвалидности.

#### Список литературы:

1. Детская нейрохирургия / Горелышева С.К. / Москва, 2016 г. – 256 стр.
2. Политравма / Глумчер Ф.С., Фомин П.Д. / Киев, 2013 г. – 736 стр.
3. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации / Савин А.И., Горячев А.С. / Москва, 2017 г. – 330 стр.
4. Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии / Лазарев В.В. / Москва 2014, 566 стр.
5. С.Ю. Вегнер, В.И. Ларькин. Омский научный вестник №1 (94) 2010 г.
6. У.Е. Асилбеков Нейрохирургия и неврология Казахстана №1 (26), 2012 г.
7. Артарян А.А., Бродский Ю.С., Лихтерман Л.Б. и др. Клиническая классификация черепно-мозговой травмы у детей – М: 1992 г. – стр. 50-67

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ФЕБРИЛЬНЫМИ СУДОРОГАМИ

**Аханова А.А., Байгазиева Л.Б., Хойч А.Х., Джаксыбаева А.Х.**

Медицинский университет Астана, г.Астана

Городская детская больница №2, г.Астана

**Актуальность.** Фебрильные судороги – это частые пароксизмальные состояния у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, возникающие при повышении температуры, не связанной нейроинфекцией. Исследования фебрильных судорог обусловлены, во-первых, фебрильные приступы генерируются лихорадкой. Во вторых, эпидемиологические исследования показывают, что длительные фебрильные приступы в последующем развивают височную эпилепсию, эпилептические энцефалопатии.

#### Цель этого исследования:

- 1) выявить насколько фебрильные приступы опасны и становятся дебютом эпилепсии;
- 2) оценить риск рецидива фебрильных приступов;
- 3) определить есть ли показания для проведения ЭЭГ при впервые возникших фебрильных судорогах.

#### Материалы и методы:

Проведен ретроспективный анализ 1110 медицинских карт стационарных больных, находившихся на госпитализации в отделении неврологии «ГДКБ г.Астаны» в период 01.01.2017-31.12.2017, поступивших в экстренном и плановом порядке. Проведена статистическая обработка всех данных. Были выделены 629 пациентов с пароксизмальными приступами, из них 188 пациентов с первичными приступами.

Из 629 детей (картина №1):

1. Аффективно-респираторные приступы – 38 (6%);
2. Фебрильные судороги – 18 (2,8%);
3. Первичные единичные приступы (неэпилептические пароксизмальные приступы) – 113 (18%);
4. Приступы обусловленные с метаболическими нарушениями (электролитные нарушения, гипогликемия) – 19 (3%);
5. Эпилепсии (идиопатические и симптоматические) – 406 (64,6%);
6. Эпилептическая энцефалопатия – 35 (5,6%).

Также, были проанализированы все пациенты, имеющие в анамнезе фебрильные приступы, из них:

- 1) с первичными приступами;
- 2) с первичными фебрильными приступами;
- 3) в динамике повторными фебрильными приступами;
- 4) пациенты с эпилепсией, которые в анамнезе уже имели фебрильные приступы.

В анализ были включены половозрастные особенности, клинико-электрофизиологические и лабораторные данные, а также АЭП терапия.

Из них девочек 25, мальчиков 35.

До года – 15 (25%)

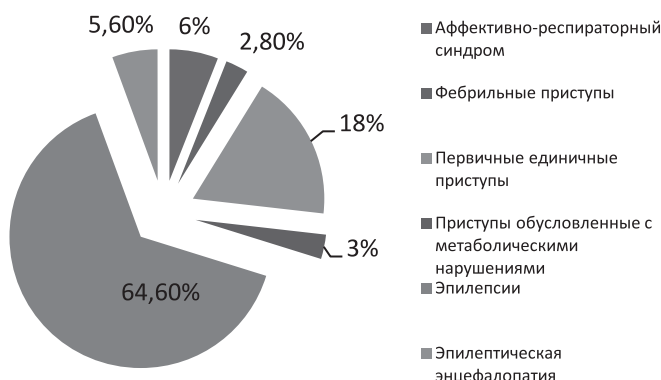
До 3-х лет – 22 (36,6%)

До 5 лет – 12 (20%)

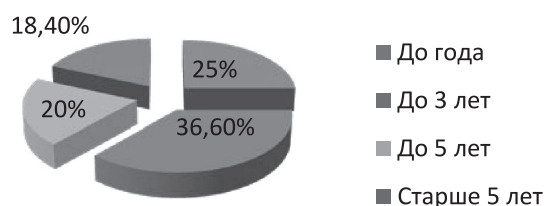
Старше 5 лет – 11 (18,4%)



## №1



## №2



### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:

У 629 пациентов отмечались первичные и повторные пароксизмы, из них 60 пациентов с фебрильными приступами, из которых 18 – с первичными фебрильными приступами и 42 – с повторными приступами, которые уже имели в анамнезе фебрильные приступы. Среди них 21 пациент не имели когнитивных нарушений, не получали АЭП и имели диагноз – эпилепсия.

Согласно анамнестическим данным у пациентов, имевших более 3-х фебрильных приступов на фоне инфекционных заболеваний, повышался риск развития эпилепсии. Данный риск прослеживался у 8 пациентов (13%). У которых развилась эпилепсия: симптоматическая эпилепсия и эпилептическая энцефалопатия.

Анализ ЭЭГ у всех 60 пациентов с фебрильными судорогами показал, что 49 из них не имели электрических патологических изменений, а у 19 пациентов наблюдалась задержка электрогенеза в виде комплексов острая-медленная волна.

### ВЫВОДЫ:

Таким образом, дети с фебрильными судорогами подвергаются низкому риску рецидива приступов. То есть, из 629 пациентов (100 %) только 8 пациентов (1,27 %) в анамнезе имели фебрильные судороги, у которых в дальнейшем проявилась эпилепсия.

98,73% пациентов, имевшие в анамнезе фебрильные судороги, в динамике не перешли в эпилепсию. Это связано с особенностями развития головного мозга до 3-5 лет. Учитывая особенности развития головного мозга у детей, фебрильные судороги являются доброкачественными, возраст – зависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру.

В большинстве случаев фебрильные судороги благоприятные. Только в единичных случаях, во время длительных приступов возможно развитие морфологических изменений в головном мозге, которые в последующем формируются в эпилептогенные очаги, в симптоматическую эпилепсию, эпилептическую энцефалопатию.

## ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЕЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Байжигитов Н.Б., Бильдебает К.Е., Тлеубердин Т.К., Рамазанова М.Ж., Амангельдина К.К.

Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

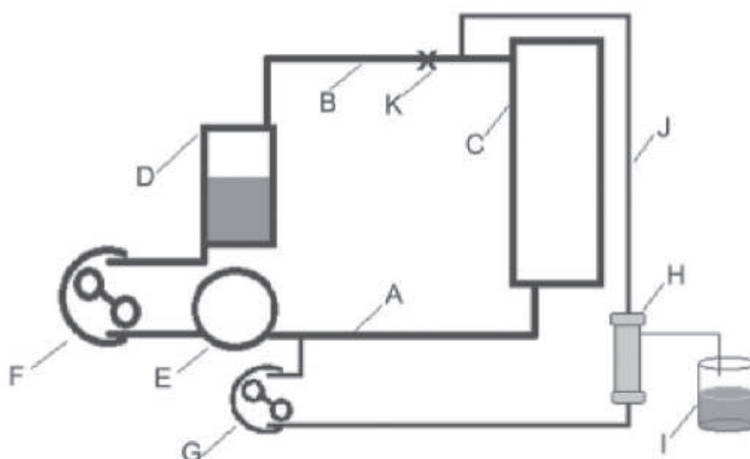
АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова»  
ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», г.Алматы

**Актуальность:** Методы ультрафильтрации (УФ) и модифицированной ультрафильтрации (МУФ) нашли применение в практике оперативных вмешательств с использованием искусственного кровообращения (ИК) более 20 лет назад [1, 2]. Использование методов УФ и МУФ позволяет контролируемо удалять избыток жидкости из кровеносного русла, уменьшать вероятность развития отеков [3, 4]. Удаление из кровотока медиаторов воспаления снижает проявления синдрома системного воспалительного ответа [5, 6, 7, 8].

**Цель исследования** - сравнительная оценка эффективности методов УФ и МУФ по балансу жидкости во время ИК.

**Материалы и методы.** Выполнен статистический анализ протоколов ИК детей массой тела до 10 кг, оперированных в отделении детской кардиохирургии Центра перинатологии и детской кардиохирургии, г.Алматы в 2016 году с применением методов УФ и МУФ. Протоколы для статистической обработки были разделены на 3 группы. В 1 группу внесены протоколы перфузии без использования УФ или МУФ (15 человек), во 2 группу внесены протоколы перфузии с использованием УФ (27 человек) и в 3 группу внесены протоколы перфузии с использованием МУФ (8 чел). Проведен расчет разницы объема введенной и выведенной жидкости за время ИК (мл/кг/мин.), с последующей статистической обработкой данных. Объем введенной жидкости составил сумму объема заполнения контура ИК, объема поступившего в контур ИК кардиоплегического раствора и объема всех вводимых дополнительных препаратов за время перфузии. Объем выведенной жидкости составил объем мочи за время ИК в случаях, когда УФ не проводилась, и сумму объемов мочи и ультрафильтрата за время ИК в случаях, когда применялся метод УФ или МУФ. За интервал времени, в течение которого произведен расчет баланса жидкости, было принято время ИК в минутах. Применялись гемофильтры DIDEKO. Для УФ гемофильтр устанавливался в возвратный шунт оксигенатора. Часть крови из артериальной магистрали, подвергаясь УФ, возвращалась в кардиотомический резервуар. МУФ проводилась после окончания ИК. Забор крови для МУФ производился из артериальной магистрали с использованием дополнительного роликового насоса.

Ультрафильтрованная кровь возвращалась пациенту через венозную магистраль. Схема контура ИК с использованием МУФ представлена на рис. 1. Данные обработаны с помощью пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для определения статистической достоверности различий между группами использован метод Манна-Уитни. Сравнение объемов введенной и выведенной жидкости внутри одной группы проведено с использованием критерия Вилкоксона. В связи с малым размером выборок использованы непараметрические методы.



**Рисунок 2.**

A — артериальная магистраль; B — венозная магистраль; C — пациент; D — кардиотомический резервуар; E — оксигенатор; F — роликовый насос; G — дополнительный роликовый насос; H — гемофильтр; I — емкость для ультрафильтрата; J — магистраль МУФ; K — зажим венозной магистрали

В нашей работе основным методом диагностики порока, оценки функционального состояния миокарда был метод комплексной эхокардиографии (ЭхоКГ). Метод включал одномерное, двухмерное исследование, импульсную и непрерывную доплерографию, а также обязательным порядком цветное доплеровское картирование. Данный метод позволял в реальном времени получать информацию обо всех основных характеристиках сердца: морфологию, кинетику структур и сердца в целом, а также оценить состояние гемодинамики. Всем пациентам комплексное ЭхоКГ исследование выполнялось на дооперационном этапе, а также и в послеоперационном периоде в условиях стационара и амбулаторно.

ЭхоКГ выполнялось на аппаратах с цветной доплерографией на аппаратах Philips "IE-33", а также на портативном аппарате VIVID Q.

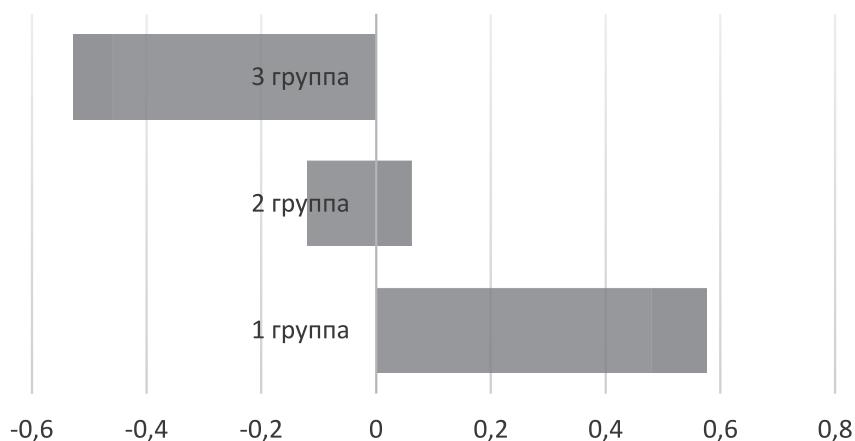
Применяли датчики с частотой от 12МГц до 5МГц. Метод включал одномерную, двухмерную, анализ потоков крови с помощью постоянного и пульсирующего доплеров и цветное картирование потоков-цветную доплерографию. Это обследование выполнялось с помощью интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии. Данные представлены в табл. 1.

**Результаты.** Баланс жидкости в 1 группе составил  $0,48 \pm 0,096$  мл/кг/мин.; баланс жидкости во 2 группе составил  $-0,12 \pm 0,062$  мл/кг/мин.; баланс жидкости в 3 составил  $-0,46 \pm 0,068$  мл/кг/мин.; баланс жидкости во 2 и 3 группах статистически значимо отличается от баланса жидкости в 1 группе  $p < 0,05$  (рис. 2). Также имеются различия между 2 и 3 группами  $p < 0,05$ .



**Таблица 1. Динамика показателей левого желудочка МУФ (n=23), УФ (n=27)**

Параметр		Этапы исследования		
		После ИК	После МУФ (осн.гр.), 15 мин. после ИК (контр. гр.)	Конец операции
КДР (мм)	МУФ	28 (26;30)	29 (27;31)*	29 (27;30)*
	УФ	27,5 (26,2;29)	27,6 (26,2;28,7)	28 (26,4;29)
КСР (мм)	МУФ	18 (18;20)	17 (17;20)*	17 (17;20)*
	УФ	18,2 (18;21)	18,1 (18;20)	18 (18;20)
КДО (мл)	МУФ	30,5 (24,6;33,6)	32,7 (28,3;37,4)*	32,7 (28,4;37,5)*
	УФ	29,9 (24,1;32,7)	30 (24,3;32,8)	30 (24,2;32,8)
КСО (мл)	МУФ	10,2 (9,4;13,3)	9,3 (8,7;12,8)*	9,2 (8,8;12,7)*
	УФ	10 (9,6;13,2)	9,9 (9,6;13,1)	9,7 (9,4;13)
УО (мл)	МУФ	19,3 (16,8;20,5)	23 (19,4;24,6)*	23,2 (19,7;24,9)*
	УФ	19 (17,4;20)	19 (16;21)	19,3 (16,2;21,1)
ФВ (%)	МУФ	63 (58;65)	67 (65;71) *	66 (65;70) *
	УФ	61 (56;63)	62 (56;64)	62 (56;64)



**Выводы.** Сравнение баланса жидкости за время ИК указывает на преобладание отрицательного показателя в 3 группе. Результаты статистических анализов показывают эффективность применения УФ и МУФ с целью коррекции степени гемодилуции посредством удаления избытка жидкости из кровеносного русла.

Проведение модифицированной ультрафильтрации крови оказывает положительное влияние на миокард и показатели гемодинамики, вызывая снижение показателя удельного объема отека миокарда до исходного значения, массы миокарда левого желудочка на 5,5% ( $p < 0,05$ ), толщины задней стенки левого желудочка на 6,6% ( $p < 0,05$ ), повышением среднего артериального давления на 18% ( $p < 0,05$ ), сердечного индекса на 11,7% ( $p < 0,05$ ), снижением общего легочного сопротивления на 24,4% ( $p < 0,05$ ).

**Список литературы:**

- Magilligan D.J. Indications for ultrafiltration in the cardiac surgical patients // J Thorac Cardiovasc Surgery. - 1985. - Vol. 89. - P. 183-189.
- Naik S.K., Knight A., Elliot MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children // Perfusion. - 1991. - N 6. - P 41-50.
- Francisco A. Portela, MD, Alberto Pensado, MD A simple technique to perform combined ultrafiltration// Annals of Thoracic Surgery. - 1999. - N 67. - P. 859-861.
- Wang W, Huang H., Zhu D. et al. Modified ultrafiltration in pediatric cardiopulmonary bypass// Perfusion. - 1998. - N 13. - P. 304-310.
- Onoe M., Oku H., Kitayama H. et al. Modified ultrafiltration may improve postoperative pulmonary function in children with a ventricular septal defect // Surgery Today. - 2001. - N 31. - P. 586-590.
- Meliones J., Gaynor J.W., Wilson B.G. et al. Modified ultrafiltration reduces airway pressures and improves lung compliance after congenital heart surgery// Jurnal American Collage of Cardiology. - 1995. - N 25. - P 271.
- Wang M.J., Chiu I.S., Hsu C.M. et al. Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations //Annals of Thoracic Surgery. - 1996. - N 61. - P. 651-656.
- Alaa-Basiouni S., Mohamed S., Burhani M. et al. Effect of Modified Ultrafiltration on Pulmonary Function After Cardiopulmonary Bypass// Chest. - 2005. - N 128. - P 34473453.



## КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

**Басбай Г., Базарбаева А.А., Нурымбетова А.М.**  
Научный центр педиатрии и детской хирургии, г. Алматы

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) является одним из тяжёлых заболеваний системы крови, с панцитопенией периферической крови при сниженной клеточности костного мозга. Она является результатом критического снижения количества и нарушения пролиферативного потенциала кроветворных предшественников костного мозга, не обусловленные лейкемией, опухолью, инфекцией, лимфофагоцитарным гистиоцитозом.

За последние пять десятилетий выживаемость пациентов с ПАА улучшилась примерно с 25% до 60-83%, этому способствовали новые методы лечения - аллогенная трансплантация костного мозга (ТГСК) и иммуносупрессивная терапия (ИСТ) [1-4]. По современным канонам клинической гематологии аллогенную ТГСК от гистосовместимого донора рассматривают как первую линию терапии при тяжелой и сверхтяжелой форме ПАА, которая обеспечивает долгосрочную выживаемость у 75-83% больных [5-7]. Поиск донора костного мозга должен начинаться с момента установления диагноза апластической анемии (АА). Однако применение ТГСК ограничено, из-за трудности нахождения донора (реальная возможность только у 25% пациентов). Для пациентов с апластической анемией не имеющих совместимого донора в качестве первой линии терапии используется комбинированная иммуносупрессивная терапия (КИСТ) антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином А (ЦсА). При сравнении эффективности лечения комбинированной ИСТ и ТГСК в течение последних 10 лет получены сопоставимые результаты. Однако неоспоримым преимуществом использования комбинированной ИСТ является его широкая доступность [7, 8].

Протокол комбинированной иммуносупрессивной терапии для лечения приобретенной апластической анемии в онкогематологических отделениях НЦПДХ внедрен в практику с 2009 года, аллогенную ТГСК с родственным донором стали проводить с 2013 года.

**Целью** нашей работы явилась оценка результатов комбинированной иммуносупрессивной терапии у больных с приобретенной апластической анемией, получавших лечение в Научном центре педиатрии и детской хирургии за 2012-2017 годы.

**Материалы и методы обследования.** Диагноз ПАА устанавливали на основании трехкратной цитопении в гемограмме, снижении клеточности всех ростков кроветворения в миелограмме и по данным трепанобиопсии костного мозга, одновременно исключались другие заболевания костномозговой недостаточности, как лейкемия, МДС, миелофиброз, лимфофагоцитарный гистиоцитоз и метастазы опухоли.

Степень тяжести АА оценивалась по международным критериям Camitta в зависимости от глубины цитопении, ретикулоцитоза и остаточной клеточности костного мозга по данным трепанобиопсии.

Все больные получили терапию антитимоцитарным иммуноглобулином АТГАМ (лошадиный) с циклоспорином А (ЦсА) или антитимоцитарным иммуноглобулином Тимоглобулин (кроличий) с ЦсА, при отсутствии Атама в клинике или наличии аллергической реакции на него у ребенка.

АТГАМ назначали в дозе 40 мг/кг в день в течение 4 дней путем 8–10-часовой инфузии. Тимоглобулин назначался – в курсовой дозе 3,5 мг/кг/сут в течение 5 дней в сочетании ЦсА. ЦсА назначали в стартовой дозе 5 мг/кг в сутки с момента постановки диагноза. Дозу ЦсА модифицировали для поддержания концентрации ЦсА в цельной крови в диапазоне 100–250 нг/мл, при отсутствии лабораторных признаков почечной токсичности. Метилпреднизолон (solumedol), колониестимулирующие факторы вводились по схеме. Все компоненты крови подвергали гамма-облучению на установке «RADGIL» («Giillardoni», Италия) в дозе 25 Гр.

Результаты лечения оценивали по общепринятым критериям принятым для больных с ПАА. Все виды гематологического ответа предполагают независимость от трансфузий эритроцитарной массы и тромбоцитарной взвеси. Полным гематологическим ответом является достижение уровня в крови всех трех показателей: Нв > 110 г/л, гранулоцитов >1500/мкл и тромбоцитов >150000/мкл. Частичным гематологическим ответом служат показатели Нв > 90-110 г/л, гранулоцитов на 500/мкл выше, чем на момент диагностики и тромбоцитов >30000/мкл.

Повторный курс АТГ (лошадиного/кроличьего) назначали при отсутствии частичного гематологического ответа через 3 месяца после проведения первого курса АТГ.

На предшествующих этапах течения заболевания все больные получали заместительную терапию компонентами крови. При наличии HLA совместимого донора у пациента и подготовке к ТГСК переливания тромбоконцентрата, эритроцитарной массы необходимо избегать или по возможности минимизировать, чтобы предотвратить сенсibilизацию организма и уменьшить риск развития реакции трансплантат против хозяина. Длительная трансфузионная терапия препаратами крови, может привести к изменениям, которые связаны с гемосидерозом костного мозга и внутренних органов – селезенки, печени, сердца, поджелудочной железы.

Распределение пациентов по отдельным регионам Казахстана в данной выборке составила: из ЮКО — 32,7% (16), Алматинской области — 24,5% (12), Жамбылской области - 8,1% (4), по 6 пациентов из города



Алматы и Мангыстауской области - 12,2%(6), из Жамбылской области - 8,1% (4), Актюбинской и ЗКО по два пациента — 4% (2) и из Кызылординской области один больной — 2%.

По возрасту преобладали дети 11-16 лет — 47% (23), дети 6 - 10 лет составили 33% (16) и от 1 до 5 лет – 20% (10). Мальчиков было больше - 28 (57,1%), чем девочек – 21 (42,9%).

По степени тяжести апластической анемии дети, распределились следующим образом: средне-тяжелая была у - 16,3% (8), тяжелая степень у 63,3% (31) детей и сверхтяжелая апластическая анемия у 20,4% (10) пациентов.

До диагностический период от первых признаков заболевания до постановки диагноза, составил от недели до 6 месяцев у 43 пациентов (87,8%), в основном эти дети были с тяжелой и сверхтяжелой формой апластической анемии, у одного пациента длительность до диагностического периода — 1 год, более одного года было у 5 детей (10,2%) со средне тяжелой формой.

Из 49 пациентов с ПАА, получавших лечение в НЦПДХ с 2012 по 2017 гг. Монотерапию Циклоспорином А получили 11 (22,4%) больных, из которых 4 (36,3%) отказались от проведения КИСТ, остальные со средне-тяжелой степенью 7(63,6%). Поэтому эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии АТГ и ЦсА были оценены у 38 детей с ПАА, в возрасте от 1 до 16 лет, получавших КИСТ в центре.

Препаратом выбора первого курса был АТГАМ у 25 пациентов, Тимоглобулин у 13 больных. Общий гематологический ответ от первого курса комбинированной иммуносупрессивной терапии получен у 31 (82%) пациентов, из них полный гематологический ответ достигнут у 6 (16%) пациентов, частичный гематологический ответ у 25 (66%) детей. Не ответили на первый курс КИСТ 5 (13%) детей. Рецидивы заболевания были у 11(29%) пациентов.

Второй курс комбинированной иммуносупрессивной терапии получили 14 пациентов. Препаратом второго курса был Тимоглобулин у 10, АТГАМ у 4 детей. Общий гематологический ответ от второго курса КИСТ был получен у 11(79%) больных, ответ у всех был частичный. Не ответили на второй курс АТГ 3 (21%)пациента. Рецидивов заболевания после второго курса АТГ было 2(14%). Три курса АТГ получили 2 пациента с ПАА, у которых получен также частичный гематологический ответ.

Таким образом, из 49 пациентов с ПАА общий ГО получен у 41 (84%) больных. По результатам комбинированной иммуносупрессивной терапии 38 пациентов с приобретенной апластической анемией общий гематологический ответ получен у 30 (79%) больных.

Не ответили на комбинированную иммуносупрессивную терапию 6 (16%), которые остаются трансфузионнозависимыми. Умерли двое больных от инфекционных и геморрагических осложнений, вызванных панцитопенией и аплазией костного мозга

Интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия, проведенная на первых этапах болезни, позволила в течение 6—12 месяцев добиться у большинства больных АА независимости от гемотрансфузионной терапии и добиться стабильной ремиссии. Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия, осуществляемая поэтапно в зависимости от тяжести заболевания и получаемого ответа на лечение, обладает высокой эффективностью и способствует длительной выживаемости большинства больных апластической анемией.

Достоинства ИСТ, в том что она легко выполняема, более доступна, чем ТГСК, которая более эффективна и после которой меньше риска вторичных малигнизаций, однако требует подходящего донора и финансовых ресурсов.

#### Список литературы:

1. Астапова С.Г. Современные взгляды на этиопатогенез и принципы лечения апластической анемии. // Наука и новые технологии, 2009. № 8. С. 58-62.
2. Боранбаева Р.З, Омарова К.О., Новикова Г.А., Масчан М.А и др. Сравнительная эффективность монотерапии циклоспорином А и комбинированной иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А у детей с приобретенной апластической анемией. // Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2006, том 5. № 1. С. 10-13.
3. Боранбаева Р.З., Базарбаева А.А., Манжуова Л.Н., Тулебаева А.Б., Булабаева Г.Е., Батырханова Г. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии у детей с приобретенной апластической анемией. // Педиатрия и детская хирургия, 2013. С. 23-24.
4. Scheinberg P, Young NS: How I treat aplastic anemia. Blood 120:1185, 2012. 2.
5. Bacigalupo A., and Passweg J.: Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. // HematolOncolClin North Am, 2009. 23. P. 159-170
6. Saracco P, Lorenzati A, Oneto R, et al, on behalf of the AIEOP Bone Marrow Failure Study Group. Italian registry of pediatric acquired aplastic anaemia: a retrospective study. // Bone Marrow Transplant, 2011. 46(suppl). P.374.
7. Bacigalupo A., Brand R., Oneto R. et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. // Sem. Hematol., 2000. 37. P. 69–80.
8. Locasciulli A., Oneto R., Bacigalupo A., Socié G., Korthof E., Bekassy A., et al: Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). // Haematologica, 2007. 92. P. 11-18.





## СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ТЕТРАДА ФАЛЛО ВПЕРВЫЕ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 11 ЛЕТ С МАНИФЕСТАЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ПЛЕВРЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

**Байсалов А.К., Токбергенова С.М.**

Международный казахско-турецкий университет им.Х.Ясави, г.Туркестан

**Актуальность:** По данным многочисленных исследований врожденные пороки сердца остаются одной из ведущих причин смерти детей раннего возраста-до 18 %. Среди всех ВПС удельный вес Тетрада Фалло занимает до 11%. Тетрада Фалло самый частый синий порок сердца. Сопровождаясь грозными симптомами, такими как «одышечно-цианотичный приступ», является абсолютным показанием к оперативному лечению. Особенности диагностики, кардиохирургической помощи пациентам с ВПС выявляются в связи с индивидуальными особенностями детского организма, социальных факторов и возможных сопутствующих заболеваний. Такие сопутствующие факторы несут дополнительный риск для благоприятного исхода и прогноза жизни.

Представляем вниманию специалистов клинический случай демонстрирующего течение ВПС Тетрады Фалло, впервые выявленного только в возрасте 11 лет с манифестацией в послеоперационном периоде туберкулеза легких.

Пациент Д., 11 лет 8 мес, после получения травмы груди в быту родители обратились в ПМСП с жалобами на боли в области груди. При обследовании обследовавший врач обратил внимание на сердечные шумы. Пациенту выставлен диагноз ВПС. Дефект межжелудочковой перегородки?. Ребенок был направлен для дальнейшего обследования и лечения в Областную детскую больницу. Дата плановой госпитализации переносилась несколько раз по поводу ОРЗ. Пациент жалуется на слабость, утомляемость, одышку при физических нагрузках умеренной интенсивности. Из анамнеза-ребенок от 2 беременности, 2 самостоятельных родов в сроке 39 неделя. Вес при рождении-3400 г, рост 52 см, фактический вес при поступлении 29 кг, рост 138 см. Индекс массы тела-15,2 кг/м<sup>2</sup>. Площадь поверхности тела-1,05.

Наследственность со слов матери не отягощена. Вирусный гепатит отрицает. Туберкулез, кожно-венерологические заболевания отрицает. Аппетит сохранен, питается с общего стола. Наследственность отрицает. Аллерго анамнез: со слов спокойный. Гемотрансфузии не проводились. Прививки получал не полностью, мексододы. Перенесенные заболевания-частые острые респираторные вирусные инфекции. Со слов матери в младенчестве отмечались несколько эпизодов тяжелой инфекции дыхательных путей. Подробности не помнит, выписки из историй болезней не сохранились. В дальнейшем ребенок реже болеет, в целом родители не отмечают особенностей. Социально-бытовые условия семьи пониженные.

При поступлении в стационар общее состояние средней степени тяжести обусловленное сердечной недостаточностью. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы-чистые, видимые слизистые оболочек бледно-розовой окраски, кожа теплая, сухая, тургор удовлетворительный, высыпаний нет. Нормостенического типа телосложения, пониженного питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тип дыхания брюшной, частота дыхания 22 в минуту. Аускультативно: везикулярное дыхание, хрипов не выявлено. Сатурация кислорода 94%. В области сердца визуализируется верхушечный толчок в пятом межреберье по левой среднеключичной линии. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систоло-диастолический шум слева от грудины во 2-м межреберье слева от грудины интенсивности 3 степени, акцент I т слева от грудины. ЧСС 103 ударов в минуту. АД лев. рука 103/58 мм рт.ст, прав. рука-109/57 мм рт. ст, лев.нога 117/69 мм. рт. ст; прав. нога: 119/67 мм. рт. ст; Аускультация крупных сосудов: без шумовой симптоматики. Пульсация лучевых артерий удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык чистый, влажный, зев чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, безболезненная, размерами по Курлову 10,0x7,0x6,0 см. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, регулярный, оформленный.

Область почек: без видимой патологии. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. **Психоневрологический статус:** На осмотр реагирует спокойно. Умственное развитие соответствует возрасту. Зрачки одинаковые с обеих сторон, фотореакция живая. Мышечный тонус нижних и верхних конечностей сохранена. Менингеальных симптомов не обнаружено.

Из инструментально-лабораторных данных при поступлении отмечается на Эхо-КГ-Дефект межжелудочковой перегородки перегородки, субаортальный 1,3 см. Клапанный стеноз ЛА с гД-70 мм рт ст. Декстрапозиция Ао-50%. Гипертрофия ПЖ. -Тетрада Фалло со стенозом легочной артерии. На рентгенограмме грудной клетки обзорной-сердце увеличено за счет правых отделов, кардиоторакальный индекс-0,5. УЗИ почек-почки меньше



возрастной нормы. На катетеризации полостей сердца- ВПС. Тетрада Фалло, Дефект Межжелудочковой перегородки. Клапанный стеноз легочной артерии с градиентом правый желудочек/Легочная артерия-50 мм рт ст. , Индекс Наката-373, Декстрапозиция аорты более 50%. Правый тип кровоснабжения миокарда. Правосторонняя дуга аорты. Большие аортолегочные коллатерали не выявлены. после предоперационной подготовки проведена операция -Радикальная коррекция Тетрады Фалло под интубационным наркозом в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. Доступ для операции-срединная стернотомия, техника искусственного кровообращения стандартная. Проведено закрытие ДМЖП заплатой из аутоперикарда с перемещением аортального клапана в левый желудочек, иссечение гипертрофированных мышц выводного тракта правого желудочка, комиссуротомия клапана легочной артерии. В просвете переднего средостения и плевральных полостях оставлены 2 поливинилхлоридные дренажные трубки №23. В послеоперационном периоде пациент переведен в реанимационное отделение. Экстубирован на 1-е сутки после операции. Ранний послеоперационный период стабильный. Переведен в отделение на 2-е сутки. В отделении получал антибиотикотерапию, перевязки. в дальнейшем из дренажных трубок массивные серозные выделения, ежедневно в количестве 350-250 мл в течении 35 дней в послеоперационном периоде. При проведении диагностического поиска исключены системные заболевания, повреждение грудных лимфоузлов. Проведено консультации со смежными специалистами. Проведен медико-генетический анализ (полимеразно-цепная реакция) выделения из плеврального экссудата. ПЦР был положительный после 3-го анализа. В связи с этим пациент был длительное время в диагностическом поиске, в условиях стационара, до 30 дней. Выставлен диагноз-Туберкулез плевры. Послеоперационная рана гранулировала первичным натяжением. Выделения из плевры постепенно уменьшились на 30-е сутки после операции на фоне неспецифической консервативной терапии. Дренаж был переведен из активного в пассивный путем пережатия дренажных трубок зажимами на несколько часов, с увеличением периода. На контрольном Эхо-КГ перед выпиской-Состояние после операции. Резидуальный Дефект межжелудочковой перегородки-0,1 см. Систолическое давление правого желудочка-28 мм рт ст. Клапан легочной артерии/Легочная артерия-градиент=26 мм рт ст. Фракция выброса левого желудочка-65%. В полости перикарда-0,5 см. в плевр. полости- выпот слева-0,5 см. Пациент благополучно выписан из отделения в относительно удовлетворительном состоянии для дальнейшего лечения в специализированном диспансере с благоприятным исходом на сроке 6 месяцев при проспективном наблюдении.

#### **Выводы:**

Данное наблюдение подчеркивает особенности течения ВПС у пациентов с сопутствующими спецпроцессами в продромальном периоде, которые могут вызвать манифестацию в периоды снижения иммунитета, как при данном случае, в послеоперационном периоде. Такие манифестации могут осложнить течение послеоперационного периода, и удлинить сроки реконвалесценции ребенка. Таким образом возрастает риск сопутствующих инфекционных осложнений, увеличение стационарного лечения, длительная психоэмоциональная нагрузка на семью ребенка. Учитывая эти данные, мы надеемся что описанный случай может помочь решить затруднения при ведении пациентов с ВПС в послеоперационном периоде.

#### **Список литературы:**

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология.— МЕДпресс-информ, 2004. 600 с
2. Перельман М. И., Корякин В. А., Богдельникова И. В. Фтизиатрия. ОАО Издательство «Медицина», 2004.
3. Constantine Mavroudis, Pediatric cardiac surgery, 2013, Ch-22, pp-410-427
4. Richard A. Jonas., Comprehensive surgical management of congenital heart disease. 2004, pp-279-300



## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА СРЕДИ ДЕТЕЙ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Байсалов А.К., Токбергенова С.М.

Международный казахско-турецкий университет им.Х.Ясави, г.Туркестан

**Актуальность.** Проблема врожденных пороков развития (ВПР) является одной из ключевых проблем в медицине. ВПР вносят существенный вклад в заболеваемость, инвалидизацию и смертность. Частота ВПР, по данным различных авторов, колеблется от 2,7 до 16,3%. По данным ВОЗ около 2,5 % новорожденных появляются на свет с различными пороками развития.

ВПР- проблема медико-социальная: длительное и сложное лечение больных с ВПР, необходимая консервативная и хирургическая коррекция дефектов и социальная помощь детям – инвалидам требует определенных экономических затрат.

В структуре ВПР детей ведущее место занимают врожденные пороки сердца (ВПС). Рождаемость детей с ВПС во всем мире составляет в среднем 0,7-1,7%. Частота выявления ВПС - 3,23-8/1000 новорожденных.

В последние годы отмечается увеличение этого показателя, обусловленное, вероятно, применением более совершенных методов функциональной диагностики. При учете мертворождений и поздних выкидышей частота увеличивается до 9-12:1000, превышая распространенность всех других аномалий развития.

По данным патологоанатомических исследований, ВПС составляют 1,9% всех аутопсий.

Одним из основных условий прогнозирования ВПС у детей является изучение факторов риска развития данной патологии и разработка прогностических критериев, необходимых для оценки тяжести и оказания своевременной медицинской помощи.

К сожалению, определенная часть патологии диагностируется только при манифестировании серьезных симптомов или смерти ребенка. В тоже время оказание быстрой и эффективной помощи зависит от степени взаимодействия акушеров, неонатологов, детских кардиологов, реаниматологов, кардиохирургов, их знаний о возможных заболеваниях, а также от своевременного их выявления. В настоящее время возможности неинвазивной диагностики существенно расширились и она выполнима на двух основных этапах: пренатальном (женская консультация, роддом) и постнатальном (роддом, отделение детской кардиологии).

ЮКО входит в список экологически неблагоприятных регионов Казахстана по загрязненности окружающей среды выбросами промышленных предприятий. Согласно статистическим данным в области не снижается число больных детей с злокачественными новообразованиями, заболеваниями крови, неспецифическими заболеваниями легких, аллергическими заболеваниями. Среди ВПР у детей лидирующую позицию в ЮКО занимает ВПС (диаграмма 1).

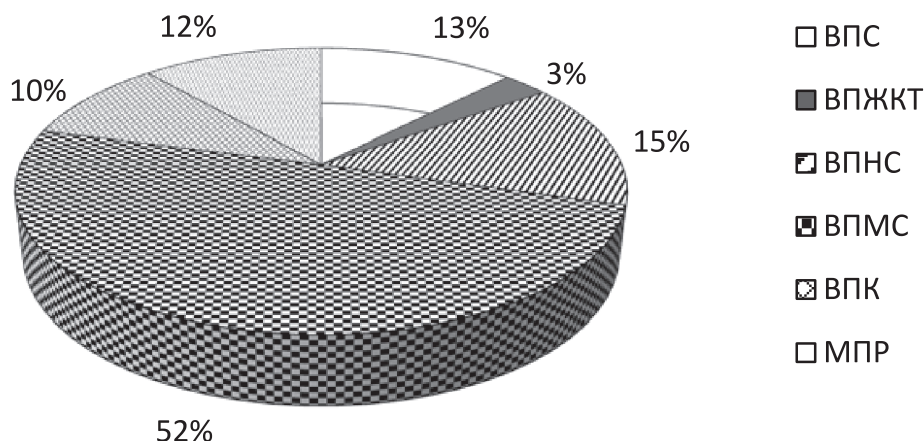


Диаграмма 1. Распространенность ВПР у детей по ЮКО за 2017 г.



### **Цель исследования.**

Изучение распространенности, структуры и факторов риска развития ВПС среди детей Южно-Казахстанской области.

### **Материалы и методы исследования.**

Исследования проводились на базе областной клинической детской больницы. Проанализированы данные за 2016-2017 годы. Обследованы 85 детей с ВПС в возрасте от 0 до 14 лет.

Исследование включало ретроспективный анализ истории болезней (ф. 003/у), истории развития ребенка (ф.112/у).

Детям проводились клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование и рентгенологическое исследование сердца и других внутренних органов, ИФА, ПЦР на внутриутробные инфекции, электрокардиограмма).

Заболеваемость проанализирована с использованием Международной классификации болезней (МКБ) X пересмотра.

### **Результаты исследования.**

Удельный вес ВПС в общей структуре заболеваемости детей за два года составил 13,2%. Причем выявлено ежегодное увеличение данной патологии, так ВПС в 2016 году составил 8,4%, а в 2017 году - 15,2%, что очевидно связано с улучшением диагностики.

Выявлены наиболее распространенные пороки сердечно-сосудистой системы (табл.1):

**Таблица 1. Распространенность видов ВПС у детей.**

Вид ВПС	Частота встречаемости
-дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	23%
-дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	16%
-открытый артериальный проток (ОАП)	18%
-тетрада Фалло(ТФ)	14%
-транспозиция магистральных сосудов(ТМС)	20%
-открытый атриовентрикулярный канал	5%
-стеноз устья аорты	7%
-стеноз легочной артерии	9%
-коарктация аорты	15%
-ДМЖП,ОАП	3%
-ДМПП,ОАП	4%
-ДМЖП,ООО	2%
-ДМПП,стеноз ПА	3%
-ДМЖП, ДМПП	5%

Сочетания ВПС с другими врожденными пороками развития отмечались в 12% случаях и чаще всего ВПС сочетались с врожденными пороками центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, наследственными заболеваниями (синдром Дауна). Частота рождений детей с болезнью Дауна в сочетании с ВПС в 2016 году составила 1,75 на 1000 новорожденных, в 2017 году 1,28 на 1000 новорожденных.

Кардиологические признаки, которые чаще всего встречались у новорожденных: шумы над областью сердца, изменения артериального давления, отклонения на ЭКГ, отклонения на рентгенограмме грудной клетки, цианоз или артериальная гипоксемия, сердечная недостаточность, аритмии.

Для выявления факторов риска в развитии ВПС был проведен анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей во время беременности.

Средний возраст матерей детей с ВПС составил 26,2 лет.

В результате проведенного анализа установлена значимость влияния факторов риска на развитие ВПС, а также их возможная роль в патогенезе изучаемой патологии. Высокий риск рождения детей с ВПС установлено у женщин, перенесших в 1-й половине беременности ОРВИ, герпесвирусную, цитомегаловирусную инфекцию, хламидиоз. У 12% женщин были выявлены гинекологические заболевания (кольпиты и др.)

Диагностика ВУИ внутриутробно возможна при обнаружении специфического иммунного ответа у плода или выявления у него возбудителя с помощью инвазивных методов, проведение которых небез-



опасно и имеет противопоказания. Эти трудности с одной стороны, приводят к позднему выявлению и запоздалому лечению данной патологии, с другой стороны - проведению необоснованной антибактериальной терапии, что небезопасно как для матери, так и для плода. В настоящее время проблему ранней диагностики ВУИ пытаются решить с помощью ранней экспресс-диагностики сразу после рождения ребенка и разработки диагностических критериев ВУИ во время беременности.

Беременность и роды у женщин с ВПС плода имели свои особенности (табл.2).

**Таблица 2.** Отягощающие состояния во время беременности.

Гестоз	9 %
Преэклампсия	12%
Угроза самопроизвольного выкидыша	52%
ОРВИ в 1-ю половину беременности	82%
Многоводие	18%
ХФПН	47%
Хроническая внутриутробная гипоксия	62%
ЗВУР	17%
Анемия	56%
Обострение хр. пиелонефрита	9%
Урогенитальная инфекции	46%
Преждевременные роды	24%

Установлено, что угроза прерывания беременности было частым осложнением женщин. При этом угроза выкидыша плода часто выявлялась уже на ранних сроках беременности (у 52% женщин).

Вторым по частоте осложнением беременности у женщин явились гестозы (у 9 % женщин).

Из фоновых заболеваний у матерей отмечались анемия (56%), хронический пиелонефрит (9%).

Все эти факторы, обуславливая развитие хронической фетоплацентарной недостаточности приводили к развитию хронической гипоксии плода, напряжению его компенсаторных реакций с расстройством функций органов и систем.

Также, при фетоплацентарной недостаточности нарушается дифференцировка ворсин хориона и развитие фетального сосудистого русла, что можно трактовать как незрелость ворсинчатого хориона а следовательно врожденных пороков развития плаценты.

При изучении течения беременности у матерей детей с ВПС выявлена, что у них беременность часто осложнялось маловодием и многоводием, а также у 14,2% беременных отмечались неправильные положения и тазовые предлежания плода.

Роды у женщин с врожденными пороками развития, как и беременность, также имели свои особенности. Установлено, что у женщин с пороками развития плода преждевременные роды наступали в 31% случаях.

#### **Выводы.**

Таким образом, высокий уровень выявляемости ВПС обусловлено улучшением диагностики изучаемой патологии в результате совершенствования методики антенатального скрининга, расширения объема дополнительного обследования. Использование современных методов диагностики с первых дней жизни ребенка и на протяжении раннего возраста является важной и ответственной задачей педиатров. Оптимальным является применение совокупности клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

В формировании ВПС значительную роль играет инфекционная патология матери, при этом основным этиологическим фактором являются герпесная и цитомегаловирусная инфекции.



## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РАХИТА

**Балмуханова А.М., Жумагулова З.Е., Эшанкулов Х.С., Ауезханов Б.М.**

Казакский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова,  
Университетская клиника «Аксай», г.Алматы

Наследственные формы рахита являются актуальной проблемой, возникающей на стыке детской нефрологии, эндокринологии, медицинской генетики и ряда других областей. Во-первых, это обусловлено тем, что различные формы рахита отличаются выраженным клиническим полиморфизмом, в основе которого, по всей вероятности, лежит генетическая гетерогенность [1]. Во-вторых, данная группа заболеваний встречается крайне редко. Так, по данным портала редких заболеваний и орфанных лекарственных средств, распространенность витамин Д-зависимого рахита (ВДЗР) I типа составляет 1-5:10000 населения, а распространенность витамин Д-зависимого рахита II типа в популяции остается неизвестной [5].

Витамин Д-зависимый рахит представляет собой группу редких аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующиеся развитием клинической симптоматики из-за снижения всасывания кальция в стенке кишечника вследствие нарушения этапов гидроксилирования нативной формы витамина Д (холекальциферола) или резистентностью тканей-мишеней к гормонально-активной форме  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Впервые в 1973г. Fraser представил первые описания детей с клинической картиной тяжелого рахита, низким уровнем кальция, фосфора в крови и высокой активностью щелочной фосфатазы, нормализации состояния которых удалось достичь при назначении наиболее активной формы витамина Д - кальцитриола. Известно, что развитие ВДЗР IA типа связано с дефицитом 1-гидроксилазы в почках в результате дефекта гена CYP27B1, что приводит к нарушению окисления кальцидиола до кальцитриола. Имеются единичные описания пациентов с ВДЗР IB типа с мутациями гена CYP2R1, который кодирует 25-гидроксилазу печени, принимающей участие в синтезе кальцидиола. В основе ВДЗР II типа лежит нечувствительность рецепторов-мишеней к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , в то время как синтез этого метаболита не нарушен. Уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови нормальный, показатели  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  также в норме или чуть повышены. Определение уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови говорит о насыщенности данным витамином, однако,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  обладает минимальной способностью связываться с рецептором витамина D (VDR) и, соответственно, вызывать биологический эффект [2,4].

Клиническая картина наследственных рахитов может проявляться, помимо характерных деформаций скелета, задержкой физического развития, гипотонией, нарушением акта дыхания, судорожным синдромом, частыми переломами, ранним выпадением зубов, алопецией (ВДЗР 2 типа) [3,4].

В некоторых случаях несвоевременность диагностики, а соответственно, отсутствие адекватной терапии, обуславливает прогрессирование заболевания с высоким риском развития тяжелых инвалидизирующих осложнений и возможным летальным исходом в раннем детском возрасте. Ранняя и своевременная идентификация отдельных форм наследственных форм рахита у детей позволяет использовать комплексную, патогенетически оправданную и эффективную терапию [1].

Приводим клиническое наблюдение 3 пациенток, родных сестер из одной семьи, находившихся на стационарном лечении в Университетской клинике «Аксай». Следует сразу отметить, что родители девочек здоровы, у родственников подобных заболеваний не выявлено, пренатальный анамнез без особенностей.

Из анамнеза первой девочки, 9 лет, известно, что в возрасте 1г4мес перенесла ОРВИ, когда впервые отмечались тонические фебрильные судороги, был выставлен диагноз: РОБ ЦНС, гидроцефальный синдром. Назначен конвулекс 15мг/кг. Через 1 месяц впервые возникли явления гиперестезии, ребенок постепенно перестал ходить. В феврале 2010г у ребенка вновь ОРВИ, фебрильные судороги, на 2ые сутки - закрытый перелом со смещением верхней трети бедренной кости справа (спонтанный на фоне судорог), получала лечение в ДИБ с 18.01 по 12.02.2010г. После чего явления гиперестезии narосли, впервые появились костные деформации. Госпитализирована в отделение неврологии ДГКБ №2, в анализах выявлено снижение кальция в крови до кальций 0,77-0,79ммоль/л. Был проведен консилиум врачей, заключение: врожденный витамин Д-зависимый рахит. Синдром Прадера. Были назначены глюконат кальция, кальций  $\text{D}_3$  никомед, витамин  $\text{D}_3$ . На фоне проведенного лечения самочувствие ребенка улучшилось, ребенок стал спокойнее, сон улучшился. Консультирована генетиком: хромосомной патологии не выявлено.

Затем была госпитализирована в РДКБ «Аксай» для дальнейшей диагностики и лечения. При поступлении самочувствие страдает, ребенок беспокойный, на контакт не идет, на осмотр реагирует плачем, выражена потливость. Девочка отстает в психомоторном развитии: не ходит, сидит в трудом, речь – отдельные, единичные слога. Ребенок в сознании. Отеков, пастозности нет. При осмотре выявлены рахитические деформации скелета: краниотабес, реберные четки, браслетки, кифосколиоз, «килевидная» грудная клетка, искривление нижних конечностей. В анализах отмечается очень высокий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) 3993 Ед/л (в



норме 0-500 Ед/л), гипокальциемия 1,2 ммоль/л, умеренная гипофосфатемия 1,1 ммоль/л, а также уменьшение их суточной экскреции с мочой. Учитывая гипофосфатемию, гипокальциемию, ребенок получал витамин Д 30 000 МЕ/сут, подключен кальций  $D_3$  – никомед 3 таб/сут. В динамике на фоне лечения уровень фосфора нормализовался, что исключает фосфат-диабет, уровень ПТГ был на верхней границе нормы при сниженном уровне кальция и фосфора в крови, что исключает также гипопаратиреоз.

Таким образом, у девочки имеет место витамин Д-зависимый рахит, костные деформации являются проявлением рахита, в связи с чем было рекомендовано продолжить препараты витамина Д в очень высокой дозе - 60 000 МЕ/сут. На фоне проводимой терапии пациентка начала держать голову, самостоятельно ходит, выраженной потливости нет, однако ребенок хромотает на правую ножку при ходьбе, улучшились показатели кальция, фосфора, снизился уровень щелочной фосфатазы. В связи с положительной динамикой было постепенное снижение витамина Д, однако на фоне его отмены в течение 2 недель вновь поднялся уровень ЩФ с 75 Ед/л до 600 Ед/л, после чего вновь был назначен витамин  $D_3$  в дозе 10000 МЕ/сут. Далее в течение 3 лет ребенок постоянно принимал вит Д в дозе 10000-15000 МЕ/сут, доза регулярно корректировалась в зависимости от показателей ЩФ, кальция, фосфора в динамике.

С 2014г. по 2017г. в лечении добавлен препарат альфакальцидол 1 мкг/сут -1мкг/48ч. В 2016г. был определен уровень  $25(OH)D_3$ : 118,4 нг/мл, что является несколько повышенным (норма 30-100 нг/мл). Полученные данные требуют дальнейшей диагностики и определения уровня  $1,25(OH)D_3$ , молекулярно-генетических методов исследования в целях верификации диагноза.

В настоящее время ребенок принимает витамин Д 15000 МЕ/сут, уровень ЩФ остается достаточно высоким 729,4 Ед/л, гипокальциемия 1,75 ммоль/л. Девочка физически активная, имеются костные деформации грудной клетки, позвоночника.

У второй девочки из этой семьи, 7лет, в возрасте 11месяцев однократно отмечались судороги на фоне повышенной температуры тела (38,5°C), длительностью 20-30сек, тонического характера, которые самостоятельно купировались. Далее, родители заметили, что она, как и старшая родная сестра не ходит, имеют место выраженная потливость и рахитические деформации скелета. При обследовании у нее также выявлен очень высокий уровень ЩФ 2143, наблюдалась выраженная гипокальциемия, умеренная гипофосфатемия. Постоянно получала витамин Д в дозе 6000-10000МЕ/сут, некоторое время альфа-кальцидол 0,5мкг/сут и карбонат кальция, на фоне которых отмечено улучшение состояния. В 2016-2017гг сохраняется высокий уровень витамина  $25(OH)D_3$  – 140нг/мл, что требует контроля за режимом дозирования препаратов. В настоящее время физическое развитие ребенка соответствует возрасту, скелетных деформаций нет. В то же время в анализах сохраняется гипокальциемия 1,79ммоль/л при нормальном уровне ЩФ. В лечении было решено продолжить витамин  $D_3$  в минимально возможной дозе - 50000МЕ/сут под дальнейшим наблюдением показателей в динамике.

У младшей сестры, 2г 6мес, также с 1года появились аналогичные симптомы, как у старших сестер. При осмотре у девочки рахитические деформации: браслетки, четки, искривление нижних конечностей. До начала терапии уровень ЩФ 1800 Ед/л, кальций на нижней границе нормы. В лечении также витамин  $D_3$  в дозе 30000МЕ/сут, альфакальцидол 0,25мг/сут. В настоящее время девочка несколько отстает в росте, ходит, выраженных костных деформаций нет.

Данное наблюдение 3 родных сестер демонстрирует не только генетическую основу заболевания, но и трудности верификации диагноза, определение конкретного типа ВДЗР, а, следовательно, и выбор тактики ведения данной категории пациентов.

Таким образом, сложность дифференциальной диагностики различных форм заключается не только в сходстве клинико-лабораторных данных, низкой частоте встречаемости в популяции, но и в отсутствии молекулярно-генетических методов исследования в рутинной практике врача-педиатра и нефролога. Более того, генетическая верификация диагноза также необходима для проведения медико-генетического консультирования в вопросах дальнейшего планирования семьи.

#### Список литературы:

1. З.А.Станкевич, А.В.Сукало, Е.С.Зайцева//Рахитоподобные заболевания у детей: учеб.-метод. пособие– Минск: БГМУ, 2010. – с.4, 21-23.
2. К.С. Куликова //Клинико-гормональные и молекулярно - генетические характеристики рахитоподобных заболеваний//диссер.- Москва,2016.- с.23-25.
3. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, Bircan I, Akçurim S, Meyer B, Shi Y. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Sep; 77(3):363-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04394.
4. Walter L. Miller//Genetic disorders of Vitamin D biosynthesis and degradation// The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2017, 165, 101.
5. www.orpha.net//The portal for rare diseases and orphan drugs



## ПОКАЗАТЕЛИ ГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАКОРОТКОГО ПРЕПАРАТА ИНСУЛИНА

Бандурин Ф.А., Бекенов Н.Н.

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжа Ахмета Ясави,  
г.Туркестан

**Актуальность.** В 2010 году общее количество детской популяции (0-15 лет) превысило в мире 1,9 миллиардов, из них у 0,025% был выявлен сахарный диабет. Это указывает на то, что примерно у 498 000 детей во всем мире болеет сахарным диабетом и ежегодно диагностируется 79 000 новых случаев заболевания [1]. Вместе с тем результаты полевых исследований свидетельствуют о том, что по ряду стран (особенно это относится к развивающимся странам) данные могут быть приблизительными или неточными. Этому огромному количеству детей нужна помощь для выживания и необходимы инъекции инсулина, чтобы жить полной жизнью, без ограничений или инвалидизирующих осложнений и стигматизации, связанной с сахарным диабетом [2,3].

На современном этапе лечения существует группа препаратов инсулина – человеческого происхождения. Инсулин, созданный на основе генной инженерии человеческого геноза, является наиболее качественным и более безопасным средством для лечения больных с сахарным диабетом первого типа [4]. При его создании в клетку пекарских дрожжей или *E. Coli* генно-инженерным способом вводится рекомбинантная ДНК, содержащая ген человеческого инсулина. В итоге дрожжи или бактерии начинают продуцировать человеческий инсулин. Иначе говоря, человеческие генно-инженерные инсулины являются наиболее качественными и с оптимальными инсулинами, которые должны иметь преимущество при выборе препарата для лечения. Терапия человеческого генно-инженерного инсулина – это не только оптимальный вариант лечения сахарного диабета, но и самое главное является ключевым фактором профилактики поздних сосудистых осложнений [5,6].

По данным литературных источников, сведения относительно посталиментарной гликемии после применения человеческого генноинженерного инсулина относительно скудны [7,8]. Сведения, касающиеся посталиментарной гликемии вообще единичны, к тому же данный вид источника, исследованы были зарубежными учеными, где продукты и само питание населения имеет существенные отличия от такового в Казахстане [9,10]. Тем более, в конце 80-х гг., когда были проведены данные исследования, возможности инсулинотерапии были практически малы, что не могло быть основой для доказательного фона исследования. Во-первых, на тот момент врачи использовали только имеющиеся у них инсулин животного происхождения, биологическая активность которых ниже, чем человеческих. Во-вторых, в арсенале врачей не было ультракоротких препаратов инсулина — высокоэффективных средств для устранения постпрандиальной гипергликемии.

Зарубежными учеными рекомендовано при инсулинотерапии во всех возрастных группах в качестве цели должны быть поставлены максимально близкое к физиологическому замещение инсулина и оптимальный гликемический контроль. Предпочтителен по возможности интенсивный режим инсулина (аналоги или обычный/НПХ) [11,12]. Несмотря на то что никакой режим инъекций отдельно взятого инсулина не может удовлетворительно воспроизводить нормальную физиологию, применение заранее заготовленных смесей инсулина в педиатрической практике не рекомендуется. Какой бы режим инъекций инсулина ни был бы выбран, он должен сопровождаться всеобъемлющей образовательной программой, соответствующей возрасту, зрелости и индивидуальным нуждам ребенка и семьи [13,14].

**Цель исследования:** оценка гликемической кривой на фоне применения ультракоротких препаратов инсулина.

**Материал и методы исследования.** Исследование было проведено на базе детского отделения городской поликлиники №6 города Шымкент. Обследовано 13 детей в возрасте от 5 до 15 лет, больных сахарным диабетом тип 1. Дети получали инсулинотерапию по интенсифицированной схеме с использованием в качестве основного препарат ультракороткого действия (Хумалог).

С учетом уровня компенсации заболевания дети были разделены на две подгруппы: компенсированные (6) и декомпенсированные (7). Данные о состоянии углеводного обмена у обследованных детей, позволившие включить их в исследование, приведены в таблице 1. В качестве критериев компенсации сахарного диабета были использованы рекомендации Сент-Винсентской декларации, согласно которой свидетельством компенсации детей, больных диабетом тип 1, являются показатели гликемии, не превышающие утром натощак 7,0, через 2 часа после еды - 10,0 ммоль/л.

**Таблица 1.** Показатели углеводного обмена у детей больных сахарным диабетом тип 1, ммоль/л

Подгруппы	n	Гликемия натощак
Компенсированные	6	4,8±2,0
Декомпенсированные	7	9,8±3,1

**Примечание:** n – количество детей





Проводилось исследование гликемической кривой в течение дня. Необходимые для подсчета показатели гликемии определялись четыре раза, как непосредственно перед едой, так и после приема пищи.

### Результаты.

Согласно полученным данным у компенсированных детей с диабетом максимальный подъем гликемии отмечается в 12 и 16 часов т.е. после пищевых нагрузок (табл. 2). Хотя уровни гликемии в 16 часов у компенсированных больных соответствовали критериям компенсации.

**Таблица 2.** Кинетика уровня гликемии ( $M \pm m$ ) в компенсированной подгруппе

<i>n</i>	8-00 час.	12-00 час.	16-00 час.	20-00 час.
6	5,3±5,1	9,4±5,8	8,3±4,2	8,0±5,4

У декомпенсированных больных диабетом максимума гликемии наступал тоже в 12 и 16 часов, достигая при этом значительно более высоких цифр (табл. 3).

**Таблица 3.** Кинетика уровня гликемии ( $M \pm m$ ) в декомпенсированной подгруппе

<i>n</i>	8-00 час.	12-00 час.	16-00 час.	20-00 час.
7	10,1±5,2	15,6±5,7	14,7±5,3	12,1±5,9

Гликемия после еды достигала особенно высоких цифр у пациентов в подгруппе декомпенсированных. Проведенное исследование показало, что цифры гликемической кривой не являются строго постоянными величинами. На величину гликемии влияет множество факторов, в первую очередь, состояние эндогенной секреции инсулина. Абсолютная инсулиновая недостаточность, присущая диабету тип 1, способствует повышению уровня гликемии особенно после приема пищи. Важно отметить, что значительное повышение уровня гликемии наблюдается в период декомпенсации заболевания.

Также одним из фактора, оказывающим влияние на показатели гликемии, является вид применяемого болюсного инсулина. Данное исследование доказало, что возможности современной инсулинотерапии, несмотря на появление ультракоротких препаратов инсулина, ограничены. Это связано с особенностями фармакокинетики имеющихся препаратов инсулина, не позволяющими выполнить основное требование инсулинотерапии, заключающееся в необходимости создания полного соответствия в каждый отрезок времени уровня инсулинемии уровню гликемии.

### Выводы:

1. Показатели уровня гликемии зависят от обеспеченности организма инсулином. Абсолютная инсулиновая недостаточность способствует повышению показателей уровня гликемии особенно после еды.
2. Ультракороткий препарат инсулина оказывают большее влияние на цифры гликемии после употребления пищи, что находит отражение в величинах гликемии нашего исследования.

### Список литературы:

1. Сахарный диабет у детей и подростков / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова . – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 271 с.
2. Питерс-Хармел, Э. Сахарный диабет: диагностика и лечение [Текст] / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур; пер. с англ. под ред. Н. А. Федорова. - Москва: Практика, 2008. - 496 с.
3. Бирюкова, Е. В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета [Текст] / Е. В. Бирюкова // Медицинский совет. - 2017. - № 3. - С. 48-53.
4. Колуэлл, Дж. А. Сахарный диабет: новое в лечении и профилактике [Текст] = Diabetes / Дж. А. Колуэлл; пер. с англ. М. В. Шестаковой, М. Ш. Шамхаловой. - Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. - 288 с.
5. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год / пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 656 с.
6. Ekpebegh C. A comparison of the glycaemic response indices to maize pap and sorghum pap meals//Diabetes Metabolism. - 2003. - N 29. — p.197.
7. Azemati B., Taleban F.A. The effects of low and high glycemic index foods eaten at dinner on incremental blood glucose response areas after standard in patients//Diabetes Metabolism. — 2003. N 29. - p.200.
8. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 1240–1247.
9. Курбанов С.К. Влияние пищевых нагрузок на послепищевую гликемию у больных жировым гепатозом в сочетании с ожирением//Вопросы питания. - 2003. - № 1. — с.17-20.



10. Оудуд Е.А. Гликемические индексы в оптимизации диетотерапии инсулинозависимого сахарного диабета у детей и подростков: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — с.21-22.
11. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based casecontrol study. *Diabetologia* 2013; 56: 2392–2400.
12. Kent S, Chen R, Kumar A, Holmes C. Individual growth curve modeling of specific risk factors and memory in youth with type 1 diabetes: an accelerated longitudinal design. *Child Neuropsychol* 2009; 16: 169–181.
13. Buckingham B, Chase HP, Dassau E et al. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care* 2010; 33: 1013–1017
14. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014; 63: 282–290.

## **СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕКРОЛИЗА У РЕБЕНКА**

**Барменова А.С., Дедова О.Ю., Газалиева М.А.**

Карагандинский Государственный Медицинский Университет, г.Караганда,

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) – синдром Лайелла – редко встречающееся, жизнеугрожающее полиморфное поражение кожи и слизистых оболочек с эксфолиацией эпидермиса, связанное с реакцией гиперчувствительности IV типа.

Частота встречаемости ТЭН составляет 0,05-2:1000000 в общей популяции и 0,3% всех случаев лекарственной аллергии [1]. По данным других авторов, синдром Лайелла встречается в среднем с частотой 1,89 случая на 1 млн населения в год и в 2 раза чаще у лиц женского пола. Среди белого населения частота встречаемости ТЭН ниже, чем у африканцев. Летальность составляет около 30% [2,3].

В настоящее время этиология и патогенез ТЭН до конца не выяснен. Ученые выделяют роль инфекционно-аллергических и токсико-аллергических триггерных факторов. У взрослых в 95% случаев ТЭН обусловлен применением медикаментозных препаратов, причем чаще всего индуктором выступают нестероидные противовоспалительные средства и антибиотики [1,4]. У детей синдром Лайелла индуцируется чаще инфекциями, чем медикаментозной терапией [5].

Манифестация заболевания начинается с появлением багрово-свиных пятен, сливающихся между собой по мере распространения процесса. На месте высыпаний образуются плоские пузыри, при повреждении которых образуются обширные эрозии. Размер пузыря может увеличиваться при надавливании на него (симптом Абсо-Ганзена). При легком трении визуально интактного участка кожи происходит отслойка эпидермиса – симптом Никольского. У всех больных отмечается поражение слизистых оболочек носоглотки, глаз, половых органов, в некоторых случаях затрагивается слизистая дыхательных путей, пищевода и кишечника. При тяжелом течении заболевания не редки паронихии с последующим отторжением ногтевых пластин, выпадение волос. Обширное поражение кожи и слизистых оболочек влечет за собой развитие инфекционных осложнений, в том числе сепсиса [5].

Лечение развившегося синдрома Лайелла необходимо проводить в условиях реанимационного или ожогового отделения. Крайне важно как можно быстрее выявить и устранить этиологический фактор, что зачастую вызывает трудности. Для устранения токсико-аллергического фактора рекомендовано проведение плазмафереза с адекватной заместительной терапией белковыми препаратами крови [5]. В настоящее время специфической терапии токсического эпидермального некролиза не существует. Высокоэффективно раннее введение высоких доз внутривенных иммуноглобулинов [6]. В качестве патогенетической терапии применяют системные глюкокортикостероиды в индивидуальной дозировке и антигистаминные препараты. В целях предупреждения инфекционно-септических осложнений проводят антибактериальную терапию. Высока роль местной терапии пораженных участков кожного покрова и слизистых оболочек [5,6].

Предлагается клиническое наблюдение синдрома Лайелла у ребенка.

2 сентября 2017 года в приемный покой экстренно доставлена девочка 8 лет с жалобами на повышение температуры тела до 39,8°C, сыпь по всему телу буллезного характера со слущиванием кожи, боль, кровоточивость изо рта, носа, светобоязнь. Со слов мамы ребенок заболел остро, 26 августа повысилась температура до 39,8°C, снижали парацетамолом *per os*, суппозиториями Цефекон с непродолжительным эффектом. На следующий день появилась везикулезная сыпь на лице, в подмышечных областях, ладонях, промежности, груди. 28 августа участковым врачом выставлен диагноз ОРВИ, ветряная оспа, конъюнктивит. Местно назначены капли Альбуцид, тетрациклиновая мазь, перорально ацикловир, амоксициллин. Улучше-



ния состояния не наблюдалось. Амоксициллин заменили цефалоспорином III поколения парентерально. В динамике появился отек лица – введен преднизолон внутримышечно. Состояние ухудшилось. 2 сентября амбулаторно девочка осмотрена участковым врачом, вызвана БСМП. Доставлена в областную инфекционную больницу, где была осмотрена реаниматологом. Инфекционная патология снята. Выставлен диагноз: Синдром Лайелла. Сепсис. Экстренно переведена в областную детскую клиническую больницу, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Состояние ребенка на момент поступления очень тяжелое, с интоксикацией, болевым синдромом. В сознании, периодически отмечаются беспокойство. Температура тела на нормальных цифрах. Гемодинамика стабильна. На всех кожных покровах, исключая ягодицы и заднюю поверхность голени, большие плоские пузыри с серозным и серозно-геморрагическим содержимым. Пузыри легко вскрываются с появлением обширных эрозий ярко-красного цвета. Положительный симптом Никольского — при соприкосновении происходит десквамация эпидермиса и обнажение мокнущей поверхности. Слизистые ротовой полости, губы отечны, с трещинами, кровоточат, саливация достаточная. На слизистой оболочке носа, глаз – эрозии. Выраженных отеков на туловище нет. Дыхание через естественные пути свободное. Перкуторно – легочный звук. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет, ЧД 30 в минуту. Ритм сердечных сокращений правильный, тоны приглушены, тахикардия, ЧСС 130 в минуту. Пульс на периферии определяется, удовлетворительных свойств. Живот мягкий, поддут, глубокой пальпации не доступен из-за поражения кожных покровов. Стула при осмотре не было. Установлен мочевого катетер, моча светлая.

В условиях ОРИТ девочка находилась 45 суток с диагнозом: Синдром Лайелла. Сепсис. При исследовании крови на стерильность выявлена септицемия *Klebsiella pneumoniae* ss pneumoniae, чувствительная к меропенему, моксифлоксацину.

В реанимационном отделении получала глюкокортикостероидную терапию из расчета 12 мг/кг/сут с последующим постепенным снижением дозировки, антибактериальную терапию с учетом чувствительности к выделенному возбудителю, антигистаминные препараты, иммунозаместительную терапию, белковые препараты крови с целью возмещения гипопропротеинемии, возникшей вследствие экссудации плазмы через обширные повреждения кожного покрова и слизистых оболочек, гепаринотерапию для улучшения реологических свойств крови и профилактики ДВС-синдрома. Раневая поверхность ежедневно обрабатывалась с соблюдением принципов асептики и антисептики. 2 октября выполнена некроэктомия под наркозом. Конъюнктивы глаз обрабатывались дезинфицирующими растворами, антибактериальными и стероидными глазными каплями.

За период нахождения в ОРИТ на фоне комбинированно терапии состояние ребенка с положительной динамикой. Сохраняется выраженная мышечная гипотония. Температура тела на нормальных и субфебрильных цифрах. Пораженные участки эпителизировались, частично покрыты геморрагическими корочками, больше в области груди. Новых очагов нет. Дозировка гормонов снижена до 60 мг/сутки. 16 октября 2017 года переведена в отделение иммунологической реабилитации для дальнейшего продолжения терапии.

При поступлении в соматическое отделение состояние девочки тяжелой степени, тяжесть обусловлена преимущественно за счет кожного синдрома. Самочувствие нарушено. Сознание ясное, на вопросы отвечает правильно, с задержкой. Вялая, эмоциональный фон снижен. Самостоятельно сидит, держит кружку, ходит с поддержкой. Кожные покровы: на фоне гиперемии кожи геморрагические корочки на месте пораженных участков по всему телу, больше в области груди. Новых очагов нет. На коже век яркая гиперемия. Слизистая полости рта изъязвлена, язык обложен белым налетом, покрыт множественными язвами афтозного характера. Руки на ощупь теплые. Костно-суставная система без деформаций. Грудная клетка правильной формы. Носовое дыхание свободное. Кашля нет. Перкуторно над легкими легочной звук. Аускультативно жесткое проводное дыхание, хрипов нет. ЧДД 28 в минуту. Тоны сердца достаточной звучности, ритм правильный, тахикардия, ЧСС 128 в минуту. Живот при пальпации мягкий, слегка болезненный за счет кожных поражений. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное безболезненное. Стул один раз в сутки, оформленный.

В период нахождения ребенка в отделении иммунологической реабилитации у девочки выявлена выраженная тромбоцитопения ( $21 \times 10^9/\text{л}$ ) предположительно связанная с токсическим действием длительно применяющейся антибактериальной терапии, однако печеночные пробы были нормальных значений. Антибиотики решено было отменить и провести трансфузию тромбоцитомассы. Переливание компонентов крови перенесла хорошо, уровень тромбоцитов с постепенной нормализацией. При обследовании в ОАК выявлено снижение гемоглобина до 112 г/л, обусловленное геморрагическим синдромом.

Учитывая жалобы, данные анамнеза, объективного осмотра и результаты исследований выставлен диагноз: *Сепсис, септицемия. Иммунодефицитное состояние. Синдром Лайелла с поражением 75% кожи, слизистых рта, носа и глаз. Реконвалесценция ветряной оспы. Вторичная тромбоцитопения. Дефицитная анемия легкой степени.*

В отделении ребенку была продолжена гормональная терапия, местная обработка кожи и слизистых оболочек, вводились антигистаминные и противогрибковые препараты. На фоне проведенной терапии



самочувствие девочки не страдает. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, корочки отпали, новых элементов нет. В полости рта эрозии эпителизованы. Дыхание через нос свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сог тоны средней громкости, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, кашицеобразный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Суточная дозировка преднизолона снижена до 17,5 мг/сут. Контрольный посев крови стерилен. Ребенок выписался домой через 81 день от начала заболевания в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, описанный случай синдрома Лайелла является тяжелым осложнением вирусной инфекции. По данным литературы, чаще всего семейство герпесвирусов вызывает развитие токсического эпидермального некролиза [7]. Причиной более тяжелого течения заболевания является присоединение септицемии. Сложность ведения таких пациентов заключается в молниеносном развитии жизнеугрожающего состояния, своевременной диагностики заболевания, создания особых условий для адекватного лечения. В целях раннего выявления заболевания и незамедлительного начала терапии необходимо проявлять настороженность при назначении лекарственных препаратов, тяжело протекающих вирусных инфекциях.

#### Список литературы:

1. Barvaliya M., Sanmukhani J., Patel T. et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: A multicentric retrospective study. *J Postgrad Med* 2011; 57: P. 115-9
2. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis // *J. Invest. Dermatol.* — 2000. — № 115. — P. 149–153
3. Мельникова Ирина Юрьевна, Шайтор В. М. Токсико-аллергический дерматит у детей // ВСП. 2008. №4
4. Николаева С. С., Реут Ю. А., Овчаренко Е. Я., Черкашина А. Л. Случай успешного лечения синдрома Лайелла // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2009. №2.
5. Альбанова Вера Игоревна, Брунова Ольга Юрьевна, Корсунский Анатолий Александрович Токсический эпидермальный некролиз у ребенка // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. №5
6. Rajaratnam R., Mann C., Balasubramaniam P., Marsden J.R., Taibjee S.M., Shah F., Lim R., Papini R., Moeimen N., Lewis H: Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary-centre. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010; 35(8): P.853-862
7. Oakley A, Erytema multiform / Oakley A updated by D. Deal-Smith in 2009 // *DermNet NZ* – 2010

## ОБСТРУКТИВНЫЕ ФОРМЫ БРОНХИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

**Батырханов Ш.К., Имамбаева Т.М., Баймуратова А.Д., Аязбеков Е.А., Шеримова М.**  
Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова,  
г.Алматы

Городская детская клиническая больница № 2 г.Алматы

**Актуальность.** Обструкция дыхательных путей в детском возрасте той или иной степени сопровождается любым бронхитом, однако у маленьких детей она, как правило, проявляет себя клинически. Согласно современной терминологии в детской пульмонологии под термином «бронхиолит» обозначают вирусные поражения нижних дыхательных путей у детей до 2 лет, протекающие с явлениями обструкции. Чаще среди педиатров используют синоним «бронхо-обструктивный синдром» (БОС). Это симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Многие авторы в странах СНГ обозначают как «бронхиолит» первый обструктивный эпизод у ребенка, т.к. повторные эпизоды на фоне новой ОРВИ отличаются, протекая с картиной обструктивного бронхита. При повторных эпизодах более 3 раз в году правильнее говорить об обострении «рецидивирующего обструктивного бронхита»(1,2). Термин «бронхообструктивный синдром» не может использоваться как самостоятельный диагноз. Во всех случаях бронхиальной обструкции следует установить нозологическую форму заболевания.

Согласно данным исследователей по СНГ, частота развития бронхиальной обструкции, развившийся на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, у детей раннего возраста составляет, по данным разных авторов, от 5 % до 40%. А у детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии бронхиальная обструкция, как правило, развивается чаще, в 30 – 40 % случаев (3,4,5).

К факторам риска развития к бронхиальной обструкции у детей раннего возраста являются также анатомо-физиологические особенности – гиперплазия железистой ткани, секреция преимущественно вязкой



мокроты, относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладких мышц, низкая коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, особенности строения диафрагмы. Заболевания органов дыхания в детском возрасте, сопровождающие бронхообструктивным синдром к ним относятся бронхит, бронхиолит, пневмония, бронхиальная астма, аспирация инородных тел, бронхолегочная дисплазия, пороки развития легких, облитерирующий бронхиолит и туберкулез. Бронхообструктивный синдром у детей с ОРВИ в раннем возрасте протекает как правило, в виде острого обструктивного бронхита и острого бронхиолита.

До настоящего времени нет данных о распространенности обструктивного синдрома при различных бронхолегочных заболеваниях у детей первых трех лет жизни. Разноречивость сведений о частоте и структуре бронхиальной обструкции обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике. Частота развития бронхообструктивного синдрома зависит не только от возраста обследуемых групп детей, но и от множества других факторов: экологических, эпидемиологических, социально-бытовых, аллергических и т.п. Кроме того, следует отметить, что бронхообструктивный синдром не всегда фиксируется в заключительном диагнозе и в этом случае не подлежит статистическому учету, как в стационаре, так и в поликлинике. Вместе с тем, наибольший интерес представляет частота тяжелых и/или рецидивирующих вариантов бронхообструкции, как правило, требующих госпитализации и проведения активной медикаментозной терапии в условиях стационара. (6,7)

Таким образом, в развитии бронхиальной обструкции у детей важную роль играют возрастные особенности респираторной системы, свойственные детям первых лет жизни. Несомненное влияние на нарушение функционирования органов дыхания у маленького ребенка оказывают и такие факторы, как более длительный сон, частый плач, преимущественное пребывание на спине в первые месяцы жизни. Патофизиологические механизмы бронхообструктивного синдрома на сегодняшний день изучены подробно и включают: спазм гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистой оболочки дыхательных путей, скопление вязкого секрета в просвете бронхов и наконец, ремоделирование слизистой оболочки дыхательных путей. Кроме того физиологические механизмы регуляции тонуса бронхов - это холинэргическая, адреноэргическая и нейрогуморальные системы. (8,9,10).

**Цель исследования** – определить частоту и удельный вес бронхообструктивного синдрома у детей при острых бронхолегочных заболеваниях нижних дыхательных путей у детей.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе городской детской клинической больницы №2. Ретроспективно за 2014 – 2016 г.г. проанализированы истории болезни 3583 детей находившиеся на стационарном лечении в возрасте от 2мес. До 14 лет с верифицированными диагнозами: Острый обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиолит и пневмония. Распределение больных по возрасту и нозологическим формам представлены в таб.1

**Таблица 1.** Распределение больных по возрасту и нозологическим формам

По возрастам	Общее количество больных	По нозологическим формам							
		Обструктивный бронхит		Рецидивирующий обструктивный бронхит		Бронхиолит		Пневмония	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0-1 год	1940	873	45,0	388	20,0	58	3,0	717	37,0
1-3 лет	1000	400	40,0	300	30,0	30	3,0	260	26,0
3-7 лет	435	130	30,0	261	60,0	-	-	43	10,0
7-14 лет	208	60	29,0	131	63,0	-	-	14	7,0
всего	3583	1463	40,8	1080	30,1	88	2,4	1034	28,8

### Результаты и их обсуждение

Был использован диагностический алгоритм и клиничко рентгенологические данные в верификации диагноза. В основном выбраны те нозологические формы которые протекали с выраженным бронхо-обструктивным синдромом – это острый обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиолит в 100 % случаев. Однако в меньшей степени бронхиальная обструкция наблюдалась у 15 % детей с пневмонией сопровождающиеся отягощенным преморбидным фоном ( рахит, экссудативный диатез, гипотрофия, анемия ), что свидетельствует о нехарактерности бронхообструктивного синдрома для пневмонии у детей раннего возраста. А также проводилась следующая дифференциация:

- Установить наличие бронхиальной обструкции
- Установить этиологию заболевания, послужившего причиной развития БОС



- Провести дифференциальный диагноз с другими возможными причинами БОС
- Исключить причины синдрома «шумного дыхания», не связанные с БОС

**Если у ребенка первых трех лет жизни имеется:**

- Более 3-х эпизодов БОС на фоне ОРВИ
- Атопические заболевания в семье
- Наличие аллергического заболевания у ребенка

**Необходимо наблюдать этого пациента как больного с бронхиальной астмой**

**Тяжелые и повторные случаи БОС**

• требуют обязательной госпитализации для уточнения генеза БОС, проведения адекватной терапии, профилактики и оценки прогноза дальнейшего течения заболевания

**Показания для госпитализации детей с БОС, развившимся на фоне ОРВИ**

- Неэффективность лечения (купирование симптомов БОС) в домашних условиях в течение 1-3-х часов
- Выраженная тяжесть состояния больного
- Высокий риск осложнений
- Социальные показания
- При необходимости установления природы и подбора терапии при впервые возникших приступах удушья

**Заключение.** Таким образом классические клинические симптомы БОС, как упоминалось ранее, складываются из удлиненного выдоха, появления свистящего, шумного дыхания, приступов удушья, которое сопровождается втяжением уступчивых мест грудной клетки, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания с малопродуктивным кашлем. При физикальном обследовании аускультативно определяются сухие свистящие хрипы. У детей раннего возраста достаточно часто выслушиваются и влажные разнокалиберные хрипы. При перкуссии появляется коробочный оттенок звука. Для выраженной обструкции характерен шумный выдох, увеличение частоты дыхания, развитие усталости дыхательных мышц.

А при пневмонии имело место локальная симптоматика, асимметрия аускультативных данных с преобладанием крепитирующих хрипов, высокая температурная реакция 38,5 более трех дней, и инфильтративные изменения на рентгенограмме. Тяжелые формы пневмонии у детей раннего возраста сопровождались дыхательной недостаточностью, а не бронхообструктивным синдромом. В наших наблюдениях БОС встречалось при пневмонии лишь в 15% случаев.

**Выводы:**

1. В педиатрической практике среди патологии нижних дыхательных путей правомочны диагнозы: Острый обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, острый бронхолит и острая пневмония которые сопровождаются с бронхиальной обструкцией.

2. Бронхообструктивный синдром (БОС) – это симптомокомплекс, а не диагноз, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического генеза.

3. При острой пневмонии, которая сопровождается преморбидным фоном отягощения БОС наблюдается только в 15 % случаев, в остальных случаях при тяжелом течении пневмонии имеет место дыхательная недостаточность.

**Список литературы:**

1. Аллергические болезни у детей: руководство для врачей под ред. М.Я.Студеникина, И.И.Балоболкина, - М.: Медицина, 1998-352 с.
2. Бронхиальная астма у детей: Руководство для врачей под ред. С.Ю.Каганова. – М.: Медицина, 1999, - 367 с.
3. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики) //Дисс.док.мед.наук.М.2001. с324.
4. Мизерницкий Ю.Л. Клинико-иммунологическая характеристика атопической бронхиальной астмы и острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста: Автореф.дисс..канд.мед.наук.-М.,1988 – 22 с.
5. Практическая пульмонология детского возраста: Справочник/ Под ред. В.К.Таточенко.- М.2000, 268 с.
6. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.:2006. 279 с. Под ред. Профессора Самсыгиной Г.А.
7. В.К.Таточенко Болезни органов дыхания у детей. М.:- 2015.395 с. Практическое руководство.
8. Blanchard B. Respiratory syncytial virus infection in children.//Arch. Pediatr. 1994. Vol.16 № 4 . – p.637 -656.
9. Busse W.W.,Gern J.E. Viruses in asthma// J.Allergi Clin.Immunol., 1997.Aug.; 100(2):147 – 50.
10. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis // Pediatrics J.2014.№ 134.P.1474-1502.

## АНОМАЛИЯ РАЗВИТИЯ УРЕТРЫ – МЕГАУРЕТРА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Бишманов Р. К., Рамазанова К.С., Сакенов Б.Т., Турсбеков Ч.А.**  
Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, отделение урологии,  
Алматы, Казахстан.

### Введение.

Мегауретра (мегалоуретра, megalourethra) – врожденная аномалия развития, выраженное расширение висячей части уретры, без явлений нарушения уродинамики в дистальной ее части. В 1955 году Рид Миллер Несбит определил ее как «врожденную дилатацию уретры без дистальной непроходимости». Он впервые выполнил первую редукционную уретропластику при данном состоянии. Дифференциальную диагностику данной патологии надо проводить с приобретенным мегауретером, который чаще всего возникает в позднем послеоперационном периоде, при осложнениях после дистальной уретропластики у мальчиков с гипоспадией или эписпадией<sup>1-2</sup>.

Дорайрян (Dogairajan)<sup>3</sup> описал две формы врожденной мегауретры, на основании нарушения формирования кавернозного тела (Рис. 1):

Веретенообразный (Fusiform) тип – выраженное расширение уретры, за счет отсутствия на данном уровне полового члена кавернозного и спонгиозного тел.

Ладьевидный (Scaphoid) тип – выраженное расширение уретры, за счет отсутствия на данном уровне полового члена спонгиозного тела, при нормальном или слабом развитии кавернозного тела.

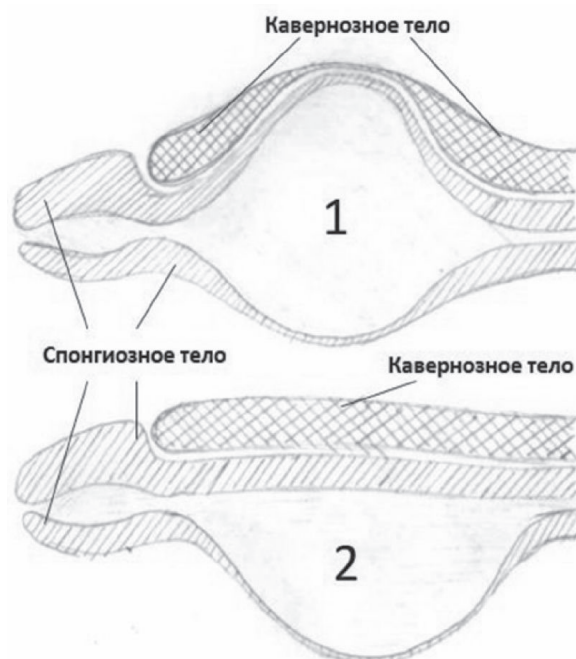


Рисунок 1.

Этиологию развития мегауретры четка не объяснена, но существуют мнения о временной обструкции дистальной части уретры плода или развития мезенхимального дефекта. Последнюю теорию объясняют тем, что мегауретра сочетается с такими врожденными патологиями, как: синдром Prune-Belly, клоакальные аномалии, неперфорированный анус, рефлюксирующий мегауретер, синдром VACTERL (аномалия позвонков, атрезия ануса, порок сердца, трахеопищеводный свищ, дисплазия или агенезия почек, дефекты развития конечностей)<sup>4-7</sup>.

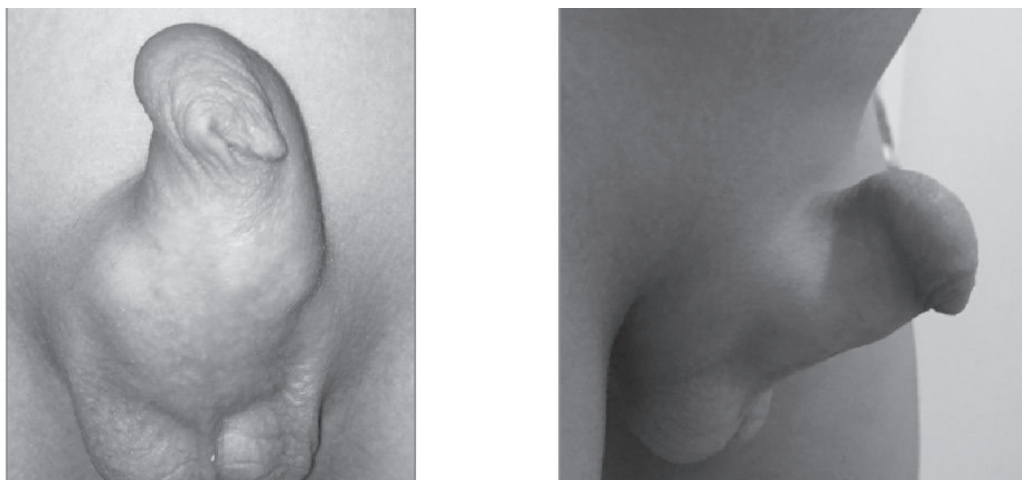
В диагностике данной патологии используют рентгеноконтрастные исследования (ретроградная уретрография, микционная цистография, внутривенная урография с компьютерной томографией), цистоскопия.

Лечение – реконструктивно-пластическая операция, уретропластика после иссечения дилатированной вентральной части уретры, но при условии нормального развития кавернозного тела, так как последнее играет роль каркаса. При веретенообразном типе мегауретры, проведение оперативного лечения было бы затруднено, из-за выраженной дисплазии основных структур полового члена, но и часто не нужен, так как пациенты с данным типом мегауретры не выживают из-за других серьезных сопутствующих аномалий развития.



### **Клинический случай.**

Ребенок 2 года 3 месяца, госпитализирован в отделение урологии НЦПидХ с жалобами на выраженное искривление полового члена, выделение мочи каплями с рождения, жидкостное образование у основания полового члена (Рис. 2).

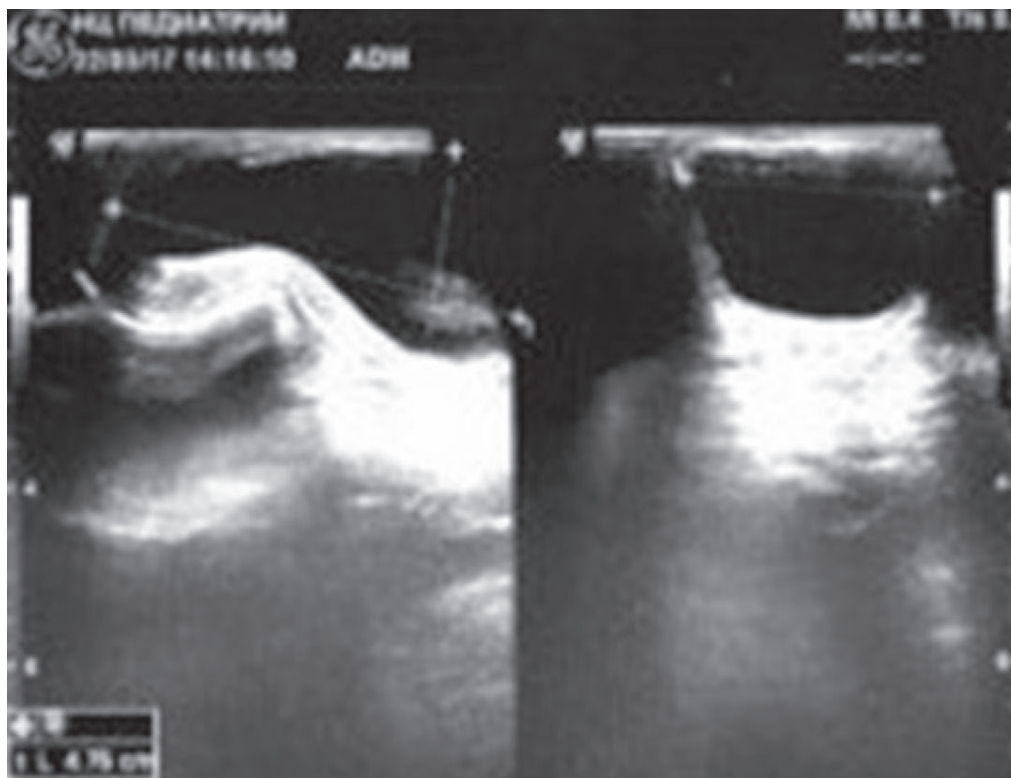


**Рисунок 2.**

При осмотре локально наружные половые органы сформированы по мужскому типу, соответственно возрасту, оба яичка расположены в мошонке, нормальных размеров, половой член выраженно искривлен за счет жидкостного образования по вентральной поверхности ствола, при надавливании с трудом опорожняется во внутрь, после чего можно пропальпировать ствол полового члена, головка не обнажается из-за суженного перпуциального отверстия. У ребенка отсутствовал позыв к мочеиспусканию, моча выделялась в течение дня каплями в памперс.

Предварительные диагнозы: дивертикул уретры, искривление полового члена, кистозное образование полового члена, меатостеноз, клапан или стриктура уретры.

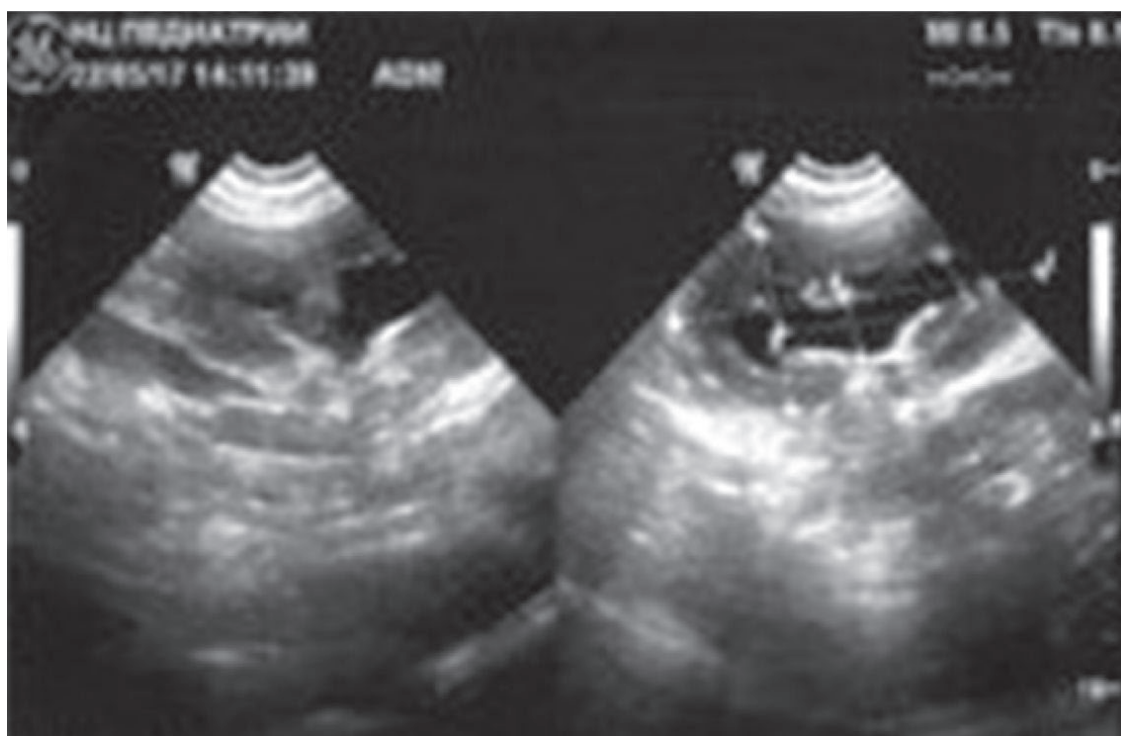
Ультразвуковое исследование полового члена (Рис. 3) – жидкостное, кистозное образование полового члена.



**Рисунок 3.**

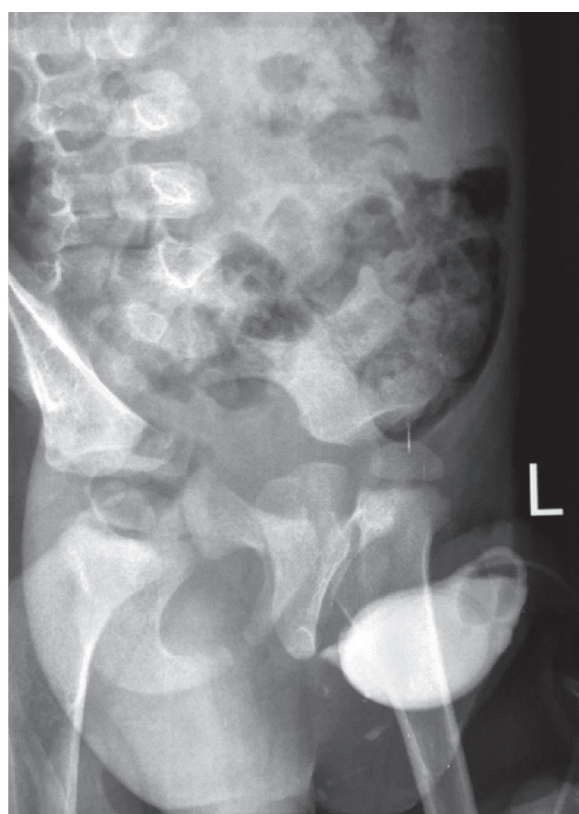


Ультразвуковое исследование органов мочевыводящей системы (Рис. 4) – уретерогидронефроз справа.



**Рисунок 4.**

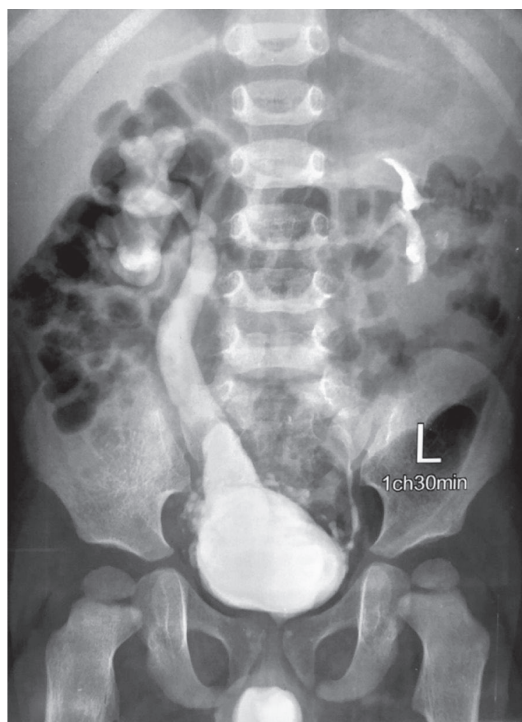
Проведение микционной цистографии не удалось, так как уретральные катетеры Нелатона 6-8 Шр не проходили дальше висячей части уретры, было решено провести ретроградную уретрографию. Было выявлено баллонное расширение висячей части уретры (Рис. 5).



**Рисунок 5. Полубоковой снимок.**



По данным внутривенной урографии определяется уретерогидронефроз слева, дивертикулезное изменение стенки мочевого пузыря, а также накопление контраста на уровне расширенной части уретры (Рис. 6).

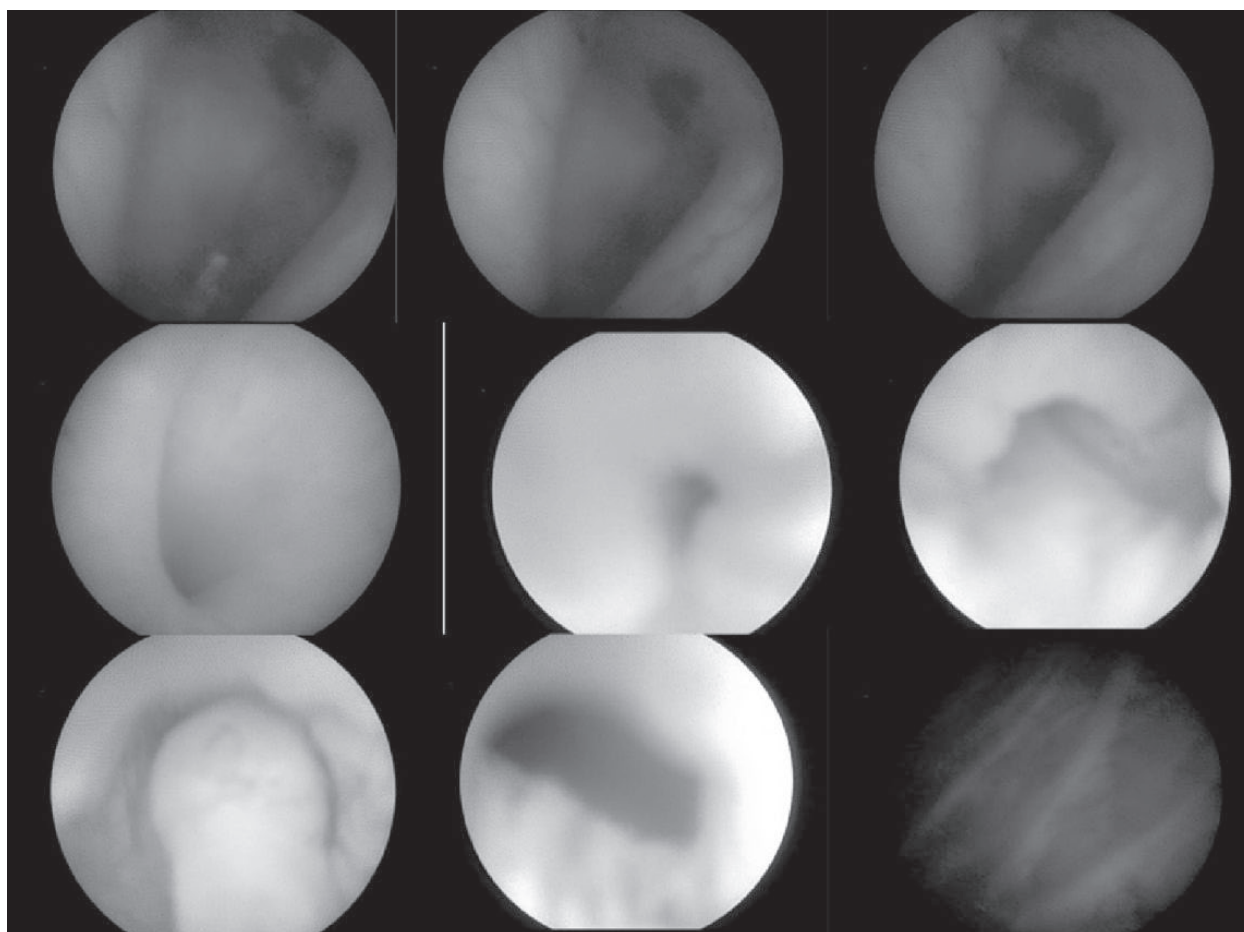


**Рисунок 6.** 90 минута внутривенного контрастирования.

Далее проведения уретроцистоскопия под общим наркозом. Цистоскоп 9.5 Шр. прошел без препятствий дистальную часть уретры. Далее при ревизии определяется выраженное расширение висячей части уретры (от бульбарной части уретры до уровня венечной борозды). Данных за стеноз уретры или клапан уретры не выявлено. Далее цистоскоп без затруднения введен в мочевой пузырь. Слизистая мочевого пузыря умеренно гиперемирована, инъецирована сосудами, трабекулярно изменена. Среда в сгустках фибрина. Устья расположено типично, слева полулунной формы, смыкание полное, выброс ритмичный, справа возвышается над уровнем слизистой, стенозировано, выброс вялый (Рис. 7-8).



**Рисунок 7.**



**Рисунок 8.**

Лабораторные исследования требующие внимания: ОАМ кол-во 50.0 мл, SG-1010, PH-5.5, LEU-75wbc/ul, NIT-neg, PRO-neg, GLU-norm, KET-neg, UBG-norm, URO-neg, BIL-neg, ERY-neg, бактерии 0 – умеренная лейкоцитурия; АМ по Нечипоренко – лейкоциты 38500/мл, эритроциты 0/мл – выраженная лейкоцитурия; Посев мочи на бактериурию – К. Охытоса  $1 \times 10^6$  КОЕ/мл.

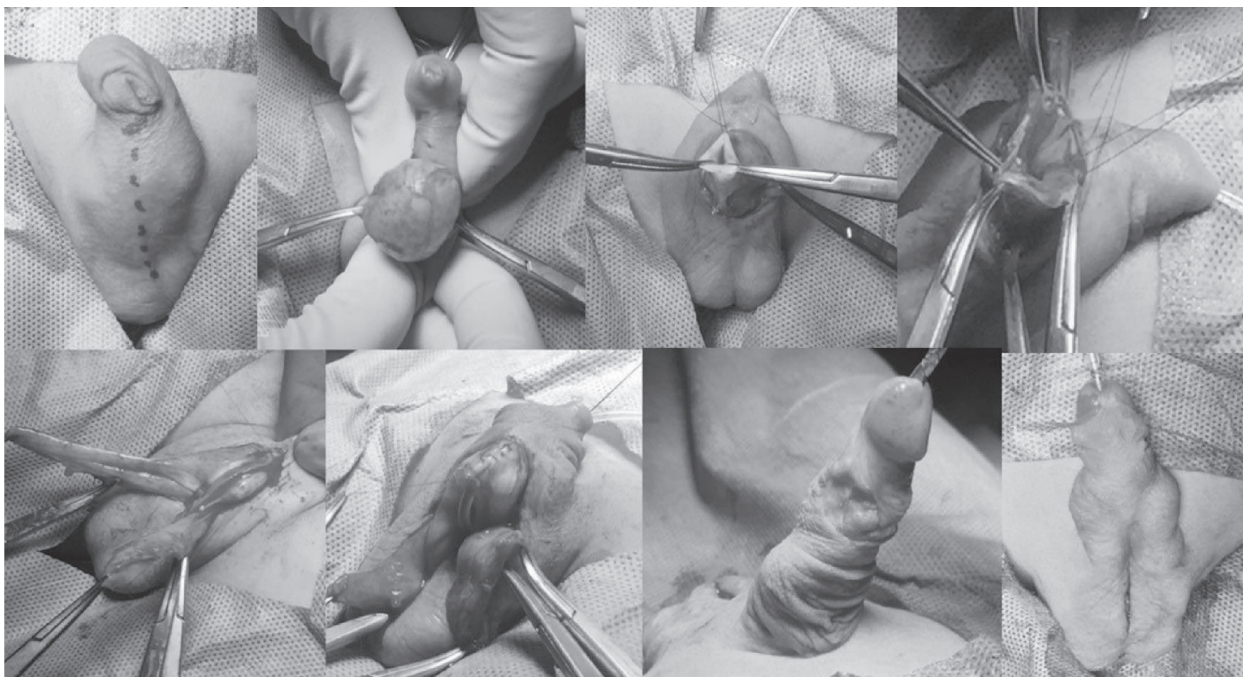
На основании всех полученных данных выставлены диагнозы: Врожденный порок развития мочевыводящей системы. Дивертикул уретры. Нейромышечная дисплазия мочеточников, справа в стадии уретерогидронефроза, слева в стадии ахалазии, обструктивная форма.

Осложнения основного заболевания: вторичный хронический пиелонефрит в стадии латентного воспаления. Хронический цистит, фибринозно-катаральная форма.

После обсуждения на врачебной конференции, было решено провести реконструктивно-пластическую операцию по устранению дивертикула и последующей уретропластики на уретральном катетере.

#### **Операция.**

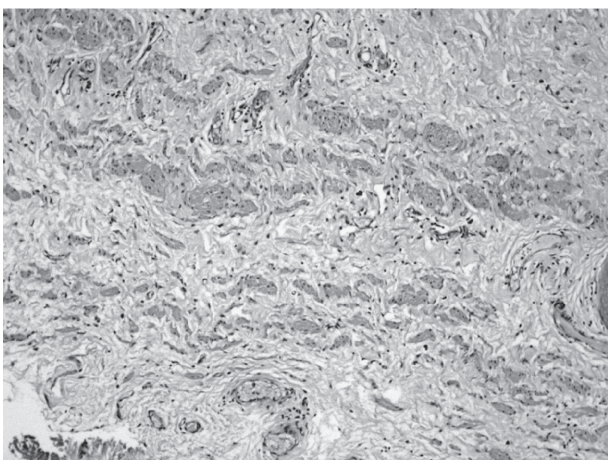
Под общим обезболиванием, после обработки операционного поля, головка взята на держалку. Далее произведен продольный разрез на уровне члено-мошоночной складки. Выделена уретра, отмечается ее выраженное расширение до 3 см в диаметре, на протяжении 7 см, от уровня задней уретры до венечной борозды. Уретра на всем протяжении продольно иссечена, в мочевого пузырь установлен уретральный катетер, далее произведено краевое иссечение стенки уретры, с последующим ушиванием дефекта уретры шовным материалом полусинтетическим «PDS» №7/0, на катетере Нелатона 8 шр. Шов укреплен ушиванием окружающих тканей. Дефект кожи по вентральной поверхности ушит. Искривление устранено. Катетер зафиксирован. Гемостаз по ходу операции. Рана обработана, наложена спирт-вазелиновая циркулярная повязка (Рис. 9).



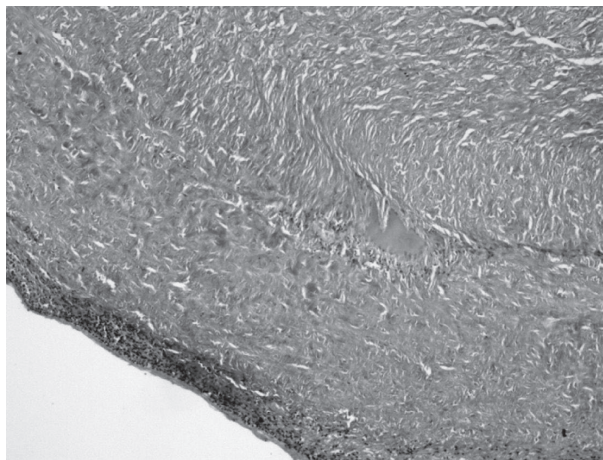
**Рисунок 9.** Иссечение уретры, пластика уретры методом Дюпеля.

Длительность операции 150 минут. Произведена коррекция клинического диагноза, выставлен – Расширение уретры. Мегауретра.

Гистологическое исследование иссеченной стенки уретры – явления хронического уретрита на фоне разрастания коллагеновой ткани и гипотрофии мышечного слоя стенки уретры (Рис. 10-11).



**Рисунок 10.** Окраска гематоксилином-эозином, по Van-Gizon, x20, дезорганизация и гипотрофия гладкомышечных волокон.



**Рисунок 11.** Окраска гематоксилином-эозином, по Van-Gizon, x10, разрастание коллагеновой ткани.

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Косметический эффект отличный. Уретральный катетер удален на 9-е сутки после операции, самостоятельное мочеиспускание свободное, безболезненное, регулярное, данных за уретральный свищ не выявлено. Струя широкая, не прерывистая, не напряжённая. У ребенка появился позыв к мочеиспусканию (Рисунок 12).



**Рисунок 12.**

**Заключение.**

Мегауретра – очень редкая аномалия развития мочеиспускательного канала, всего описано около 100 случаев описания во всех возрастных группах. Клинический менеджмент должен индивидуализироваться в зависимости от типа и наличия ассоциированных с ним врожденных аномалий, отсюда требует диагностики и лечения в высокоспециализированных медицинских учреждениях. В ладьевидном (scarfoid) типе врожденной мегауретры, проведение продольной резекционной уретропластики дает превосходные функциональные и косметические результаты, как видно в нашем случае.

**Список литературы:**

1. Nesbitt TE. Congenital megalourethra. J Urol. 1955; 73 : 839-42.
2. Jones EA, Freedman AL, Ehrlich RM. Megalourethra and urethral diverticula. Urol Clin N Am. 2002;29:341e348.
3. Dorairajan T. Defects of spongy tissue and congenital diverticula of the penile urethra. Aust NZJ Surg.1962; 32 : 209-14.
4. Kester RR, Mooppan UM, Ohm HK, Kim H. Congenital megalourethra. J Urol. 1990;143:1213e1215.
5. Stephens FD, Fortune DW. Pathogenesis of megalourethra. J Urol. 1993;149:1512e1516.
6. Wax JR, Pinette MG, Landes A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of congenital megalourethra with in utero spontaneous resolution. J Ultrasound Med. 2009;28: 1385e1388.
7. Sharma AK, Kothari SK, Goel D, et al. Megalourethra with posterior urethral valves. Pediatr Surg Int. 1999;15:591e592.



## ПНЕВМОЦИСТОСКОПИЧЕСКАЯ РЕИМПЛАНТАЦИЯ МОЧЕТОЧНИКА У ДЕТЕЙ

**Бишманов Р. К., Тасполатов Д.А.**

Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г.Алматы

**Актуальность.** Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является довольно частой аномалией мочевыводящей системы (МВС), которая диагностируется у 0.4-1.8% соматически здоровых детей [1], и присутствует примерно у 30-50% детей с часто рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей (ИМП)[2]. Сочетание ПМР, ИМП, повреждение почечной паренхимы и рефлюкс нефропатия это главные причины артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности у детей [3]. Открытая реимплантация мочеточника считается золотым стандартом для коррекции «высокого» ПМР у детей, в ситуациях когда невозможно устранить патологию консервативным путем или цистоскопической инъекцией гидрогеля. Самая востребованная и эффективная процедура коррекции ПМР является кросстригональная уретероцистонеостомия по методу Козна. В последнее время минимально инвазивные процедуры становятся более популярными в детской урологии, в качестве альтернативы открытой операции, так как имеют тот же сравнимый уровень положительного эффекта [4].

В данной статье представлен наш опыт применения пневмоцистоскопической реимплантации мочеточника (ПРМ) у детей с односторонним ПМР.

**Цель работы.** Изучить возможность применения и результаты пневмоцистоскопической реимплантации мочеточника у детей.

**Материалы и методы.** В период с января 2017 года нами методом ПРМ прооперировано 4 ребенка с ПМР 3-4 степени в возрасте от 4 месяцев до 4 лет, 1 мальчик и 3 девочки. Всем детям был проведен комплекс диагностических исследований: УЗИ органов мочевыводящей системы, микционная цистография, экскреторная урография. У всех пациентов диагностирован односторонний ПМР (4 слева). В одном случае ПМР был в гипоплазированную почку.

**Техника операции ПРМ.** Предоперационная подготовка была направлена на снижение газообразования в кишечнике – эспумизан– 3 дня, микроклизмы накануне операции. Анестезиологическое пособие - комбинированный эндотрахеальный наркоз.

Положение больного на спине, с разведенными нижними конечностями. Первым этапом проводится диагностическая цистоскопия, с наполнением мочевого пузыря физиологическим раствором. Далее под визуальным цистоскопическим контролем проводится прошивание передней брюшной стенки с передней стенкой мочевого пузыря, с целью надежной фиксации и исключения мобильности последней при установке центрального троакара, по срединной линии в точке между пупком и линией Пфанненштиля. Используя данный шов как держалка, под визуальным контролем, в мочевой пузырь устанавливается 5 мм троакар для оптики. Цистоскоп удаляется, мочевой пузырь опорожняется и раздувается газом CO<sub>2</sub>, до давления 10 мм/рт.ст. Устанавливается уретральный катетер Фолея, с целью исключения потери газа. Далее под визуальным контролем эндоскопа, в проекциях латеральных точек линии Пфанненштиля, в медиальном направлении устанавливаются два 3 мм троакара для манипуляторов. Все троакары фиксируются к коже. Помощник хирурга, удерживающий камеру находился сбоку ребенка на пораженной стороне, а сам оператор напротив (Рис. №1). Далее патологическое устье мочеточника прошивается монофиламентной нитью и берется на держалку (Рис. №2А). Предварительную интубацию мочеточника мы не проводили. L-образным электродом проводится окаймляющий разрез вокруг устья, рассекли поверхностные слои слизистой и мышечной оболочек (Рис. №2Б). Подтягивая мочеточник за держалку, используя электронож и коагуляцию, производим мобилизацию дистального отдела мочеточника на протяжении 3-4 см (Рис. №2В). Далее от точки выше на 1 см от противоположного устья, ножницами в поперечно-диагональном направлении сформирован подслизистый туннель, до мобилизованного мочеточника (Рис. №2Г). Подтягивая зажимом за шов-держалку, мочеточник проводим по туннелю без натяжения на противоположную сторону (Рис. №2Д). Резецируем дисплазированный дистальный излишний участок мочеточника и ушиваем его стенки к слизистой, узловыми швами PDS 6-0 (Рис. №2Е). Мочеточник интубируется катетером №6, через одно из отверстий боковых троакаров, и фиксируется нитью к коже. Кожа ушивается только на 5 мм троакаре, на остальные используется Steril Strip (Рис. №3). Через 5 дней удаляется уретральный катетер, через 7-10 дней удаляется уретеростомия.

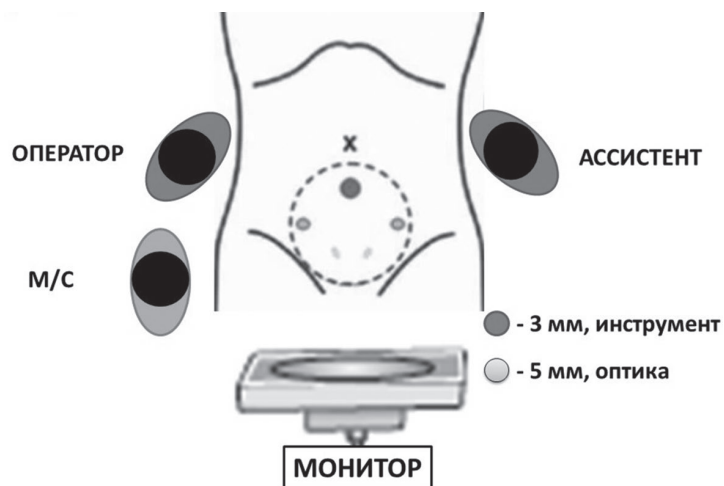


Рисунок 1.

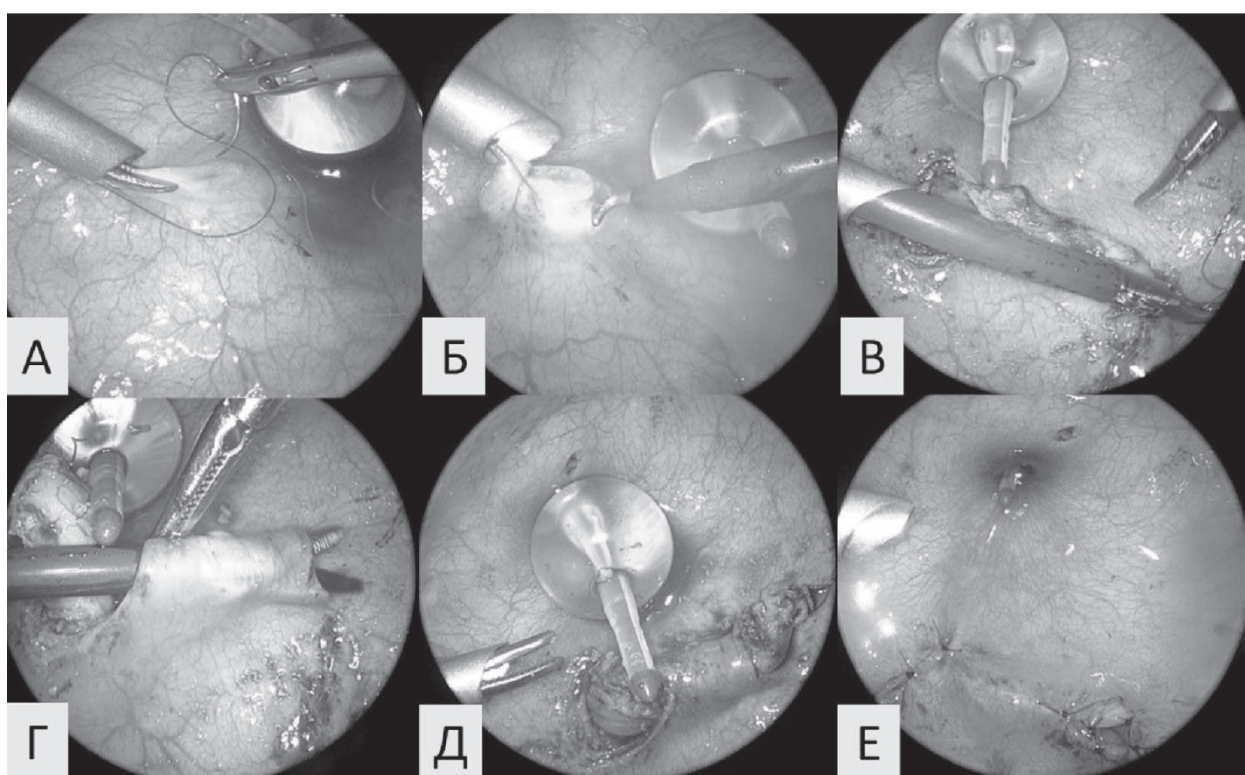


Рисунок 2.

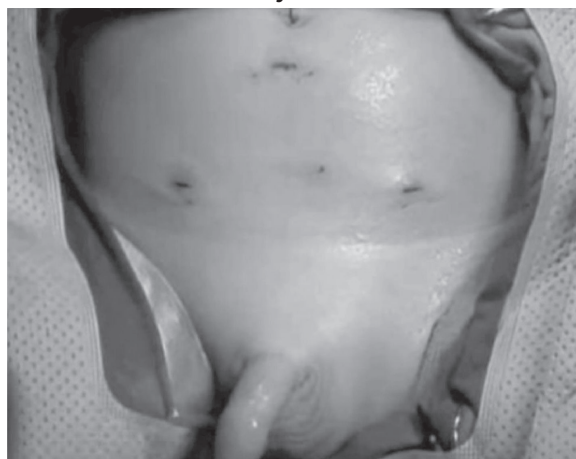


Рисунок 3.



**Результаты.** В период с января 2017 г. нами методом ПРМ прооперировано 4 ребенка с ПМР в возрасте от 4 месяцев до 4 лет. Из них 1 мальчик и 3 девочки. У всех пациентов диагностирован односторонний ПМР (4 слева). Длительность операции колебалась от 120 до 240 минут. Продолжительность оперативного вмешательства с накоплением опыта сокращалась, приближаясь к открытой уретероцистостомии. В послеоперационном периоде дети были выписаны на 8-11 суток после операции. Антибактериальная, инфузионная и симптоматическая терапия была значительно сокращена и не требовала повышенных доз. Хирургические перевязки заключались в обработке ран бриллиантовой зеленью. Осложнений, требующих конверсии не было. По причине менее травматичного доступа к мочевому пузырю, кровопотеря была сведена к нулю. Показания и противопоказания к проведению ПРМ были стандартными, как при открытой операции. Всем детям через 4 месяца проведены контрольные рентгеноурологические исследования, по данным которых отмечается положительная послеоперационная динамика.

**Заключение.** Таким образом, на основе полученного нами опыта можно утверждать, что пневмоцистоскопическая реимплантация мочеточника у детей с ПМР малоинвазивная операция, которая, сокращает операционную нагрузку на пациента, улучшает качество жизни в послеоперационном периоде. Кроме того, она имеет положительный экономический эффект за счёт сокращения длительности госпитализации, ранней реабилитации, сокращение объема антибактериальной, инфузионной и симптоматической терапии. У всех пациентов отмечалась положительная послеоперационная динамика.

#### Список литературы:

1. Moliterno JA, Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. J Pediatr Urol 2008;4:221e8.
2. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. Acta Paediatr 1999;88:22e30.
3. González E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. J Urol 2005;173:571e4.
4. Lopez M, Varlet F. Laparoscopic extravesical transperitoneal approach following the Lich-Gregoir technique in the treatment of vesicoureteral reflux in children. J Pediatr Surg 2010; 45:806e10.





## СЛИЗИСТО-КОЖНЫЙ ЛИМФОНОДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ (СИНДРОМ КАВАСАКИ)

<sup>1</sup>Бокаева Э.А., <sup>1</sup>Хабижанов Б.Х., <sup>1</sup>Хитуова Л.К., <sup>2</sup>Ержанова Г.Е.

<sup>1</sup>Казахский Национальный медицинский университет имени  
С.Д.Асфендиярова, г.Алматы

<sup>2</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г.Алматы.

**Актуальность.** Синдром (и болезнь) Kawasaki - второе название слизисто-кожный лимфонодулярный синдром, морфологически обособляется деструктивно-пролиферативным воспалением средних и мелких артерий, идентично узелковому полиартерииту и геморрагическому васкулиту. Клинически заболевание проявляется лихорадкой, кожно-слизистыми элементами, лимфоаденопатией, реже признаками воспаления коронарных, подмышечных и других висцеральных артерий.

Болезнь Kawasaki, известная в мире в течение пяти-шести последних десятилетий, считается довольно частой формой системных васкулитов. Она больше распространена среди азиатов так, как часто встречается. В Японии, Китае и Корее по 100-110-175 на 100.000 (1,2). В странах же Европы и Северной Америки она встречается довольно часто, и очевидно, поэтому признана одной из ведущих причин приобретённых сердечно-сосудистых заболеваний у детей и частой причиной ишемической болезни сердца и инфарктов миокарда среди молодых людей как следствие коронаритов, перенесенных в детстве (болезни Kawasaki). [1,2,3].

В развитых странах так же проведены исследования по эпидемиологии, клиники и течения этой болезни. Установлены факторы, ухудшающие прогноз- это мужской пол, возраст до года и восточная национальность.

**Цель.** Цель исследования заключается в оценке собственных результатов лечения больных и анализом факторов, ассоциированных с поздней диагностикой и неблагоприятным исходом для выводов, необходимых для педиатрической службы.

**Материалы и методы.** В отделении кардиоревматологии НЦ педиатрии и детской хирургии исследовались и получили лечение 7 больных с диагнозом болезнь Kawasaki. Все больные подверглись необходимому клиническому и лабораторному исследованиям. Проводились в динамике ЭКГ, ЭхоКГ, R-графия органов грудной клетки, ангиография – одному больному с аневризмой аксиллярной артерии. Больным проводилось адекватное лечение, включающие достаточно высокие дозы аспирина и внутривенного человеческого иммуноглобулина из расчета 2 мг/кг.

Диагностика заболевания обеспечивалась подтверждением присутствия шести основных критериев: R.HollisterM.D., 2001; SterlingB., 2001

1. Лихорадка, высокая, более 5 дней, резистентная антибиотикам и жаропонижающим
2. Сухой конъюнктивит
3. “Малиновый язык”, трещины на губах
4. Увеличение шейных лимфоузлов, чаще односторонний
5. Полиморфная сыпь на теле и конечностях
6. Эритема ладоней и подошв, с отеком и последующим шелушением

Диагноз ставится при выявлении 4-5 из приведенных шести критериев + при расширении коронарных артерий на ЭхоКГ (или «гигантские» аневризмы коронаров или аксиллярной артерии).

**Результаты.** По выше приведённым критериям диагноз был выставлен 7 больным. Следует отметить, что все больные в кардиоревматологическое отделение поступили через 2-4 недели от начала заболевания. При этом в начале троим детям был поставлен диагноз: Скарлатина (“малиновый язык”, шелушение кожи на ладонях или подошве или на пальцах рук, стоп, лихорадка, кожные высыпания); также диагноз кори был поставлен в первые дни болезни двум больным ошибочно (конъюнктивит, полиморфные кожные высыпания, лихорадка); одному ребенку паротит эпидемический (выраженный лимфаденит околоушной железы и переднешейных лимфоузлов с лихорадкой).

В целом из 7 больных присутствовали: лихорадка более 5 дней, стабильная у всех семи, конъюнктивит-у 5, малиновый язык-у 4, кожные высыпания-у 6, шелушение кожи на пальцах или подошвах-у 5, лимфаденит-у 4. На ЭхоКГ аневризма коронарных артерий была установлена у одного и заметная на глаз “гигантская” аневризма аксиллярной артерии слева еще у одного ребенка.

В анализах крови обращало внимание «большой» тромбоцитоз, составляющий 700-900-1010 тыс. в кубическом миллилитре крови, выявленной у 6 из 7 больных. На гипертромбоцитоз в крови указывается и в источниках литературы как единственный лабораторный показатель свойственный для болезни Kawasaki. В остальном у больных был лейкоцитоз у 4, нейтрофилез – у 4 повышение СОЭ и СРБ у всех, что подтверждало присутствие системного воспалительного процесса у обследованных детей [5,6].



В результате лечения у всех больных наступило выздоровление. Клинические признаки, отмеченные выше, в целом исчезла через 10-15 дней лечения ВВИГ и аспирином. Пришли на уровень нормы для здоровых лабораторные изменения, в том числе гипертромбоцитоз (на 15-18 день лечения). Исключение составили изменения коронарных артериол и аксиллярной артерии, выявленные у двух больных. Их изменения, установленные на ЭхоКГ, у одного на ангиографии видного на глаз пульсации резко увеличенной в виде шарика  $D=2,5$  см аксиллярной артерии остались без выраженной динамики. Причина отсутствия эффекта терапии аневризм артериол, в целом артериита, заключается в том, что всем больным диагноз болезни Кавасаки был поставлен через 2-4 недели от начала заболевания, когда уже было поздно добиться эффекта лечением. Это основывается нами на указаниях исследователей, которые считают действенной терапию, начатую только в первые 7-10 дней от начала заболевания [1,3,4].

#### **Выводы:**

Синдром (болезнь) Кавасаки является не редким заболеванием, поскольку за полтора года в отделение поступило 7 больных с установленным диагнозом.

Дети, перенесшие болезнь Кавасаки, как правило, выздоравливают, но выявленные изменения коронарных артериол оставались без динамики из-за поздней диагностики и, поэтому, позднего начала терапии.

Следует обратить внимание педиатров и ВОП, работающих в условиях ПМСП о том, что болезнь Кавасаки может остаться не раскрытым под диагнозом: скарлатины или кори – в этих случаях гипертромбоцитоз около  $1 \text{ млн/мм}^3$  может являться дифференциальным признаком этой патологии.

#### **Список литературы:**

1. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. ВИДАР, М. 2008. 140 с.
2. Sasaki T(1), Miyata R, Hatai Y. et al. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscesslike lesions seen in Kawasaki disease. ActaOtolaryngol. 2014;134(4):437-40.
3. Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(10):871-6.
4. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. JPediatr. 2012 Sep;161(3):506512.
5. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. JCS Joint Working Group Circ J. 2014;78(10):252162. Epub 2014 Sep 22.
6. Стерланд Д.Ж. Вест. Секреты ревматологии. М.Бином, Санкт-Петербург. "Невский диалект". 2001, с. 592-594.

## **ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ**

**Гасимова Е.А., Ахмедов Х., Насирли Т.**

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я.Фаражовой  
Баку, Азербайджан

**Актуальность темы.** Инородные тела (ИТ) желудочно-кишечного тракта представляют актуальную проблему в детской хирургии в связи с высокой частотой данной патологии и серьезными осложнениями при несвоевременном оказании специализированной медицинской помощи. Под инородными телами- *corpora aliena* - понимают различные тела и предметы как органического, так и неорганического происхождения, чуждые организму и внедрившиеся в ткани, органы, полости естественным путем либо через операционную или другую рану. Инородные тела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)-это предметы, которые поступили в органы пищеварительного тракта извне или образовались в самом организме и по своему составу не могут быть использованы в обычных условиях как пища.[1]

Различные инородные тела сравнительно часто попадают в желудочно-кишечный тракт детей. Известно стремление детей, особенно младшего возраста, брать в рот и глотать всякие попавшиеся им предметы, по поводу чего родители часто обращаются к врачу. Проглатывание инородных тел происходит в результате неосторожного обращения с мелкими предметами, недосмотра родителей или в редких случаях преднамеренно.



По литературным данным инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей встречаются достаточно часто, при этом основную группу составляют пациенты до 5 лет.[2] Чаще всего инородные тела беспрепятственно проходят по желудочно-кишечному тракту, однако часть из них задерживается там длительное время и может вызвать серьезные осложнения (пролежень, перфорацию с последующим перитонитом).[3] Возможность осложнений увеличивается с величиной проглоченного предмета и наличием на нем заостренных краев. Современные методы диагностики инородных тел позволяют значительно сократить время динамического наблюдения и своевременно оказывать специализированную помощь.[4]

К наиболее опасным инородным телам, встречающимся в детском возрасте, следует отнести магнитные игрушки-конструкторы. Как указывает Разумовский А.Ю. и соавт. (2012), характер и тяжесть осложнений, связанных с проглатыванием магнитных инородных тел, практически не поддаются прогнозу. Особенностью магнитных ИТ является то, что до манифестации осложнений клиническая картина может полностью отсутствовать или проявляться неспецифичными симптомами [5]. В тоже время их сцепление на различных уровнях ЖКТ может приводить к ишемии кишечника, завороту, кишечной непроходимости, перфорации, образованию свищей и перитониту, с соответствующей клинической картиной

Большинство больных поступают в стационар в течение первых суток от момента проглатывания инородного тела. Длительность перемещения инородных тел по ЖКТ зависит от их размеров, формы и количества. Одиночные предметы длиной до 12 см обычно перемещаются из желудка в тонкую кишку в течение 1–4 суток, однако некоторые из них застревают на уровне пилорического канала желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Переместившись в тонкую или толстую кишку, они, как правило, выходят естественным путем. Однако перемещение инородных тел по ЖКТ во многом зависит от возраста ребенка, его физического состояния, от размера и вида инородного тела, его консистенции и многих других характеристик.[6] В большинстве наблюдений наличие инородного тела в желудочно-кишечном тракте обычно не сопровождается нарушением общего состояния ребенка. Диагноз устанавливают на основании анамнестических данных и рентгенологического обследования. В момент проглатывания инородного тела у детей дошкольного возраста преобладают явления испуга (плач, двигательное беспокойство). Старшие дети сообщают о прохождении «комка в горле». Если предмет большой, то вслед за актом глотания появляются симптомы дисфагии, тошнота, рвота. В дальнейшем дети могут жаловаться на боль в горле при глотании как следствие травмы слизистой пищевода. При заглатывании острых инородных тел (иголки, булавки, осколки стекла и т. д.) может произойти повреждение слизистой оболочки ротовой полости. Возникновение рвоты, особенно у маленьких детей, иногда приводит к аспирации инородного тела в дыхательные пути. При осмотре и пальпации живота обычно не устанавливают наличие инородного тела. Иногда пальпация живота может сопровождаться болезненностью, что связано с внедрением в стенку органа острого инородного тела, спазмом кишки или перфорацией. Пальпацию живота проводят всегда поверхностно, осторожно, чтобы не вызвать дополнительную травму.[3,4] Дети с инородным телом в желудочно-кишечном тракте нуждаются в динамическом наблюдении. В большинстве случаев инородное тело выходит естественным путем в сроки от двух до четырех суток (чем младше ребенок, тем быстрее). Однако в ряде случаев бывают осложнения в первые часы заболевания или возникает задержка на длительное время остроконечного предмета в кишечнике (чаще в двенадцатиперстной), что создает угрозу пролежня или прободения ее стенки с развитием перитонита.

#### **Диагностика.**

В диагностике инородного тела желудочно-кишечного тракта в первую очередь необходимым является тщательный сбор анамнеза (жалобы, уточнение характеристики инородного тела, определение времени с момента проглатывания); следующий шаг - осмотр ребенка; далее следует провести клиничко-лабораторные исследования (группа крови и резус-фактор, ЭКГ (детям старше 10 лет); необходимо также проведение специальных и дополнительных методов исследования (рентгенография органов грудной и брюшной полости, УЗИ, КТ, эзофагоскопия, эзофагодуоденоскопия, колоноскопия, лапароскопия).

Основное значение в диагностике инородного тела желудочно-кишечного тракта и выбора метода лечения имеет рентгенологическое исследование.[1,2,5] Вначале производят обзорные снимки брюшной полости в переднезадней и боковой проекциях, выясняя наличие инородного тела и его форму. Затем (при необходимости) назначают прицельные снимки. Исследование с бариевой взвесью показано при подозрении на наличие нерентгеноконтрастного инородного тела. Взвесь бария в таких случаях, обволакивая проглоченный предмет, создает некоторые условия для его выявления. Применение контрастного вещества возможно при подозрении на перфорацию органа остроконечными предметами. Вырождение видимого контура инородного тела за тень контрастированной кишки или желудка иногда помогает диагностике. В дальнейшем за детьми, у которых в пищеварительном тракте находится инородное тело, продолжают периодический рентгенологический контроль (не чаще чем один раз в три дня). В случаях появления боли или перитонеальных симптомов рентгенологическое исследование проводят по показаниям.



### Лечение.

Хирургическая тактика при попадании инородных тел в желудочно-кишечный тракт ребенка зависит от характера и величины проглоченного предмета или возникающих осложнений.

Ниже приводим описание клинического наблюдения за ребенком с инородным телом желудочно-кишечного тракта. Целью описания является ознакомление с крайне тяжелым и осложненным случаем инородного тела кишечника и необходимости своевременной постановки диагноза и лечения.

*Больная Х.С.*, возраст 1 год 3 месяца, поступила в хирургическое отделение НИИ Педиатрии 24.01.2018, в 02 ч 20 мин с жалобами на боли в животе в течение 48 ч. У ребенка отмечалась рвота желчью, общее беспокойство. Со слов матери состояние ребенка ухудшилось с 22.01.2018, была 2-х кратная рвота желчью, по поводу чего обратились в инфекционную больницу, на фоне проведенного лечения состояние ребенка не улучшилось и ребенок с подозрением на инородное тело ЖКТ был направлен в хирургическое отделение НИИ Педиатрии. При осмотре ребенка состояние тяжелое за счет интоксикации, температура тела 38,6°С, сознание ясное, наблюдаются бледность кожи и видимых слизистых оболочек, общая вялость, Отмечается тахикардия, язык сухой, обложен белым налетом. При пальпации живот вздут, отмечается болезненность.

В течении всего периода госпитализации ребенок был обследован с помощью лабораторно-инструментальных методов исследования. *Общий анализ крови:* гемоглобин- 94 г/л, гематокрит -28,4%; Эритроциты- 2,98\*10<sup>12</sup>/л, Лейкоциты- 10,6 \*10<sup>9</sup>/л, Тромбоциты- 202\*10<sup>3</sup>/л; *Биохимический анализ крови:* мочевины-4,3ммоль/л; креатинин - 54 мкмоль/л; альбумин- 43 г/л; кальций -1,98 ммоль/л; натрий-140,2 ммоль/л; калий-4.3 ммоль/л; СРБ - 24 мг/л; *Кислотно-основное состояние крови* : компенсированный метаболический ацидоз. *Посев крови:* стерильный. *Общий анализ мочи:* цвет-желтый прозрачная, плотность-1021; рН-5; лейкоциты- 2-3 в п/з. *Общий анализ кала* в пределах нормы. *Нейросонография:* межполушарная щель до 2 мм.; боковые желудочки: боковые рога справа-3 мм., слева-3 мм.; очаговых изменений выявлено не было. *УЗИ органов брюшной полости* показало скопление жидкости в брюшной полости; печень размеры и эхогенность паренхимы в норме; почки - расположение, форма, размеры в норме.

*Эхокардиография сердца:* без патологии. *На рентгенографии* органов грудной полости патологических изменений выявлено не было. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости выявлены инородные тела (бусинки) в проекции желудка и двенадцатиперстной кишки, длиной 7 см.,15 штук. (рис.1.)

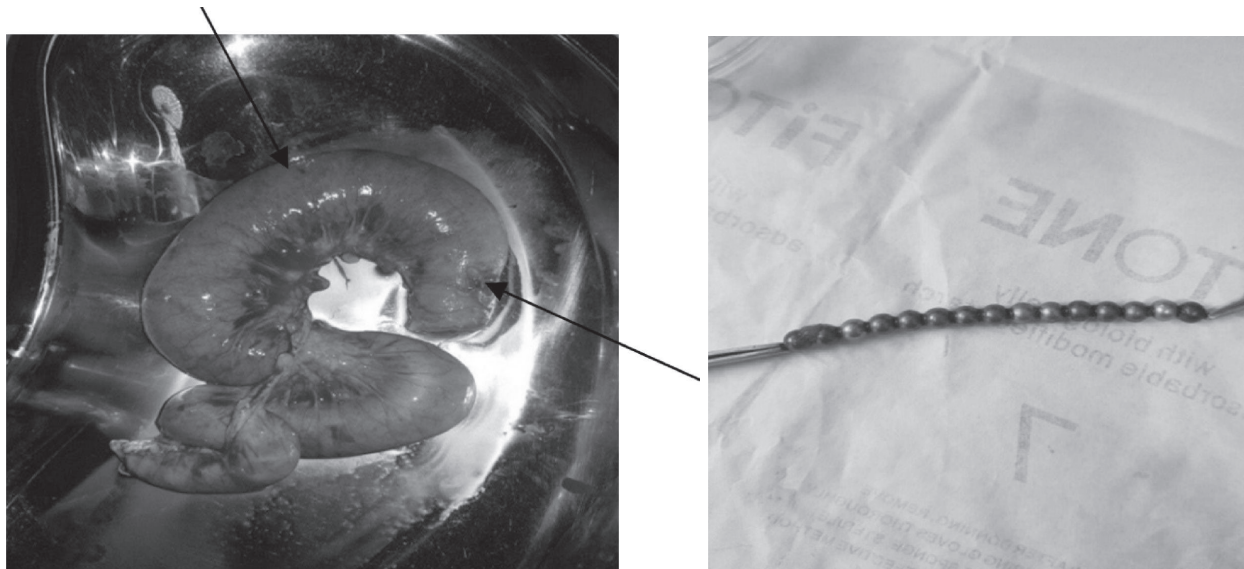


**Рисунок 1.** Обзорная рентгенограмма с инородным телом.



На основании клинического наблюдения и проведенных лабораторно-инструментальных методов исследования был выставлен клинический диагноз: Инородное тело желудочно-кишечного тракта. Учитывая диагноз и состояние ребенка, показана экстренная хирургическая операция.

Название операции: Лапаротомия. Резекция тонкой кишки. Удаление инородного тела, энтеро-энтеростомия.



**Рисунок 2.** Интраоперационная фотография.  
Перфорации тонкой кишки темного цвета. Удаленные инородные тела.

Доступ в брюшную полость достигнут путем проведения поперечного разреза правой надпупочной области. При ревизии брюшной полости было выведено до 50 мл. мутной серозной жидкости и на расстоянии 1 м. от связки Трейтца обнаружен воспаленный конгломерат, образовавшийся в результате спайек петель кишечника. На участке тонкой кишки протяженностью в 30 см., выявлены 6 перфоративных отверстий. Учитывая, что перфоративные отверстия расположены близко друг к другу, было принято решение произвести резекцию этого участка кишки и удаление инородных тел, 15-ти магнитных бусинок.(рис.2.) После резекции участка тонкой кишки, концы кишечника приближены друг к другу и наложена энтеро-энтеростома. Брюшная полость промыта теплым физ.раствором и высушена. Наложены послойные швы на рану. Послеоперационный диагноз: Инородное тело ЖКТ. Резекция тонкой кишки. Перфорация, перитонит.

Послеоперационный период протекал без осложнений, швы сняты на 7-е сутки, рана зажила первичным натяжением. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, описанный выше клинический случай свидетельствует об опасности длительного нахождения магнитных инородных тел в желудочно-кишечном тракте и возможности развития осложнений, что является показанием к экстренной операции.

#### Список литературы:

1. Шапкина А.Н., Шмырева Е.С., Ф.Д.Гасанов. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011;(1): 65
2. Халафов Р.В. Магнитные инородные тела в желудочно-кишечном тракте у детей. // Детская хирургия.- N2.- 2012.- с.51-2.
3. Соколов Ю.Ю., Ионов Д.В., Донской Д.В., Туманян Г.Т., Вилесов А.В., Аллахвердиев И.С., Воробьев В.В. Коровин С.А., Стоногин С.В. Диагностика и лечение детей с магнитными инородными телами желудочно-кишечного тракта. // Детская хирургия.- N6.- 2013.- с.10-13.
4. Butterworth J., Feltis B. Toy magnetic ingestion in children revising the algorithm // J. Pediatr. Surg. 2007. Vol. 42/ P. 3–5.
5. Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н., Игнатъев Р.О. и др. Магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. №9. С. 64–69. 43 ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 2014 Том IV, № 4 .
6. Wong H.H. L., Phillips B.A. Opposites attract: a case of magnet ingestion // CJEM. 2009. Vol. 11, N 5. P. 493–495.



## ПРИМЕНЕНИЕ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ ПРИ КАМНЯХ МОЧЕТОЧНИКА С ДВУХ СТОРОН

Гафуров Б.К., Наджимитдинов Я.С.  
Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент

**Актуальность.** При мочекаменной болезни (МКБ) суправезикальную обструкцию, обусловленную конкрементами, расположенными в мочеточнике, выявляют у более чем 50% больных, причем наблюдается увеличение подобных случаев за последние годы [1]. Камни мочеточников с двух сторон обнаруживают у 2-6% пациентов, страдающих МКБ, при этом нарушается функция почек с двух сторон, являясь причиной почечной недостаточности [2]. Обострение хронического пиелонефрита, в подобных случаях, наблюдают чаще по сравнению с пациентами, у которых камни расположены в почках, нередко осложняется синдромом острого воспалительного ответа [3]. При лечении больных с двухсторонним уретеролитиазом следует в короткие сроки и с минимальной травматизацией мочевого тракта избавить их от суправезикальной обструкции, что позволяет сохранить функциональные возможности обеих почек.

Открытые оперативные вмешательства при лечении больных с МКБ в настоящее время урологи применяют редко, отдавая предпочтение малоинвазивным методам устранения суправезикальной обструкции, обусловленной камнями мочеточника. Из применяемых современных методов для удаления камней из мочеточника, таких как лапароскопическая и ретроперитонеоскопическая уретеролитотомии, экстракорпоральная ударно-волновая уретеролитотрипсия (ЭУВЛ) наиболее целесообразным способом считают уретероскопию. Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов, контактная уретеролитотрипсия (УЛТ) из трансуретрального доступа, является методами первого выбора в оперативном лечении «осложненных» камней мочеточника, в отдельных случаях ее можно безопасно применять для лечения больных с двухсторонней патологией [1-3]. Несмотря на то, что при уретеролитотрипсии в один «сеанс» с целью удаления камней из мочеточников с двух сторон, удлиняется время, затраченное на вмешательство, однако сокращается количество медикаментов используемых для анестезии и уменьшаются общие финансовые затраты на лечение больного. Тем не менее, до настоящего времени среди урологов нет единого мнения о безопасности и эффективности одномоментного вмешательства при суправезикальной обструкции обусловленной камнями мочеточников с двух сторон.

**Цель исследования.** Изучить результаты применения УЛТ выполненной, используя трансуретральный доступ, при лечении пациентов с камнями мочеточников с двух сторон.

**Материалы и методы.** Ретроспективно были изучены результаты применения УЛТ при лечении 61 детей с камнями мочеточника, расположенными с двух сторон за период с января 2010 по декабрь 2016 года. Перед проведением процедуры всем пациентам выполняли анализ мочи, при необходимости бактериологическое ее исследование, определение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, ультрасонографию мочевого тракта, обзорную и внутривенную урографию (при нормальных показателях уровня креатинина в сыворотке крови). Мультиспиральную нативную компьютерную томографию (МСКТ) применяли в тех случаях, когда по данным рутинной урографии не было возможности определить место расположения и размеры камня («рентгеннегативные» конкременты). По результатам радиологических методов исследований оценивали размер камня, измеряя его максимальный параметр (длину и ширину).

При оперативном вмешательстве применяли ригидный уретероскоп 8 Fr, для фрагментации камня использовали контактный пневматический литотриптор (Karl Storz, Calculusplit 276300 20, Germany) или гольмиевый лазер (Ассу-Тех, Китай). После УЛТ, когда размер фрагментов камней превышал четыре миллиметра, удаляли их с помощью щипчиков, в остальных случаях оставляли их, предполагая спонтанное отхождение. Уретеролитотрипсию во всех случаях завершали, устанавливая внутренний мочеточниковый стент, который удаляли на 3-4 сутки после вмешательства при отсутствии резидуальных камней превышающих размеры 4 мм (по данным обзорной урографии или МСКТ).

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $14,2 \pm 8,4$  (диапазон от 9 до 16 лет), из них 41 были мальчики и 20 были девочки. Средний размер камней составил  $11,3 \pm 0,3$  мм (диапазон от 3 до 14 мм). Конкременты располагались у 24 (39,3%) больных в дистальном отделе мочеточника, в 19 (31,1%) случаях в среднем и у 18 (29,5%) пациентов в проксимальном. Тень камня по данным обзорной урографии удалось определить у 47 (82,0%) больных, тогда как в остальных 13 (18,0%) случаях они были рентгеннегативными, и визуализировать их удалось только с помощью нативной МСКТ. Декомпрессию верхних мочевых путей с помощью чрескожной нефростомии выполнили у 8 (13,1%) больных из-за значительно повышенного уровня креатинина в сыворотке крови (более 0,3 ммоль/л) и диуреза менее 200 мл.

Фрагментировать и полностью избавить больного от камней с двух сторон за один сеанс литотрипсии удалось в 56 (91,8%) случаях, тогда как в четырех (6,5%) случаях выполнено повторное вмешательство с одной стороны (камень с контралатеральной стороны был удален во время первого вмешательства). Результаты литотрипсии зависели от места расположения камня в мочеточнике и его размеров (таблица). Учитывая особенности выполнения уретероскопии, короткое расстояние от устья мочеточника и отсутствие физиологических изгибов, показатель



stone free был лучше при лечении больных с камнями расположенными в дистальном отделе мочеточника (<0,05) и составил 98%. При наличии резидуальных фрагментов размерами менее 4 мм в диаметре, которые по критериям Европейского комитета по урологии имеют тенденцию к самостоятельному отхождению, и соответствует категории «stone free rate» оперативное вмешательство завершали. ЭУВЛ выполнено одному (1,6%) больному из-за наличия резидуального камня размерами более 6 мм, который был причиной почечной колики. Средний размер исходного камня в группе больных подвергнутых второму сеансу литотрипсии составил  $11,7 \pm 0,5$  мм. Следует отметить, что после уретеролитотрипсии резидуальные камни размерами 4 мм, у 12 (19,5%) пациентов в последующем отошли самостоятельно. Средняя продолжительность оперативного вмешательства (от начала выполнения уретероскопии, до установки мочеточникового стента) составило  $61,4 \pm 22,0$  мин (диапазон от 25 до 90 мин). Для фрагментации камней у 54 (88,5%) пациентов использовали пневматический литотриптор, тогда как литотрипсию с помощью лазера выполнили в 7 (11,5%) случаях. Перемещение камня из мочеточника в почку произошло в двух (3,3%) случаях, поэтому камень был удален при использовании нефроскопии через имеющийся доступ в почку (больному была ранее установлена нефростома). Среднее пребывания пациентов в стационаре составило  $3,4 \pm 0,4$  дня (диапазон от трех до 5 дней).

Перфорация стенки мочеточника во время литотрипсии, во всех случаях повреждение было с одной стороны, произошла у 5 (8,2%) больных. Учитывая наличие повреждения, мочеточниковый стент был удален у этих пациентов в сроки от 5 до 6 дней и в последующем каких-либо последствий инцидента не было выявлено.

**Таблица 1.** Результаты уретеролитотрипсии в зависимости от расположения камня в мочеточнике и его размеров (n=61).

Локализация камня в мочеточнике	Количество больных	Средний размер камня (в мм)	Показатель stone-free (в %)	P
Дистальный	24	$12,1 \pm 0,1$	98,0	
Средний	19	$11,5 \pm 0,2$	91,3	<0,05
Проксимальный размер камня	18	$8,3 \pm 0,2$	81,6	
Менее 10 мм	42	8,8	98,3	<0,05
Более 10 мм	19	11,9	84,4	

Гипертермия из-за обострения хронического пиелонефрита наблюдали у 14 (22,9%) больных и только в одном (1,6%) случае из-за клинических и лабораторных проявлений сепсиса пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Усиление антибактериальной терапии (добавлен второй антибиотик) позволило купировать обострение инфекции мочевого тракта и каких-либо дополнительных манипуляций проведено не было. После устранения суправезикальной обструкции у всех пациентов отмечено увеличение диуреза и в 59 (96,7%) случаях уровень креатинина в сыворотке крови снизился до нормальных показателей. Однако в двух случаях (3,3%) несмотря на избавление больных от камней сохранилась почечная недостаточность, хотя снизился уровень креатинина в сыворотке крови, так как обе почки были с тенденцией к сморщиванию.

**Дискуссия.** Несомненно, применение эндоскопических приборов является наиболее оптимальным способом, с помощью которых эффективно и с минимальным риском возможных осложнений избавить больных от камней расположенных в мочеточнике. Более того, при патологии с двух сторон уретеролитотрипсия имеет свои преимущества по сравнению с другими малоинвазивными методами, подобно как ЭУВЛ, позволяя избавить больного от суправезикальной обструкции в короткие сроки, что предотвращает повреждение почек.

Однако, не все урологи считают целесообразным и безопасным удалением камней расположенных в обоих мочеточниках в течение одного сеанса, обосновывая подобное мнение увеличением риска возможных послеоперационных осложнений. По данным В.К. Hollenbeck и соавт., после одномоментного удаления камней из обоих мочеточников были различные осложнения в 29% случаев, тогда как при отдельных вмешательствах этот показатель составил 14% [4]. Мы не проводили сравнительный анализ результатов различных способов операций, но осложнения (перфорация стенки мочеточника, сепсис) после УРТ выполненной в течение одной анестезии с двух сторон были в 9,8% случаев. При этом осложнения не потребовали, каких-либо дополнительных вмешательств и не повлияли на экономическую эффективность лечения.

Все больше урологов, в последние годы, отдают предпочтение одномоментной уретеролитотрипсии при лечении пациентов с камнями мочеточников с двух сторон, считая этот метод наиболее рациональным, с незначительным количеством осложнений. В. Gunlusoy и соавт. оценили безопасность и эффективность одномоментной уретеролитотрипсии, учитывая их локализацию, при лечении 38 пациентов с камнями в мочеточниках с двух сторон [5]. Из 76 случаев у 67 (88,1%) больных конкременты удалось фрагментировать во время первого сеанса. Полностью избавить больных от камней представилось возможным в 93,1% случаях после второго вмешательства, однако локализация камня оказала влияние на результаты лечения. Так при расположении конкремента в проксимальном отделе мочеточника показатель stone-free составил 72,7%, у больных с камнями в среднем отделе этот показатель был 80,9%, тогда как избавить больного от обструкции в дистальном отделе мочеточника удалось в 95,4% случаев. Размер камня также оказал влияние на результаты литотрипсии, при исходном размере конкремента более 10 мм показатель stone-free составил 94,1%, тогда как



в тех случаях, когда его размер превышал 10 мм, полностью избавлены от камней 76% пациентов. По нашим данным полностью избавить больных от камней и их фрагментов, после первого вмешательства, удалось в 91,8% случаев, тогда как после повторного вмешательства показатель stone-free составил 98,3%. Вмешательство было успешным при расположении камня в дистальном отделе мочеточника в 90,0% случаев, при локализации камня в среднем отделе показатель stone free составил 94,3%, и в тех случаях, когда конкремент располагался в проксимальном отделе, полностью избавлены от камней и их фрагментов 81,6% больных. Показатель stone-free был лучше при лечении пациентов с камнями размеры, которых были менее 10 мм и составил 98,3%, тогда как в группе больных с размерами камней более 10 мм этот показатель составил 84,4%. Таким образом, с помощью уретероскопии можно избавиться больного от камней мочеточника расположенных в любом отделе, однако на эффективность вмешательства оказывает влияние его локализация и размеры.

В. Gunlusoy и соавт. читают, что фрагментацию камня размерами менее 10 мм следует выполнять с помощью пневматического литотриптора [5]. Тогда как при камнях размерами более 10 мм целесообразно использовать для литотрипсии лазер, что является более эффективным, при этом значительно уменьшается продолжительность оперативного вмешательства, снижается риск повреждения стенки мочеточника. Мы использовали лазерную литотрипсию в большинстве случаев (88,5%) при среднем размере камней в этой группе  $9,2 \pm 0,2$  мм. Пневматическую литотрипсию мы использовали только в 11,5% случаях. Средний размер камней в этой группе составил  $11,1 \pm 0,1$  мм. Однако следует указать, что пневматическая литотрипсия имеет недостаток, при его использовании образуются «большого» размера фрагменты, которые могут быть потенциальной причиной суправезикальной обструкции в послеоперационном периоде, создавая проблемы при спонтанном отхождении и удлинять сроки выздоровления больных. Поэтому некоторые авторы рекомендуют использовать щипчики для удаления крупных фрагментов камня после литотрипсии, что позволяет избежать повторных вмешательств [5,6]. Мы во всех случаях, после использования пневматического литотриптора, при наличии фрагментов размерами более 4 мм использовали щипчики. Миграция камня в почку при использовании пневматического литотриптора наблюдали у 3,3% больных, и перфорация стенки мочеточника произошла в 8,2% случаев.

По рекомендации Европейского комитета по урологии оптимальным методом декомпрессии верхних мочевых путей после уретеролитотрипсии является установка мочеточникового стента [3]. Наличие стента уменьшает частоту возникновения почечной колики из-за суправезикальной обструкции, причиной которой является отек слизистой мочеточника вследствие повреждения ее при вмешательстве, облегчает отхождение резидуальных фрагментов и уменьшает вероятность формирования стриктуры мочеточника. Более того, стентирование мочеточника является целесообразным при оперативном вмешательстве у пациентов при камнях обоих мочеточников. Однако I.Кенан и соавт., после литотрипсии устанавливали мочеточниковый стент с двух сторон только у больных с высоким уровнем креатинина в сыворотке крови или при повреждении слизистой мочеточника, и не отметили каких-либо осложнений по сравнению с группой больных которым не выполнена декомпрессия верхнего мочевыводящего тракта [7]. Авторы считают, что стентирование мочеточника необходимо только для того, чтобы нормализовать уровень креатинина в короткие сроки. По нашим данным стентирование мочеточника было непрямым условием трансуретральной литотрипсии, тогда как при наличии у больного высоких показателей уровня креатинина в сыворотке крови декомпрессию почек выполняли перед вмешательством с помощью нефростомы.

**Выводы.** Использование одномоментной трансуретральной контактной литотрипсия с двух сторон, для удаления камней мочеточника, является вполне эффективным и достаточно безопасным методом. Преимуществами подобной тактики является использование одного сеанса анестезии, уменьшение сроков пребывания пациента в стационаре и реабилитации, способствует повышению качества оказываемой специализированной урологической помощи. Тем не менее, эффективность оперативного вмешательства зависит от места расположения камня в мочеточнике и его размерах. При камнях дистального отдела мочеточника и их размерах менее 10 мм удается получить лучшие результаты.

#### Список литературы:

1. Papadoukakis S., Stolzenburg J.U., Truss M.C. Treatment strategies of ureteral stones// Eur. Urol. EAU-EBU. Update. Ser.- 2006.- Vol.4.-p.184-90.
2. Gettman M.T., Segura J.W. Management of ureteric stones: issues and controversies// B.J.U. Int.- 2005.- 95(Suppl 2).-p.85-93.
3. Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G., Alken P., Buck C., Gallucci M., et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi// J. Urol.- 2007.- Vol.178.-p.2418-34.
4. Hollenbeck B.K., Schuster T.G., Faerber G.J., Wolf J.S. Jr.: Safety and efficacy of same-session bilateral ureteroscopy// J.Endourol.-2003.- Vol.17.-p. 881-885.
5. Gunlusoy B., Degirmenci T., Arslan M., Kozacioglu Z., Nergiz N., Minareci S, et al. Bilateral single-session ureteroscopy with pneumatic lithotripsy for bilateral ureter stones: feasible and safe// Urol. Int.- 2008.- Vol.81.-p. 202-205.
6. Deliveliotis C., Picramenos D., Alexopoulou K., Christofis I., Kostakopoulos A., Dimopoulos C. One-session bilateral ureteroscopy: is it safe in selected patients? Int Urol Nephrol// 1996.- Vol.28.-p. 481-484.
7. Kenan I. Single-session ureteroscopic pneumatic lithotripsy for the management of bilateral ureteric stones// I.B.J.U.- 2012.-Vol. 38 (1).-p 63-68.





## КОРРЕЛЯЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, С ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЕ

Диганчина О.С., Кенжегулова Р.Б.

Национальный научный центр материнства и детства КФ «УМС», г.Астана

**Актуальность.** Распространенность пациентов с аутистическим спектром (ASD) растет из года в год. В связи с неоднозначными подходами к оценке аутистических расстройств в разных странах распространенность аутизма у детей колеблется. По мнению Л.В. Мардахаевой и Е.А. Орловой «статистические данные о распространенности аутизма неоднозначны в силу следующих причин: 1 - недостаточная определенность диагностических критериев; 2 – различия в оценке возрастных границ синдрома (в России – не старше 15 лет, в странах Западной Европы, США и Японии – без возрастных ограничений); 3 – различия в понимании причин, механизмов развития и самой сущности аутизма» [1]. Однако исследования показали предполагаемую распространенность ASD ~ 1% среди населения в целом [2]. В Соединенных Штатах Америки данный показатель за последние 2 десятилетия вырос от 1 из 150 детей до 1 из 68 детей [3].

Кроме того, большое количество исследований подтверждает связь эпилепсии с расстройством аутистического спектра, однако оценка распространенности эпилепсии у детей с аутистическим спектром широко варьируются. Варианты распространенности, по-видимому, напрямую связаны с различиями в характеристиках выборки между исследованиями, такими как размер выборки, возраст, характеристики включения или исключения [4].

В дополнение к увеличению распространенности эпилепсии у лиц с аутистическим спектром также отмечена повышенная частота эпилептиформной активности на ЭЭГ [6,7,8,9].

**Цель исследования.** Изучить распространенность эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у детей с расстройством аутистического спектра

**Основная часть.** Расстройства аутистического спектра проявляются в диапазоне состояний, которые характеризуются определенным нарушением социального поведения, коммуникации и вербальных способностей и сужением интересов и деятельности, которые одновременно специфичны для индивидуума и часто повторяются.

Расстройства аутистического спектра начинаются в детстве, однако сохраняются в подростковом и взрослом возрасте. В большинстве случаев эти состояния проявляются в первые 5 лет жизни.

В настоящее время эти состояния относят к категории первазивных расстройств развития в рамках более широкой категории психических и поведенческих нарушений, указанных в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й выпуск). Расстройства аутистического спектра — это собирательный термин, охватывающий такие нарушения, как детский аутизм, атипичный аутизм и синдром Аспергера [4,5].

Распространенность эпилепсии при аутизме выше, чем при других расстройствах развития, и оценивается от 5 % до 46 % [7], составляя в среднем от 20 % до 30 % в зависимости от возраста пациента и формы эпилепсии [8]; а у 40-47 % детей с аутизмом выявляются клинические проявления эпилептических приступов [9].

Различные функции развивающегося головного мозга, включая социо-эмоциональное развитие, могут избирательно нарушаться при эпилепсии, в том числе, способствуя развитию аутистического синдрома [10]. В возникновении аутистических симптомов при дебюте эпилепсии в раннем детском возрасте играет роль вовлечение структур лимбической системы, которые, в свою очередь, также являются и высоко эпилептогенными зонами. В последние годы продолжается поиск общих генетических и молекулярных механизмов, которые могли быть ответственны как за эпилепсию, так и за аутизм [11]. Предполагаемые «гены кандидаты»: FOXP2, WNT2, гены, кодирующие субъединицы ГАМК-рецепторов, нейролигины, ARX, SCN1A, SCN2A, MECP2, CDKL5 и DLX5 [9]. Примеры наследственных заболеваний, при которых сочетаются эпилептиформные изменения на ЭЭГ, эпилепсия и аутизм: туберозный склероз, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ангельмана, синдром дупликации 15q11q1, синдром Смит Магенис и синдром Ретта [14].

Возраст – важный фактор, влияющий на распространенность эпилепсии у детей с аутизмом (при этом пики распространенности приходятся на ранний детский и подростковый возраст). Дебют эпилепсии при ау-



тизме возможен в любом возрасте [9]. По данным Rossi и соавт. (1995, 2000), частота эпилепсии повышается с возрастом у детей с идиопатическим аутизмом и составляет 24 % в группе детей (средний возраст – 12 лет) и 38 % – у подростков (средний возраст – 17 лет). Кумулятивный риск развития эпилепсии у взрослых с аутизмом достигает 20-35 %. По результатам масштабного проспективного катamnестического исследования Danielsson и соавт. (2005), включавшего 120 взрослых пациентов с аутизмом, диагностированным в детском возрасте, у 38 % пациентов была диагностирована эпилепсия на протяжении исследования и 16 % пациентов находились в ремиссии.

Связь между эпилепсией и аутизмом до сих пор не достаточно изучена, однако, с клинической точки зрения существование этой связи должно быть своевременно диагностировано, и обследование для исключения эпилепсии должно в обязательном порядке проводиться у пациентов с аутизмом. Поэтому в нашем отделении всем пациентам с расстройством аутистического спектра проводится 3-часовой ЭЭГ-мониторинг.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в отделении неврологии раннего возраста Национального Научного Центра Материнства и Детства «University Medical Center» г. Астаны. За период с января по ноябрь 2017 года был обследован 71 пациент с расстройством аутистического поведения. Из них 23 девочки (32,4 %), 48 мальчиков (67,6 %). Средний возраст составил 3,6 лет (мин – 1,42 лет, макс – 6,83 лет). Вся выборка была разделена на 2 группы: пациенты, имеющие в анамнезе приступы, и пациенты без приступов в анамнезе.

Запись ЭЭГ проводилась на аппарате «Нейрон-спектр 5» (Производство Россия) с наложением специальной шапочки из 19-ти чашечных скальповых электродов по Международной системе размещения электродов «10-20». Регистрация ЭЭГ всех пациентов проводилась при наличии видеомониторинга.

**Результаты исследования.** В результате нашего исследования выяснилось, что у пациентов, имеющих приступы в анамнезе, на ЭЭГ отмечается эпилептиформная активность в 100 % случаев, в то время как 86,6 % пациентов без приступов в анамнезе имели эпилептическую активность на ЭЭГ. Среди общей выборки у 58 пациентов (81,7 %) на ЭЭГ была зарегистрирована эпилептиформная активность в виде различного сочетания - групп острых волн, комплексов пик-острая-медленная волна, комплексов острая-медленная волна, комплексов спайк-даблспайк-полиспайк-медленная волна, 13 пациентов (18,3 %) не имело эпилептиформной активности. При этом эпилептиформная активность на ЭЭГ была зафиксирована у 22 девочек (95,7 % от общего количества девочек) и 36 мальчиков (75 % от общего числа мальчиков). У 4 пациентов (5,6 % от общего количества пациентов и 6,9 % от пациентов с эпилептиформной активностью) наблюдались приступы в анамнезе, у остальных приступов никогда не отмечалось. Низкий индекс эпилептиформности (<70 %) при 3-х часовом ЭЭГ-мониторинге был зафиксирован у 53 пациентов (91,4 %), высокий индекс эпилептиформности (>70 %) наблюдался у 5 детей (8,6 %). Локальное проявление эпилептиформной активности наблюдалось на ЭЭГ 55 пациентов (94,8 %), диффузным проявлениям эпилептиформности соответствовало 3 ЭЭГ (5,2 %). Локализованная эпилептиформная активность отмечалась в разных областях, но наибольшую распространенность получили лобно-центральные отведения - 44 пациента (80 %). Далее по распространенности следовали: теменные отведения – 6 пациентов (10,9 %), затылочные – 3 пациента (5,5 %) и височные – 2 пациента (3,6 %).

#### **Выводы.**

1. Значительное количество детей с расстройством аутистического спектра имеют эпилептиформную активность на ЭЭГ (81,7 %)
2. 86,6 % пациентов без приступов в анамнезе имели эпилептическую активность на ЭЭГ
3. Наиболее распространенная локализация очага – в лобно-центральных отведениях (80 %)

**Обсуждение.** О связи расстройства аутистического спектра с эпилептиформной активностью на ЭЭГ и эпилепсией имеется большое количество исследований, однако результаты этих исследований неоднозначны. В исследовании китайских ученых Mei SL, Zhang Z, Liu X, Gao T.T., Peng X.X., в котором принимали участие 190 детей, проведенном в 2017 г, определилась значительная связь между ASD и эпилепсией у детей. Также они определили, что лечение эпилепсии положительно влияет на поведенческие способности у детей с ASD ( $P < 0,05$ ). [15]

В исследовании российских ученых Малинина Е. В., Забозлаева И. В., Саблина Т. Н., Сединкин А. А. было определено, что у 25% детей с расстройствами аутистического спектра возникают эпилептические приступы (эпилепсия). При этом 30,6% детей с аутистическими расстройствами в дошкольном возрасте имеют ЭЭГ-признаки эпилептиформной активности, среди них в 16,2% — по типу ДЭПД, не сопровождающихся клиническими проявлениями (эпилептическими приступами).

Пилотное изучение сочетанной терапии с включением АЭП показало, что она не всегда эффективна как в отношении аутистических симптомов, так и эпилептиформной активности, сравнительно более высокие результаты наблюдались при назначении нейролептиков как по воздействию на психопатологическую картину, так и на ДЭПД. [16]



Наше исследование не противоречит результатам ученых из других стран - значительное количество детей с расстройством аутистического спектра имеют эпилептиформность на ЭЭГ (81,7 %). Однако большинство авторов предполагают наибольшее значение локализации эпилептиформной активности в височной доле, в то время как некоторые авторы сообщают о важной роли в этом процессе лобных долей [17]. В результате нашего исследования выяснилось, что наиболее распространенная локализация очага – в лобно-центральных отведениях (80 %). По итогам проводимого исследования лишь 6,9 % имели приступы в анамнезе, что можно рассматривать как результат недостаточного наблюдения за ребенком (бессудорожные формы эпилепсии) или как электроэнцефалографическое проявление возрастзависимой дисфункции головного мозга, как маркер дизонтогенеза, нарушений развития головного мозга, незрелости структур и функций головного мозга, но не как специфический маркер аутизма.

#### Список литературы:

1. Специальная педагогика / под ред. Л. В. Мардахаева, Е. А. Орлова. - М., 2012.
2. World Health Organization Global report on drowning. Switzerland, Geneva: world health Organization, 2014. Available from: [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/global\\_report\\_drowning/Final\\_report\\_full\\_web.pdf](http://www.who.int/violence_injury_prevention/global_report_drowning/Final_report_full_web.pdf).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Autism Spectrum Disorder (ASD) 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>].
4. Buescher AV, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):721–728. doi: Inj Epidemiol. 2017 Dec; 4: 32.
5. Wakefield's affair: 12 years of uncertainty whereas no link between autism and MMR vaccine has been proved Maisonneuve H, Floret D. *Presse Med.* 2012 Sep; French. (accessed 27 January 2016).
6. Lancet retracts Wakefield's MMR paper Dyer C. *BMJ* 2010;340:c696. 2 February 2010. (accessed 27 January 2016)
7. Spence SJ, Schneider MT. 2009. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *PediatrRes* 65: 599–606.
8. Garcia Penas J.J. Autism, epilepsy and temporal lobe pathology // *Rev Neurol.* – 2009. – V. 48 Suppl 2. – P. 35-45.
9. Munoz Yunta J.A., Palau Baduell M., Salvado Salvado B., Valls Santasusana A., Rosendo Moreno N., Clofent Torrento M., Manchado F. Autism, epilepsy and genetics // *Rev Neurol.* – 2008. – V. 46 Suppl 1. – P. 717.
10. Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy // *Epilepsia.* – 2006. – V. 47 Suppl 2. – P. 79-82.
11. Brooks Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? // *Brain dev.* – 2010. – V. 32 (9). – P. 7318.
12. Scheffer G.A., Turner S.J., Dibbens L.M., et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an underrecognized disorder // *Brain.* – 2008. – V. 131 (Pt 4). – P.918.27.
13. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с.: ил, с. 396-426.
14. Hagerman P.J., Stafstrom C.E. Origins of epilepsy in fragile X syndrome // *Epilepsy Curr.* – 2009. – V. 9(4). – P. 10812.
15. Mei SL, Zhang Z, Liu X, Gao TT, Peng XX. Association between autism spectrum disorder and epilepsy in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017 May;19(5):549-554.
16. Малинина Е. В., Забозлаева И. В., Саблина Т. Н., Сединкин А. А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 2013
17. Kayaalp L., Dervent A., Saltik S., Uluduz D., Kayaalp I.V., Demirebilek V., Ghaziuddin M. EEG abnormalities in West syndrome: correlation with the emergence of autistic features // *Brain Dev.* – 2007. – V. 29(6). – P. 33645. Epub 2006 Nov 17.



## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Джаксыбаева И.С., Орынбасарова К.К., Исмаилова Д.Б.

Казакский Национальный Медицинский Университет им. С.Д.Асфендиярова, г.Алматы

**Введение.** Частота маломанифестных форм самой распространенной внутриутробной инфекции (ВУИ) - цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), составляет 85-90%, при этом риск отдаленных последствий со стороны органов и систем у этих детей составляет 50%, что придает данной проблеме большое социальное, медицинское и экономическое значение [4,6].

Заражение на поздних сроках беременности не нарушает строение органов и проявляется в постнатальном периоде симптомами, составляющими классическую триаду внутриутробной ЦМВИ: желтуха (62%), петехии (58 %) и гепатоспленомегалия (50 %) [8,10].

Около 50% новорожденных с ЦМВИ могут иметь различные функциональные и органические поражение ЦНС. У новорожденных с поражением головного мозга наблюдаются угнетение безусловных рефлексов, тремор верхних конечностей, ригидность конечностей, судороги, нистагм, сонливость, мышечная слабость. Обращает на себя внимание тяжелых изменений ЦНС: симптомы гидроцефалии, энцефалит, кальцификаты головного мозга, [3,5,11].

Поражения глаз включают: хориоретинит (у 30% детей с клинической формой ВУ ЦМВИ), косоглазие и атрофия зрительного нерва, катаракта, микрофтальм, некроз, кальциноз, слепота, дефекты передней камеры и зрительного диска и следы папиллярных мембран.

Нередко дети с внутриутробной ЦМВИ рождаются недоношенными с низкой массой тела, с внутриутробной задержкой роста, отмечается гипотрофия II-III ст., развивается пневмония, являющаяся причиной дыхательной недостаточности. Один из частых симптомов — поражение почек по типу нефроза-нефрита. Слюнные железы у новорожденных поражаются реже, чем у детей старшего возраста и взрослых [1,7,9].

**Цель:** Изучить клинические проявления цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у детей первого года жизни.

**Материалы и методы.** Основную группу исследования составили 173 ребенка первого года жизни с диагнозом ЦМВ инфекция. Дети основной группы разделены на 2 подгруппы: I-123 ребенка с ЦМВИ в активном периоде, II-50 детей с ЦМВИ латентной формой. Диагноз ЦМВИ у обследованных детей верифицированы методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для контрольной группы были отобраны карты развития ребенка (форма 112) здоровых детей до года (30 детей), наблюдающихся в городской поликлинике №31г. Алматы.

**Статистическая обработка:** Полученные в ходе исследования данные статистически обработаны при помощи программы SPSS версия 16.

Для характеристики различий качественных признаков использовали непараметрический критерий для непараметрических данных: Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, с поправкой на правдоподобие, точный критерий Фишера с расчетом критерия р для каждого показателя (р<0,05 считалось достоверным различием между выборками).

**Результаты исследования:** По полу и возрасту дети были распределены следующим образом:

**Таблица 1.** Распределение детей по полу

Пол	Основная группа				Контрольная группа	
	I подгруппа		II подгруппа		группа	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Девочки	43	35%	22	44%	14	43,3%
Мальчики	80	65%	28	56%	17	57,7%
Всего детей	123	100%	50	100%	30	100%

**Таблица 2.** Распределение детей по возрасту

Возраст	Основная группа				Контрольная группа	
	I подгруппа		II подгруппа		группа	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
До 3 мес.	91	74%	0	0%	11	36,6%
3-6 мес.	20	16,2%	31	62%	12	24%
6-12 мес.	12	9,8%	19	38%	7	21,4%
Всего	123	100%	50	100%	30	100%



Как видно из таблицы-1, в I подгруппе детей с активным течением преобладают дети до 3 месяцев жизни (91 ребенок-74%), а удельный вес детей второго полугодия был всего 9,8% (12 детей). Во II группе детей с латентным течением преобладали дети от 3 до 6 месяцев жизни (31 ребенок – 62%) и 19 (38%) детей – второго полугодия.

В таблице 3 представлены данные о течении периода новорожденности у детей с ЦМВИ.

**Таблица 3. Течение периода новорожденности у детей с ЦМВИ**

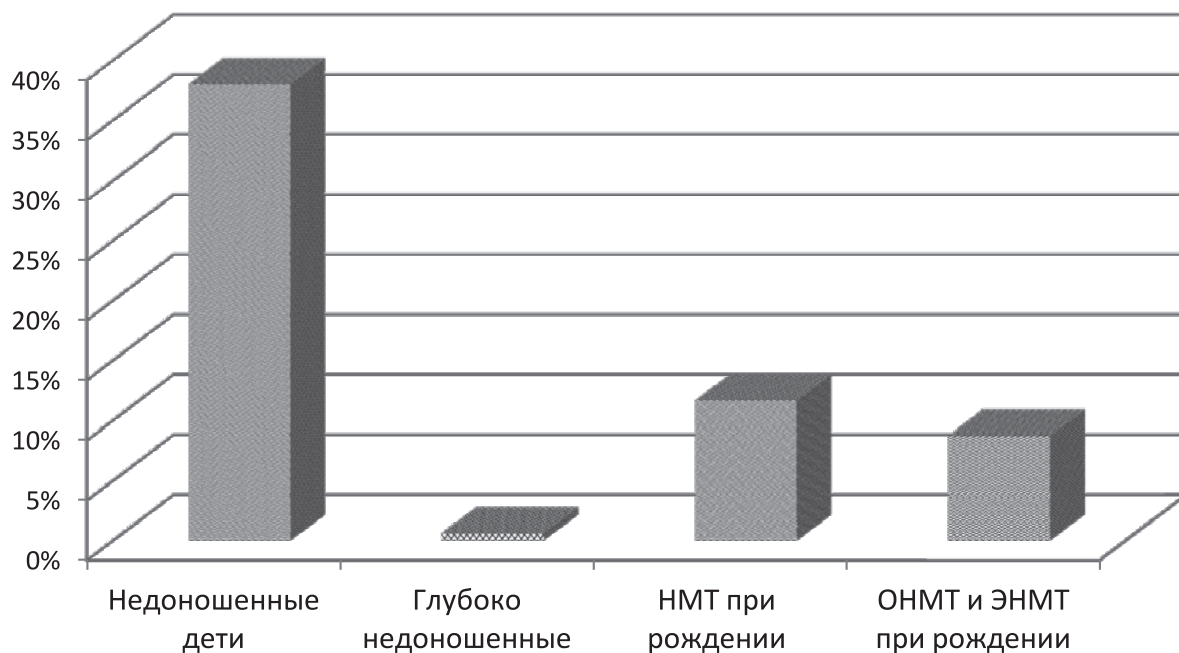
Период новорожденности у детей с ЦМВИ	Основная группа (n=173)		Контрольная группа (n=30)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Роды путем кесарева сечения	45	24,5	2	6	P<0,05
Недоношенность	67	38,7	3	9	P<0,01
Недоношенные 28-37 недель гестации	66	38,1	3	9	P<0,01
Глубоко недоношенные 25-28 недель гестации	1	0,6	0	0	
Маловесные к сроку гестации	35	20,3	0	0	P<0,01
Низкая масса тела при рождении (1500- 2499 г.)	20	11,6	0	0	P<0,05
Очень низкая масса тела (1000 – 1499 г.) и экстремально низкая масса тела при рождении (до 1000г.)	15	8,7	0	0	P<0,05 P<0,05
Заболевание в периоде новорожденности	148	85,5	12	40	P<0,01
Поражение ЦНС	102	59	10	33	P<0,05
Внутриутробная пневмония	21	12,1	0	0	P<0,05
Сепсис	2	1,2	0	0	P<0,05
Конъюгационная желтуха	134	77,5	11	36	P<0,05

Родоразрешение путем кесарева сечения с достоверность  $p<0,05$  чаще было в анамнезе у детей с ЦМВИ-25,4%, чем у здоровых детей-в 6%. У детей с активным и латентным течением ЦМВИ этот же показатель достоверно не различался - в I подгруппе путём кесарева сечения родились 28,5%, во II подгруппах 32%.

При сравнении данных срока гестации у детей в основной группе и в контрольной группе было выявлено достоверное ( $p<0,05$ ) различие по показателю недоношенности со сроком гестации 28-37 недель. Достоверных различий между обеими подгруппами у детей с ЦМВИ поэтому же показателю не было выявлено. Недоношенными в основной группе с достоверной вероятностью  $p<0,01$  родились, сравнительно с контрольной группой, больше детей-54% и 9% соответственно. Недоношенными в сроке гестации 28-37 недель родились 66 (54%) детей с ЦМВИ и 3 (9%) детей из контрольной группы, глубоко недоношенным в сроке гестации 25-38 недель родился только один ребенок 0,6% в основной группе.

При сравнении массы тела при рождении у детей с ЦМВИ и у здоровых детей достоверные различия были выявлены по всем показателям ( $p<0,01$ ). С низкой массой тела (НМТ) при рождении (1500-1499 гр.) родились 20 (11,6%) детей с ЦМВИ, с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (от 1500-2499 гр.) родились 15 (8,7%) детей. В контрольной группе детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении не было. По показателю низкой массы тела при рождении между подгруппами достоверных различий не было. В I подгруппе ОНМТ и ЭНМТ родились 14 (11,4%) детей, во II подгруппе 1 (2%) ребенок ( $\chi^2=4.316$ ,  $p<0,05$ ).

На рисунки 3 отображены показатели недоношенности и маловесности у детей с ЦМВИ

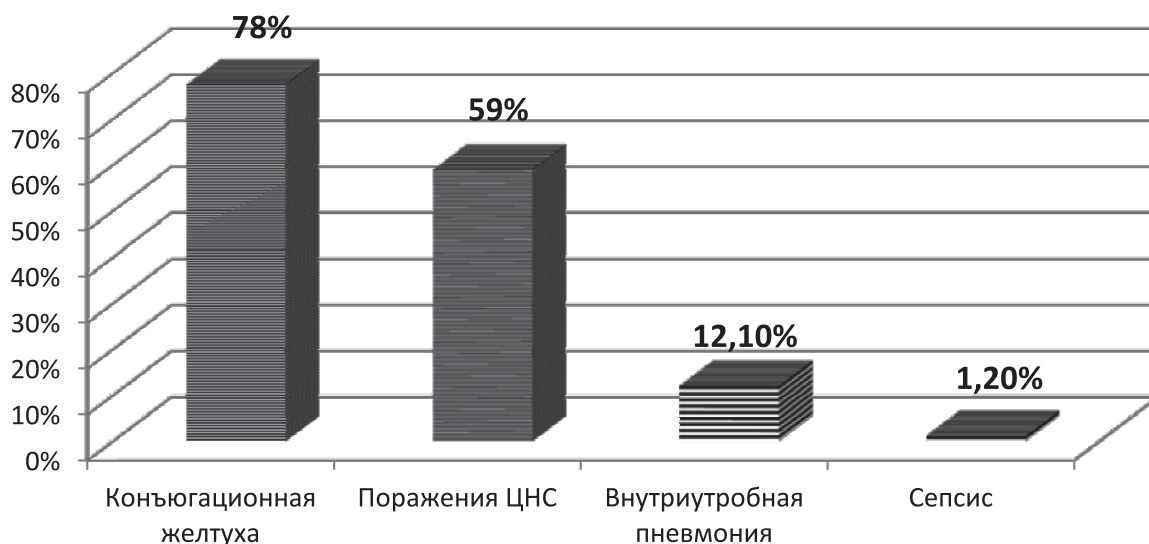


**Рисунок 1.** Частота недоношенности и маловесности у детей с ЦМВИ

Период новорожденности был осложнён различными заболеваниями у 148 (85%,  $p < 0,01$ ) детей с ЦМВИ и у 12 (36%) детей в контрольной группе. Самый высокий процент среди этих заболеваний в обеих группах занимала пролонгированная конъюгационная желтуха, наблюдавшаяся у 134 (77,5%) детей с ЦМВИ и 11 (33%) детей в контрольной группе ( $\chi^2 = 20,016$ ,  $p < 0,01$ ).

Второе место в обеих группах занимали поражения ЦНС имевшие место у 102 (59%) детей в основной группе и 10 (30%) детей в контрольной группе ( $\chi^2 = 6,890$ ,  $p < 0,01$ ).

Внутриутробные пневмонии (12,1%) и сепсис (1,6%) отягощали неонатальный период только у недоношенных и маловесных к сроку гестации детей с ВУ ЦМВИ. На рисунке 4 отображён неонатальный анамнез у детей с ЦМВИ



**Рисунок 2.** Частота заболеваний в неонатальном периоде у детей с ЦМВИ

Цитомегаловирусная инфекция в настоящее время является одной из самых актуальных проблем инфекционной патологии, что обусловлено её повсеместным распространением, многообразием путей передачи и чрезвычайно большим спектром клинических симптомов, осложнений, а так же отсутствием специфичности клинических проявлений [2]

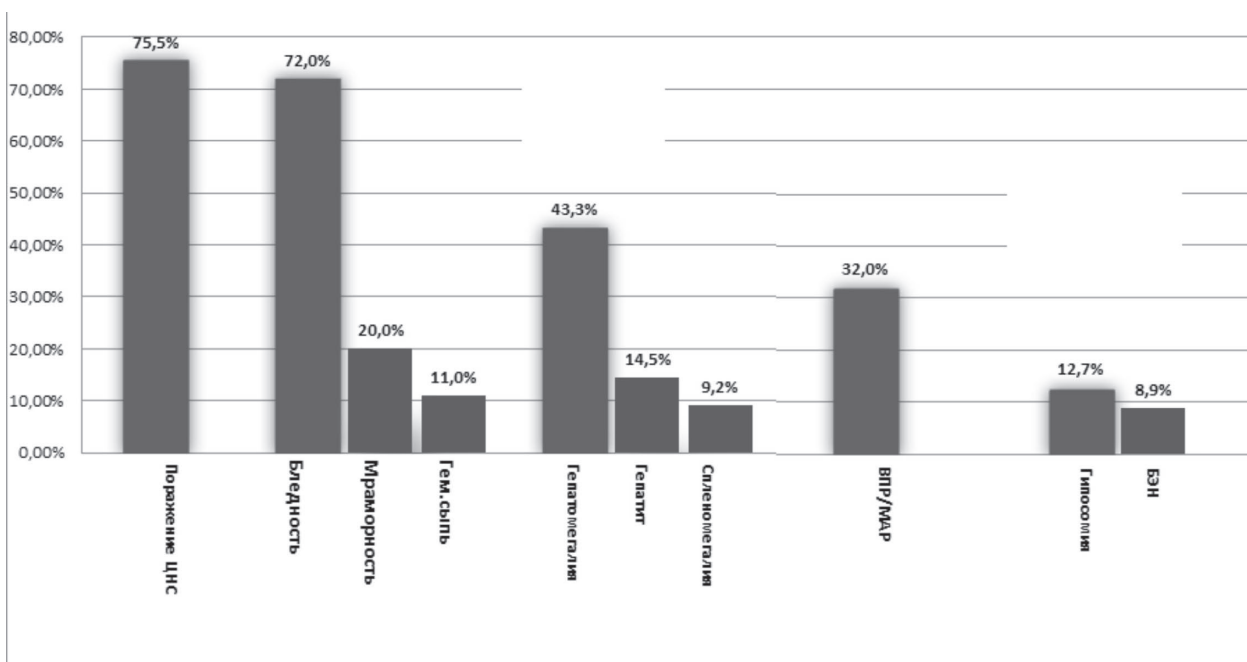
В нашем исследовании при проведении сравнительной оценки клинических изменений у детей с ЦМВИ и здоровых детей было выявлено многообразие клинических изменений (табл. 4).



**Таблица 4.** Частота клинических изменений у детей с ЦМВИ и здоровых детей.

Признаки		Основная группа n-173		Контрольная группа n-30		p
		Частота	%	Частота	%	
Кожа/ слизистые	Бледность	124	72%	3	9%	p<0,01
	Мраморность	31	20%	2	6%	p<0,01
	Геморрагическая сыпь	11	11%	0	0%	p<0,05
Поражения ЦНС		130	75%	11	33%	p<0,01
ВПР/МАР		56	32%	3	9%	p<0,01
Бронхолегочная патология		40	23%	5	15%	
Тимомегалия		6	3,5%	1	3%	
Гепатомегалия		75	43,3%	2	6%	p<0,01
Спленомегалия		16	9,2%	0	0%	p<0,01

Наиболее частыми были поражения ЦНС (у 75% детей). Кожные изменения были в виде бледности (у 72% детей, p<0,01), мраморности (у 20% детей, p<0,05) и геморрагической сыпи (у 10,4% детей, p<0,05). Гепатомегалия выявлена у 43% (p<0,01) детей из них гепатит выставлен у 14,5% (p<0,05) детей, спленомегалия у 9,2% (p<0,05) детей. Обращает внимания высокая частота врожденных пороков и малых аномалий развития, которые наблюдались у каждого третьего ребенка (p<0,01).



**Рисунок 3.** Частота клинических проявлений у детей с ЦМВИ

У детей с ЦМВИ по сравнению со здоровыми детьми с высокой достоверностью (p<0,01) были выявлены различные синдромы и симптомы поражения ЦНС – у 75% детей.

Тяжелые неврологические осложнения у детей возможны только в тех случаях, когда первичная ЦМВИ у матери развивается в период беременности. В целом вероятность первичной ЦМВИ в период беременности не превышает 1:100 [2].

В нашем исследовании тяжелые органические поражения ЦНС были выявлены у 2,9% детей преимущественно с активным течением ЦМВ инфекции. У остальных детей изменения ЦНС носили не такой тяжёлый характер и были представлены в виде следующих неврологических симптомов и синдромов:

- Синдромом нервно-рефлекторной возбудимости у 66 (53,6%) детей в I подгруппе и у 30 (66,6%) детей во II подгруппе
- синдрома двигательных нарушений - у 5 (4,1%) детей в I подгруппе и 2 (4%) детей во II подгруппе
- гипертензионно - гидроцефального синдром - у 2 (1,6%) детей в I подгруппе и у 1 (2%) ребенка во II подгруппе



- синдрома вегето-висцеральных нарушений - у 3 (2,5%) детей в I подгруппе и 3 (6%) детей во II подгруппе
- симптоматическая эпилепсия наблюдалась только у 2 (1,6%) детей в I подгруппе.
- задержка психомоторного развития (ЗПМР) достоверно чаще встречалась у детей раннего возраста с активным течением ЦМВИ - у 14 (11,4%) детей, чем у детей с латентным течением - у 1 (2%) ребенка ( $\chi^2=4.261$ ,  $p<0,05$ ).

Гепатомегалия была у 43,3% ( $p<0,01$ ) детей, спленомегалия у 9,2% ( $p<0,05$ ) детей, 32% ( $p<0,01$ ) детей имели ВПР и МАР, геморрагическая сыпь отмечалась у 11% детей ( $p<0,05$ ). Частота БЭН среди детей с ЦВИ не имела достоверных различий с контрольной группой.

При сравнении органичных поражений при активном и латентном течении ЦМВИ, оказалось, что активность инфекционного процесса влияет на развитие ЗПМР (11,4%,  $p<0,05$ ), гепатомегалии (51,2%,  $p<0,01$ ), гепатита (20,3%  $p<0,05$ ), спленомегалии (12,2%,  $p<0,05$ ) и геморрагической сыпи (14,6%,  $p<0,05$ ). (Таблица 5).

**Таблица 5. Сравнения частоты клинических проявлений ЦМВИ по активности инфекционного процесса.**

Признак		I – подгруппа (n=123)		II – подгруппа (n=50)		Всего	
		Абс	%	Абс	%		
Кожа/слизистые	Бледность	90	73,2%	34	68%	173	
	Мраморность	20	16,3%	11	22%	31	
	Геморрагическая сыпь	<b>18*</b>	14,6%	1	2%	18	
	Конъюнктивит	6	4,9%	1	2%	7	
Поражения ЦНС	Синдром нервно - рефлекторной возбудимости	66	53,6%	30	66,6%	96	
	Вегето-висцеральные нарушения	3	2,4%	3	6%	6	
	Гипертензионно-гидроцефальный синдром	2	1,6%	2	4%	4	
	ЗПМР	<b>14*</b>	11,4%	1	2%	15	
	Синдром двигательных нарушений	5	4,1%	2	4%	7	
	Симптоматическая эпилепсия	2	1,6%	0	0%	2	
ВПР/МАР	ЦНС	Органические поражения ЦНС	4	3,2%	1	2%	5
	Сердца	ВПС	9	7,3%	4	8,8%	13
		МАРС	13	10,6%	3	6%	16
	Почек	ВПР почек	6	4,9%	4	8%	10
	Др. органов	Стигмы дизэмбриогенеза	7	5,7%	4	8%	15
		ВПР ЧЛС	2	1,6%	1	2%	3
Бронхо - легочная система	Пневмонии	14	11,4%	5	10%	19	
	Бронхиты	13	10,6%	8	16%	25	
Тимомегалия 2-3 степени		5	4,1%	1	2%	7	
Рахит							
Гепатомегалия		<b>63***</b>	51,2%	12	24%	75	
Гепатит		<b>25*</b>	20,3%	0	0	25	
Спленомегалия		<b>15*</b>	12,2%	1	2%	13	

Различия статистически достоверны между группами: \* -  $p<0,05$ ; \*\*\* -  $p<0,01$





Изменения кожных и слизистых покровов выражалось бледностью (72%), мраморностью (31%), сыпью (11%) и конъюнктивитом (6,35%). Относительное значение детей поступивших с бледностью и мраморность кожных покровов в I и II подгруппе существенно не отличалось. Сыпь на коже и слизистых имела геморрагический характер и отмечалась микроциркуляторным типом преимущественно в виде петехий и синяков. Сочеталась с тромбоцитопенией в гемограмме. Средний возраст манифестации геморрагической сыпи составил 3,5 ( $\pm$  14 дней) месяцев в I подгруппе и 5 ( $\pm$  20 дней) месяцев во II подгруппе. Геморрагический синдром достоверно отличался по подгруппам: наблюдалась у 17 (13,8%) детей I подгруппе и у 1 (2%) ребенка во II подгруппе ( $\chi^2=4.633$ ,  $p<0,05$ ).

Врожденные пороки развития (ВПР) и малые аномалии развития (МАР) также наблюдались у детей с острым и латентным течением ЦМВИ почти с одинаковой частотой, что связано с воздействием этиологического фактора на плод в обеих группах на ранних сроках эмбриогенеза.

Грубые органические поражения ЦНС имелись у 4 (3,3%) детей в I подгруппе и у 1 (2%) ребенка во II подгруппе. Они были представлены в I подгруппе: микроцефалией у 2 (1,6%) детей, лейкомаляцией у 1 (0,8%) ребенка, нейродистрофией у 1 (0,8%) ребенка. Во II подгруппе - гидроцефалией у 1 (2%) ребенка.

Клинические проявления патологии сердечно сосудистой системы в I подгруппе и во II подгруппе группы были обусловлены врожденными пороками сердца (ВПС) и малыми аномалиями сердца (МАРС). Врожденные пороки сердца наблюдались почти с одинаковой частотой у детей с активной формой - в 9 (7,3%) случаях и латентной формой - в 4 (8,8%) случаях. МАРС чаще регистрировались у детей в I подгруппе - в 13 (10,6%) случаях, чем во II подгруппе - в 3 (6%) случаях.

Процент детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы в обеих подгруппах существенно не отличался - у 7 (5,7%) детей в I подгруппе и 4 (8%) детей во II подгруппе. В I подгруппе на УЗИ мочевыделительной системы (МВС) ВПР были представлены следующими аномалиями: Т - образная почка у 1 (0,8%) ребенка, S - образная почка у 1 (0,8%) ребенка, пиелозктазия у 3 (2,4%) детей, неполное удвоение почки у 1 (0,8%) ребенка, пузырно - мочеточниковый рефлюкс у 1 (0,8%) ребенка. Так же на УЗИ почек у детей этой подгруппы были выявлены признаки нефрита у 1 (0,8%) ребенка, увеличение почек у 2 (1,6%) детей. На УЗИ МВС у детей во II подгруппе были выявлены следующие изменения: гидронефроз почки у 1 (2%) ребенка, гипоплазия почки у 1 (2%) ребенка, пиелозктазия почки у 1 (2%) ребенка, удвоение чашечно - лоханочной системы у 1 (2%) ребенка и у 1 ребенка было зафиксировано увеличение почек.

Стигмы дизэмбриогенеза и ВПР челюстно - лицевой системы, так же как и все ВПР наблюдались у детей с ЦМВИ в обеих подгруппах почти с одинаковым относительным значением.

Органические поражения глаз были выявлены только у детей в I подгруппе и включали в себя: ретинопатию у 6 (5,4%) детей и нисходящую атрофию зрительного нерва у 2 (1,6%) детей.

Пневмония наблюдалась почти с одинаковой частотой у детей с ЦМВИ в обеих подгруппах - у 14 (11,4%) детей в I подгруппе и у 6 (12%) детей во II подгруппе. При этом на момент поступления врожденная пневмония, обусловленная ЦМВИ, была установлена только у 1 (0,8%) ребёнка в I подгруппе, у остальных детей пневмония не была вызвана ЦМВИ и стояла основным диагнозом, по которому они были госпитализированы и получали стационарное лечение. В I подгруппе кроме пневмонии наблюдались по одному случаю субсегментарного ателектаза (0,8%), реактивного плеврита (0,8%) и бронхолегочной дисплазии (0,8%). Бронхиты чаще были выявлены у детей с латентным течением ЦМВИ - у 16% детей, чем с активным течением - у 10,6% детей. У 3 (9%) детей с контрольной группы отмечались случаи острого бронхита.

Все изменения со стороны бронхолегочной системы были подтверждены R-графией ОГК, на которой дополнительно была выявлена тимомегалия 2-3 степени, в 2 раза чаще встречающаяся у детей в I подгруппе - у 5 детей (4,4%), чем во II подгруппе - у 1 (2%) ребенка. Кардиомегалия на R - графии ОГК, была обусловлена ВПС и зафиксирована почти с одинаковой частотой в обеих подгруппах - у 6 (5,4%) детей I подгруппе, 3 (6%) детей во II подгруппе.

У половины детей (51,2%) с активной формой ЦМВИ течение инфекции сопровождалось увеличением печени, у детей с латентным течением гепатомегалия встречалась достоверно реже - у 24% детей ( $\chi^2=8.037$ ,  $p<0,01$ ). При этом небольшая степень увеличения печени (2-3 см) была у 11 (9%) детей в I подгруппе и 3 (6%) детей во II подгруппе. Умеренная степень увеличения печени (3 см.) наблюдалось у 34 (27,6%) детей в I подгруппе и у 8 (16%) детей во II подгруппе. Выраженная степень увеличения печени (более 3см.) была у 18 (14,7%) детей в I подгруппе и у 1 (2%) ребенка во II подгруппе. Спленомегалия в обеих группах сочеталась с увеличением печени и так же достоверно чаще встречалась в I подгруппе - у 15 (12,2%) детей, чем во II подгруппе у 1 (2%) ребенка ( $\chi^2=4.206$ ,  $p<0,05$ ).

Повышение печеночных ферментов достоверно преобладало у детей с активным течением ВУ ЦМВИ. Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) в I подгруппе было у 25 детей ( $\chi^2=8.245$ ,  $p<0,01$ ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) у 19 детей ( $\chi^2=5.494$ ,  $p<0,05$ ). Во II подгруппе и контрольной группе детей с повышенным АЛТ и АСТ не было.



У детей с активной формой ЦМВИ, повышение трансаминаз связано с инфекционным гепатитом, которые наблюдались у 25 детей с активным течением ЦМВИ с поражением печени, причем у 12 детей была диагностирована генерализованная форма ЦМВИ.

#### **Выводы:**

При ЦМВИ выявлена высокая частота недоношенных детей – 38,7% ( $p < 0,01$ ), более половины, которых были и маловесные к сроку гестации, а 43% из них имели низкую массу тела. При этом каждый четвертый ребенок (25,4%,  $p < 0,05$ ) с ЦМВИ родился путем кесарева сечения.

В период новорожденности 85,5% ( $p < 0,01$ ) детей с ЦМВИ имели различную патологию: поражения ЦНС 59% ( $p < 0,01$ ), внутриутробная пневмония 12,1% ( $p < 0,05$ ), у 77,5% детей была конъюгационная желтуха ( $p < 0,01$ ).

Наиболее характерными клиническими изменениями у детей первого года жизни были поражение гепатобилиарной системы (52,5%  $p < 0,05$ ), ЦНС (75%,  $p < 0,001$ ), ЗПМР (11,4%,  $p < 0,01$ ), геморрагическая сыпь (13,8%,  $p < 0,05$ ), развитие ВПР/МАР – 32% ( $p < 0,01$ ), обусловленные ЦМВИ. Все случаи ЦМВИ-гепатита (20,3%,  $p < 0,05$ ) диагностированы также в активную фазу заболевания.

#### **Список литературы:**

1. Бокова Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии //Журнал лечачий врач. - 2015.- №6 – стр. 37-39.
2. Заплатников А.Л., Садова Н.В., Шипулина О.Ю. и др. Принципы диагностики и лечения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции
3. Ким Е. И., Лучанинова В. Н., Бурмистрова Т. Н. Влияние внутриутробных инфекций на состояние здоровья детей раннего возраста// Дальневосточный медицинский журнал. - 2008.- №2. - С. 1-3.
4. Корбут И.А. Стратегия снижения риска реализации перинатальных
5. Косенкова Е.Г., Лысенко И.М. Факторы риска реализации внутриутробного инфицирования и новый подход назначения антибактериальной// Журнал Гродненского государственного медицинского университета.- 2014 г.- № 3- С. 62-65.
6. Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н., Харченко Э.И. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции //Лечачий врач. – 2016.- №3- С. 44-47.
7. Луценко М.Т. Цитомегаловирусная инфекция //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2012.- № 44.- С.131-136.  
Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцев И.Л. Цитомегаловирусная инфекция у детей// Практическая медицина.- 2014.- №7.- С.12-18.  
Орынбасарова К.К., Акимкерей А.Ж. Роль внутриутробных инфекций в развитии гематологических изменений у детей раннего возраста //Вестник КазНМУ.- 2014.- №4.- С.85-87.  
Хаертынова И.М., Галеева Р.К., Лазаренко О.Г. и др. Герпесвирусные заболевания и терапия тяжелых форм: руководство для врачей// Казань: МедДок. - 2011. — С. 156.  
Халецкая О.В., Солнцев В.В. Роль герпетических инфекций в формировании затяжных форм течения гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста //Медицинский Альманах– 2010. – №2 - С. 100-102.



## АНАЛИЗ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПО ВРОЖДЕННОМУ ГИПОТИРЕОЗУ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Есламгалиева Ш.Н., Шижаева Е.В.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РК, г. Алматы,

**Актуальность.** Врожденный гипотиреоз (ВГ) – гетерогенная группа заболеваний, проявляющаяся врожденным дефицитом тиреоидных гормонов, развивающимся вследствие дисгенезии щитовидной железы или гипофизарной системы, а также вследствие врожденных дефектов синтеза тиреоидных гормонов и различных экзогенных воздействий (медикаменты, материнские блокирующие антитела и прочее). Другими словами, термином «врожденный гипотиреоз» обозначается гипотиреоз любого генеза, который манифестирует и диагностируется при рождении.

По данным Национального Генетического Регистра Республики Казахстан ежегодно в республике рождается от 2 500 до 3 500 детей с врожденными и наследственными заболеваниями, что составляет от 20,0 до 24,3 на 1000 новорожденных [1].

Врожденный гипотиреоз (ВГ) является наиболее распространенной предотвратимой причиной умственной отсталости у детей. [2].

Своевременно поставить диагноз и, следовательно, вовремя начать лечение можно только при проведении раннего (в первые дни жизни) обследования всех новорожденных.

По данным ВОЗ в странах, где проводится неонатальный скрининг наследственных заболеваний у новорожденных, значительно снизилось количество осложнений и инвалидизации детей раннего возраста от этих заболеваний.

Популяционная частота врожденного гипотиреоза составляет приблизительно от 1:2000 до 1:4000 новорожденных. Наиболее критическим периодом является период со второго триместра беременности до третьего года жизни ребенка. В неонатальном периоде тиреоидные гормоны оказывают положительное влияние на развитие центральной нервной системы, в частности на процесс миелинизации. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к необратимому недоразвитию коры головного мозга, которое проявляется различной степенью умственной отсталости вплоть до кретинизма. Клинические проявления врожденного гипотиреоза часто незаметны или отсутствуют при рождении. Это, вероятно, связано с трансплацентарным переносом некоторого количества материнских гормонов щитовидной железы, в то время как многие дети имеют незначительный синтез гормонов ЩЖ самостоятельно. Общие симптомы включают в себя снижение активности и увеличение сна, трудности кормления, запор и длительные желтухи. При осмотре общие признаки включают одутловатость, большие роднички, макроглоссию, вздутость живота с пупочной грыжей и мышечную гипотонию [3]. Классификация врожденного гипотиреоза включает постоянные и переходные формы, которые, в свою очередь, можно разделить по этиологии на первичные, вторичные или периферийные, которые чаще всего встречаются у недоношенных детей, родившихся в районах эндемического дефицита йода [4].

Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у новорожденных является ценным показателем дефицита йода. Скрининг новорожденных на выявление врожденных заболеваний хорошо развит во многих развитых странах и получает широкое внедрение во многих быстроразвивающихся странах. Неонатальный скрининг позволяет проводить раннее лечение врожденного гипотиреоза, предотвращающее задержку роста и умственный дефицит в большинстве случаев. Оценка организации и эффективности неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в республике Казахстан является весьма актуальной, что определило цель исследования.

**Цель исследования.** Анализ выявления врожденного гипотиреоза у новорожденных при проведении неонатального скрининга в Республике Казахстан.

**Материалы и методы исследования.** Анализ данных Национального генетического регистра РК за 2007-2017 годы.

Оценку результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз проводили по уровню ТТГ (иммунофлюоресцентный метод с использованием наборов TSH Neonatal, Финляндия) в сухих пятнах капиллярной крови доношенных новорожденных на 4–5-е сутки жизни, у недоношенных на 7-14-й день жизни. Фильтровальные бумажки с образцами крови доставлялись в медико-генетический центр г. Астаны не позднее чем на 3-й день после забора крови. Постановка диагноза ВГ проводилась в 2 этапа: 1 этап – выявление детей с повышенным уровнем ТТГ более 20 мЕД/л; 2 этап – повторное определение тиреоидного статуса выявленных детей, постановка и взятие на учет с диагнозом: Врожденный гипотиреоз.

**Результаты.** Из таблицы 1 средний охват генетическим неонатальным скринингом наименьший в ЮКО-26,8%, Мангистауская обл.-26,8% и Актюбинская обл.-41,1%. Наибольший охват в Акмолинской обл.-96,5%, Алматинский-92,2%, Карагандинской-96,3%, СКО-93,8%, г. Астана-97% и г. Алматы-92,2%.



**Таблица 1. Средний охват генетическим неонатальным скринингом на ВГ в РК, 2007 – 2013 годы**

Регион	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Средний охват %
Акмолинская	97,1	95,6	95,6	91,3	90	86,9	93,0	97,5	99,1	96,7	99,4	96,5
Актюбинская	0	52,8	81,1	48,1	49,5	99,8	90,4	87,6	19,1	35,4	63,3	41,1
Алматинская	5,2	49,7	26,8	28,5	79,9	79,2	85,7	86,4	89,6	95,4	97,3	92,2
Атырауская	0	25,8	37	82,4	88,9	82,3	78,5	99,6	98,1	99,8	99,7	72,4
ВКО	0	24,2	82,3	93,9	99	96,9	99,1	95,3	97,9	98,9	97,7	81,5
Жамбылская	0	84,9	98,1	99,9	96,5	95,8	94,9	97,8	98,6	99,7	98,7	79,0
ЗКО	0	31,6	90,5	98	95,9	99,7	98,4	99,2	98,2	99,4	99,9	82,5
Карагандинская	87,4	90	87,1	99,1	97,5	97	82,5	97,7	95,9	97,7	99,6	96,3
Костанайская	35,2	12,5	62,1	0	70,4	91,4	89,9	72,5	78,6	93,9	90,4	67,1
Кызылординская	41,7	53,6	34,8	24,1	22,2	22	29,5	68,9	74,1	96,1	91,8	70,6
Мангистауская	28,2	0	0	51,9	41,2	45,9	37,2	39,2	36,1	40,7	44,8	26,8
Павлодарская	0	29,4	42,5	97,2	95,4	99,4	96,9	99,1	99,9	99,2	99,9	79,6
СКО	88,1	90,3	92,1	92,5	93,5	94,1	91,3	86,8	94,2	99,3	94,8	93,8
ЮКО	0	0	9,2	10,7	6,1	13	19,0	17,2	44,9	33,9	78,3	26,8
г. Астана	42,1	77,8	89,5	99,3	87,1	79,4	81,1	99,4	95,8	98,5	94,1	97,0
г. Алматы	95,2	96,9	92,7	99,7	97,6	93,6	86,9	87,3	89,5	98,3	93,7	92,2
РМГК								49,4	48,2	51,3	94,4	60,8
РК	27,9	46,2	55,7	60	64	70	69,1	73,9	76,4	78,6	89,4	73,2

Из таблицы 2 видно, что общее количество новорожденных в РК составило 4 120 810, из которых проскринировано на ВГ 2 704 483, что составило 66 %. В динамике отмечается рост охвата скрининговым обследованием новорожденных, что свидетельствует об увеличении эффективности генетического скрининга новорожденных в большинстве регионов РК.

**Таблица 2. Охват генетическим неонатальным скринингом на ВГ в РК, 2007 – 2017 годы**

Год	Количество новорожденных		Охват, %
	Родилось живыми	Проскринировано	
2007	319 408	89 246	28 %
2008	349 945	161 693	46 %
2009	350 541	195 409	56 %
2010	368 895	221 283	60 %
2011	377 977	241 719	64 %
2012	378 226	264 837	70 %
2013	385 230	266 095	69 %
2014	401 070	296 228	74 %
2015	399 586	305 204	76 %
2016	401 682	315 737	79 %
2017	388 250	347 032	89 %
Всего	4 120 810	2 704 483	66 %

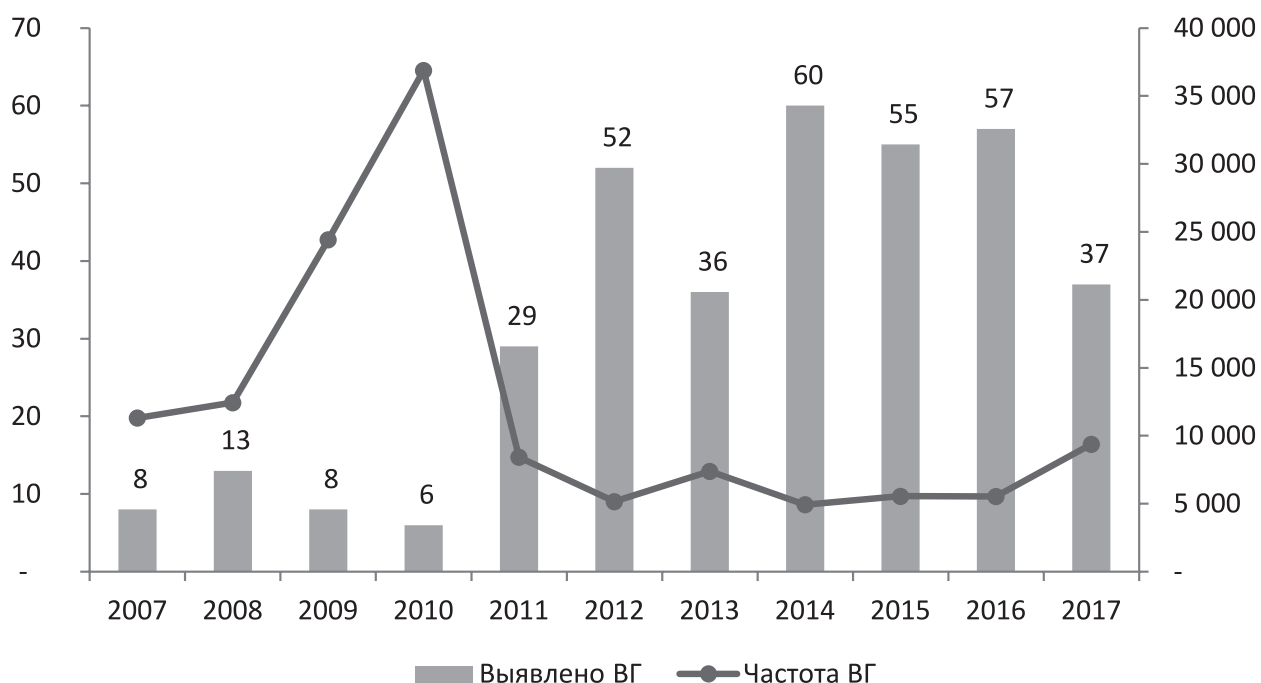


В таблице 3 отражена частота ВГ в регионах РК. Видно что, наименьшее количество новорожденных с ВГ в Кызылординской области, что объяснимо низким охватом новорожденных скрининговым обследованием в период 2007-2015 годы. Наибольшее количество выявленных новорожденных с ВГ составило 67 человек, что соответствует 1:6 056 в г. Алматы. В то же время в Павлодарской области за исследуемый период было выявлено 40 новорожденных с ВГ, что составило 1:2 723.

Таким образом, на основе исследования 2 711 717 новорожденных изучены результаты, проведен анализ и оценка эффективности генетического неонатального скрининга на ВГ в РК за 2007-2017 годы. По данным неонатального скрининга, проводимого со средним охватом 73,2 % в Республике Казахстан, установлена частота ВГ, которая составила 1:7 512, а также установлены частоты ВГ для каждого региона в отдельности.

**Таблица 3.** Частота ВГ в разрезе регионов РК по данным неонатального генетического скрининга за 2007-2017 годы.

Область	Обследовано	Выявлено ВГ	Частота ВГ
Акмолинская	125 797	9	13 977
Актюбинская	125 637	19	6 612
Алматинская	275 511	15	18 367
Атырауская	117 764	32	3 680
ВКО	201 780	32	6 306
Жамбылская	253 779	10	25 378
ЗКО	113 762	35	3 250
Карагандинская	245 320	19	12 912
Костанайская	87 607	12	7 301
Кызылординская	104 789	4	26 197
Мангистауская	61 809	11	5 619
Павлодарская	108 939	40	2 723
СКО	81 924	10	8 192
ЮКО	180 290	11	16 390
г. Алматы	405 761	67	6 056
г. Астана	193 910	34	5 703
ТОО «ЦММ»	2 736	-	
Респ. организации	24 601	1	24 601
ИТОГО	2 711 717	361	7 512



**График 1.** Количество и частота выявленных случаев ВГ среди новорожденных в РК за 2007-2017 годы



**Выводы.** В целом по РК за период 2007-2017 годы обследовано 2 711 717 новорожденных, среди которых 361 больной с врожденным гипотиреозом (ВГ). Охват новорожденных по РК составил 66 %, средний охват варьирует между 28-89 % в отдельных регионах РК.

Средняя частота ВГ в РК составила 1:11 949 за период 2007-2017 годы. При этом минимальная средняя частота по РК 1:4 937 в 2014 году, максимальная 1: 36 881 в 2010 году (График 1).

#### Список литературы:

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан №140 от 28 марта 2006 года (28.03.2006) «О скрининговой программе дородовой диагностики и профилактики врожденных и наследственных заболеваний у детей».
2. Rastogi M.V., Rastogi V., LaFranchi S.H. Congenital hypothyroidism // Orphanet J Rare Dis. – 2010 – Vol. 5. – P. 17. doi: 10.1186/1750-1172-5-17
3. Agrawal P., Philip R., Saran S., Gutch M., Razi M.S., Agroya P., Gupta K Congenital hypothyroidism // Indian J Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 19, N2. – P. 221-7. doi: 10.4103/2230-8210.131748
4. Tajima T., Nakamura A., Morikawa S., Ishizu K Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism // Ann Pediatr Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 19, N3. – P. 117-21. doi: 10.6065/apem.2014.19.3.117. Epub 2014 Sep 30

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА АНГЕЛЬМАНА

**Есламгалиева Ш.Н., Жунусова А.Ж., Шижаева Е.В.**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Алматы

*Синдром Ангельмана, синдром «Петрушки», «синдром счастливой куклы»*

Синдром Ангельмана – это нейро-генетическое заболевание, характеризующееся интеллектуальной и физической задержкой развития, нарушениями сна, приступами судорог, резкими движениями (особенно рукоплескания), частым беспричинным смехом или улыбкой и, как правило, больные синдромом Ангельмана люди, выглядят очень счастливыми. Синдром Ангельмана является классическим примером геномного импринтинга, ведь он, как правило, возникает вследствие делеции или инактивации генов на унаследованной от матери копии 15 хромосомы, в то время как, деятельность родительской копии (последовательность которой может быть нормальной), не влияет на процесс функционирования организма. Сестринским синдромом Ангельмана можно назвать синдром Прадера-Вилли, который возникает в связи с аналогичными дефектами, возникающими на унаследованных от отца генах и импринтингом материнских копий. Ранее, для характеристики Синдрома Ангельмана использовалось другое, альтернативное название - синдром счастливой марионетки (happy puppet syndrome), однако сегодня, официально этот термин больше не применяется, потому что он считается пренебрежительным. Также эту болезнь называют «синдром Петрушки» или синдромом «счастливой куклы». Людей с синдромом Ангельмана иногда называют «ангелами», из-за названия синдрома, их молодости и счастливого вида.

По OMIM синдрому Ангельмана соответствует положение -105830.

Кариотип 46 XX, del 15q11-q13 или 46XY, del 15q11-q13. Обычно синдром вызывается спонтанным хромосомным дефектом, когда отсутствует большая смежная область из 3-4 миллионов пар оснований ДНК в области q11 – q13 15-й хромосомы [1].

Согласно результатам многих независимых исследований, причиной возникновения синдрома Ангельмана может являться мутация в гене *UBE3A*. Продукт этого гена – ферментный компонент сложной системы деградации белков.

Синдром назван по имени британского педиатра Гарри Ангельмана, впервые описавшего его в 1965 г.

Частота встречаемости от 1:10 000 до 1:20 000 живорождённых младенцев.

Клинические проявления, характерные для синдрома Ангельмана:

- в 75 % отмечаются проблемы с питанием, особенно с грудным вскармливанием, такие младенцы плохо набирают вес;
- задержка в развитии навыков общей моторики (умение сидеть, ходить);
- задержка речевого развития, неразвитая речь (у всех детей);
- дети больше понимают, чем могут сказать или выразить;
- дефицит внимания и гиперактивность;
- сложности с обучением;
- эпилепсия (80 % случаев), нарушения выявляются также при электроэнцефалографии; считается, что у детей с синдромом Ангельмана наблюдается вторичная (симптоматическая) эпилепсия;



- необычные движения (мелкий тремор, хаотические движения конечностей);
- частый смех без повода;
- ходьба на негнувшихся ногах – из-за этой особенности детей с этим синдромом иногда сравнивали с марионетками;
- размер головы меньше среднего, нередко с уплощением затылка;
- иногда характерные черты лица – широкий рот, редко расположенные зубы, выдающийся вперед подбородок, высунутый наружу язык;
- нарушения сна;
- страбизм (косоглазие) в 40 % случаев;
- сколиоз (искривление позвоночника) в 10 % случаев;
- повышенная чувствительность к высокой температуре;
- чувствуют себя комфортнее в воде.

Синдром диагностируется путём генетического анализа (15 хромосома), рекомендуемого для новорожденных с пониженным мышечным тонусом (гипотонусом), отставанием в развитии общей моторики и в развитии речи. Родители и врачи должны обратить внимание на случаи мелкого тремора, хаотические, порывистые движения конечностей, походку с негнушимися ногами; в ряде случаев специфическое выражение лица, слишком частый смех.

Возможные методы анализа: процесс флуоресцентной гибридизации *in situ*, метилирование ДНК в области 15q11 – q13, анализ мутации импринтингового центра, анализ прямой мутации гена *UBE3A*.

Синдром Ангельмана является врожденной генетической аномалией и в настоящее время специфические способы его лечения не разработаны, однако некоторые лечебные мероприятия повышают качество жизни людей с синдромом. Младенцы с гипотонусом должны получать массаж и другие виды специальной терапии (физиотерапии).

Рекомендуется использование специальных методик развития ребенка, занятия с логопедом и дефектологом. Нарушения сна корректируются назначением легких снотворных. Доктор Вагстафф (США) считает, что назначение 0.3 мг мелатонина за 30-60 минут перед сном улучшает сон пациентов с синдромом Ангельмана. Нарушения стула регулируются назначением легких слабительных.

Приступы судорог лечатся так же, как эпилепсия. Дети с синдромом Ангельмана часто испытывают больше одного типа приступов. Показана электроэнцефалография.

Нежелательное поведение. Д-р Чарльз Вильямс (Гейнсвилл, Флорида), работающий в основном с аутичными детьми, отмечает общие для аутичных детей и детей с синдромом Ангельмана особенности поведения: заметная аутоstimуляция, импульсивность, навязчивые, повторяющиеся движения, интерес к неуместным предметам, а также сложность в общении с другими людьми. Врачи США показывают, что для аутичных детей внутривенные инъекции гормона секретин (найденного в поджелудочной железе) успешно уменьшают проявления нежелательного поведения и обеспечивают хороший уровень общительности и коммуникативных навыков; возможно, медицина придет к использованию секретина для коррекции поведения детей с синдромом Ангельмана.

Оценка риска повторного рождения ребенка с синдромом Ангельмана у тех же родителей очень сложна, необходима консультация профессионального генетика. Считается, что обычная делеция является спонтанной, риск повтора меньше 1 %. В случае молекулярной микроделеции в 15q11 – q13, если она наблюдается и у матери, риск теоретически до 50 %. Мутации внутри гена *UBE3A* могут быть случайными и неунаследованными, в этой ситуации риск повтора <1 %; однако эти мутации можно унаследовать от нормальной матери, и тогда теоретический риск 50 %. Партеногенетическая дисомия 15-й пары – случайная ситуация; риск повтора <1 %. Есть несколько людей с AS с необычными преобразованиями хромосомы 15, включая область 15q11 – q13; в этих случаях оценка риска повтора зависит от хромосомных нарушений у родителей.

#### **Перспективы развития.**

Дети с синдромом Ангельмана понимают намного больше, чем могут сказать. В некоторых случаях у них вообще нет речи; описаны дети со словарным запасом около 5-10 слов. При этом люди с синдромом Ангельмана любят общаться с другими людьми, играть, как правило, они дружелюбны.

Рекомендуется обучать таких детей языку жестов. Занятия с раннего возраста по специальным программам, направленные на развитие навыков мелкой и общей моторики, в ряде случаев дают хорошие результаты.

Перспективы развития зависят от степени поражённости хромосомы. Некоторые люди с синдромом Ангельмана способны освоить навыки самообслуживания и речь на примитивном уровне (обычно причиной синдрома в этом случае стала мутация), некоторые никогда не смогут ходить и говорить (это обычно происходит в случае делеции части хромосомы).

С возрастом, как правило, симптомы гиперактивности и нарушения сна смягчаются. У девочек с синдромом Ангельмана в период полового созревания могут участиться припадки. Большинство людей с синдромом Ангельмана способны контролировать экскреторные функции (мочеиспускание и дефекацию) днем, некоторые — и ночью. Некоторые люди с синдромом Ангельмана способны есть при помощи ножа и вилки, одеваться самостоятельно в случае отсутствия на одежде пуговиц, «молний». Во взрослом возрасте может появиться ожирение и ухудшиться ситуация со сколиозом[2].

Менструации, половое созревание индивидов с синдромом Ангельмана происходит в обычные сроки. Описан один случай беременности женщины с синдромом Ангельмана: она родила девочку с таким же диагнозом.



На консультацию обратилась семья с ребенком 7 лет.

**Пациент:** Д., мальчик, 7 лет

**Anamnesis morbi:** Судороги впервые в 1,8 лет.

**Anamnesis vitae:** Ребенок от 1 беременности, 1 преждевременных родов в сроке 35-36 нед, течение до 12 нед. на фоне угрозы прерывания беременности. Вес при рождении 2960 гр., рост 49 см. Физическое развитие ребенка не отставало до 3 лет. Родители-здоровы, в кровном родстве не состоят. Наследственность не отягощена. Сибсов нет. Ребенок не говорит, обращенную речь понимает частично.

**Объективный осмотр.** Пробанд, мальчик, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Вес 17,5кг.

**Фенотипически:** страбизм, микрогения, оттопыренные ушные раковины, частичная синдактилия 2-3 пальцев обеих стоп, сандалевидная щель обеих стоп. Заключение epileптолога от 10.06.2016: Синдром Драве? МРТ ГМ от 21.08.2013: МР признаки минимального резидуального постгипоксического изменения в тенных областях больших полушарий, без динамики.

**Заключение окулиста от 08.06.2016:** ОИ-косоглазие расходящееся альтернирующиеся. Гиперметропия средняя.

**Заключение психолога от 06.06.2016:** Уровень психического развития ниже среднего.

**Заключение ортезиста от 08.06.2016:** Плоскостопие.

**Предварительный диагноз:** Симптоматическая эпилепсия. Синдром Драве?

**Дообследование:** Хромосомный микроматричный анализ

**Результаты** хромосомного микроматричного анализа, выполненного методом сравнительной геномной гибридизации с использованием микроматрицы CGX™- HD (4 x 180 K), программного обеспечения Genoglyphix®; сканера микроматриц ScanRI.

Молекулярный кариотип: arr [2p16.3(48,535,718-48,707,689)x3\* 5q35.2(176,340,193-176,432,555)x1\*6p25.3(266,079-598,618)x17p21.1(18,492,104-18,786,989)x1~2\* 15q11.2q13.1(23,735,347-28,513,166)x1~2\* Xp11.4(37,636,301-37,878,279)x0]

**Результат:** При проведении анализа полногеномной гибридизации (aCGH) выявлена клинически значимая интерстициальная делеция на длинном плече (q) 15 хромосомы с позиции 23735347 до позиции 28513166, захватывающая регион 15q11.2-q13.1 размерами 4.778 Mb, ассоциированный с ANGELMAN SYNDROME.

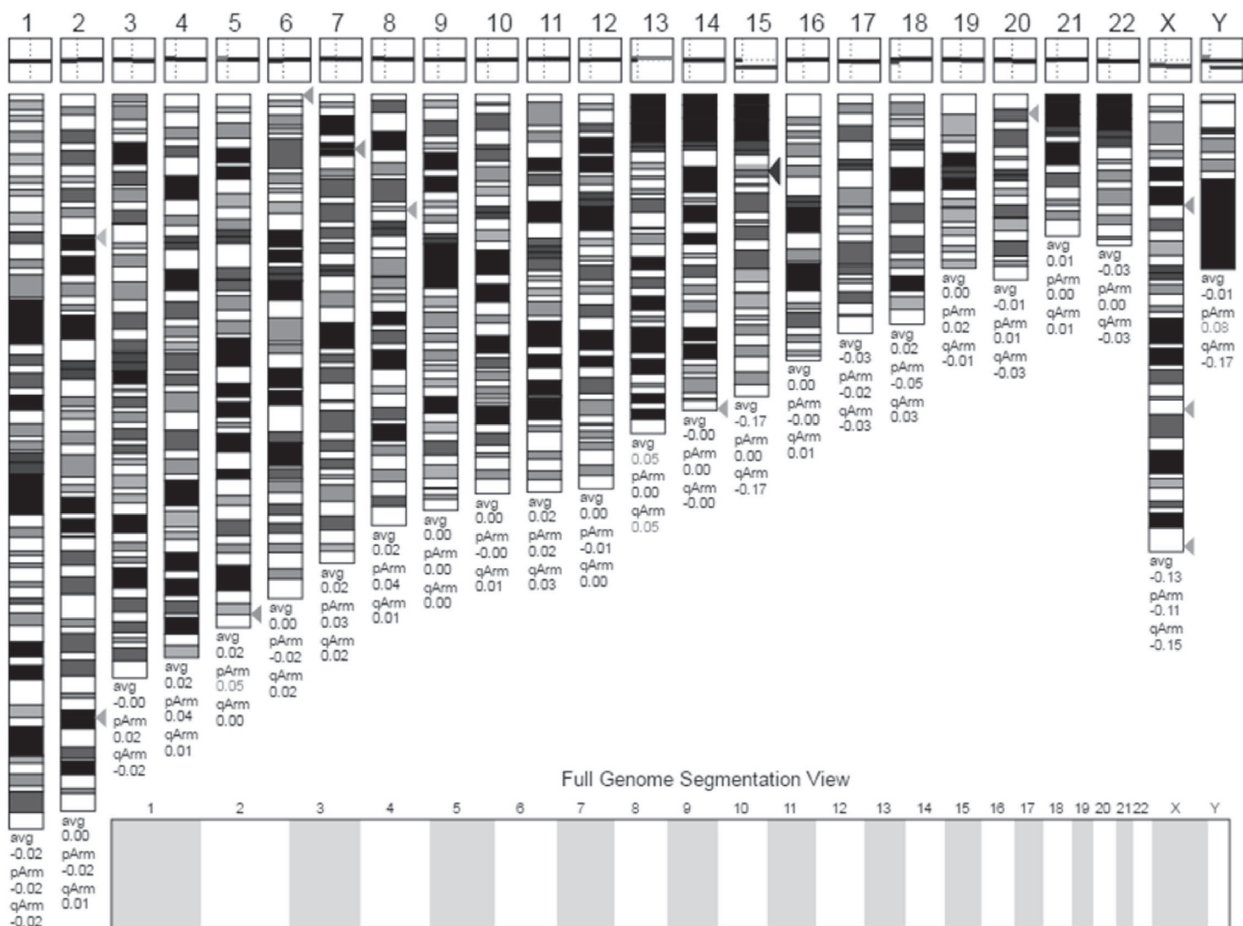


Рисунок. Результат полногеномного секвенирования





#### Рекомендации:

- Диспансерное наблюдение по месту жительства;
- консультация и лечение детского невролога;
- пренатальная диагностика путем проведения молекулярнокариотипирования при последующих беременностях.

#### Список литературы:

1. Dagli AI, Mueller J, Williams CA. Angelman Syndrome. 1998 Sep 15 [Updated 2017 Dec 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
2. FriederikeEhrhart, Kelly J.M. Janssen, Susan L. Coort, Chris T. Evelo& Leopold M.G. Curfs. Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome: Visualisation of the molecular pathways for two chromosomal disorders. The World Journal of Biological Psychiatry. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29425059>

## К ВОПРОСУ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

**Жумабаева А.Е., Кузгибекова А.Б., Абеуова Б.А., Еремичева Г.Г., Дюсенова С.Б.**  
Карагандинский государственный медицинский университет, г.Караганда

**Актуальность.** На современном этапе во многих странах мира тщательно изучается уровень информированности родителей больных детей разного возраста по вопросам рационального использования антибиотиков с целью предупреждения формирования антибиотикорезистентности. Однако, в РК этот вопрос недостаточно изучен.

В связи с чем, нами предпринята попытка изучения и оценка уровня информированности родителей больных детей разного возраста по вопросам рационального использования антибиотиков для предупреждения формирования антибиотикорезистентности.

**Цель исследования.** Сравнительная оценка возможности формирования антибиотикорезистентности у родителей и их детей в условиях ПМСП и стационара.

**Материал и методы исследования.** Определены группы социологического опроса – среди 277 родителей детей разного возраста в условиях поликлиник №1, №3 г. Караганды (1 группа) и 187 родителей детей, находящихся на стационарном этапе (2 группа) лечения в условиях Областной детской клинической больницы (ОДКБ), Городского детского стационара (ГДС). Отбор и формирование изучаемых групп проводилось методом случайной выборки.

Критерии отбора для включения в исследование являлись: родители больных детей в возрасте от 0 до 17 лет, верифицированный диагноз, информированное согласие пациента, отсутствие противопоказаний. Критерии исключения в исследование являлись: наличие выраженной органической патологии, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации и субкомпенсации. Процедура отбора респондентов: случайная маршрутная выборка с квотой по возрасту больных детей (0 -16 лет 11 мес 29 дней). Исследовательский инструмент: Анкета, разработанная группой исследователей: Andre M, Vernby A, Berg J, Lundborg CS, Karolinska Institutet, Стокгольм (Швеция).

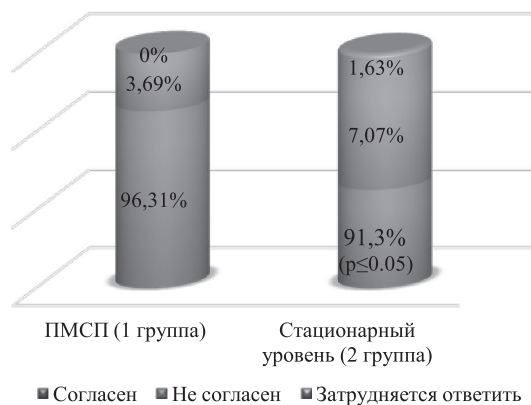
**Результаты исследования.** При сравнительном анализе данных респондентов, получавших лечение в условиях ПМСП и стационара, были получены следующие результаты, которые приведены на рис.1 Больные, получавшие лечение на уровне первичного звена, составили 1 группу. Во 2 группу вошли дети, получавшие лечение в условиях стационара. 1 группа была представлена 277 респондентами, 2 группа – 187 больными детьми с различной нозологией. При сравнительной оценке количества респондентов в зависимости от пола установлено превалирование матерей как среди опрошенных в условиях стационара (91,44% (ДИ 87,22;95,66)), так и среди опрошенных в условиях ПМСП (79,06% (ДИ 73,65;84,47)) над отцами, соответственно 8,56% (ДИ 0;22,36 и 20,94% (ДИ 10,42;31,46)). По данным статистического анализа по данному параметру выявлена статистически значимая разница ( $p \leq 0.05$ ).



**Рисунок 1.** Распределение респондентов 1 и 2 групп по полу

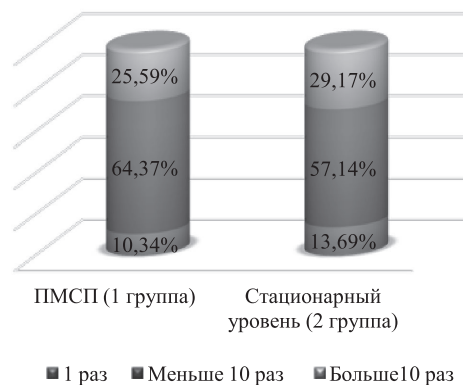
Как представлено на рис. 2 96,31% (ДИ 94,01;98,61) респондентов 2 группы и 91,3% (ДИ 87,01;95,59) родителей 1 группы имели опыт принятия антибиотиков. При этом имела место статистически значимая разница ( $p \leq 0.05$ ).

**Опыт приема антибиотиков респондентов**



**Рисунок 2.** Сравнение ответов респондентов касательно опыта приема антибиотиков

**Сведения о курсах антибиотиков в анамнезе респондентов**



**Рисунок 3.** Сравнение количества пройденных курсов антибиотикотерапии

При изучении количества пройденных курсов антибиотикотерапии была выявлена единая тенденция в виде преобладания респондентов в 1 и 2 группах, которые прибегли к лечению антибиотиками не более 10 курсов (соответственно 57,14% (ДИ 47,18;67,1) и 64,37% (ДИ 57,1;71,64)) (рис.3).

Среди стационарных больных больше было тех, которые прошли более 10 курсов антибиотикотерапии, их было 29,17% (ДИ 16,36;41,98), в то время как среди респондентов ПМСП их было 25,29% (ДИ 14,76;35,82). Если количество респондентов 2 группы, которые пользовались антибиотиками 1 раз составили 13,69% (ДИ 0;27,83), то среди родителей 1 группы таковых было 10,34% (ДИ 0;21,88). Полученные данные не имели статистически значимой разницы.

Анализ давности приема антибиотиков, представленный на рис.4, показал единую тенденцию в виде превалировании респондентов обеих групп родителей, которые принимали антибиотики в течение последнего года (среди стационарных больных 67,26% (ДИ 58,55;75,97), среди анкетизируемых ПМСП 48,28% (ДИ 39,52;57,04)). Сравнительный анализ установил статистически значимую разницу ( $p \leq 0.05$ ), которая указывает на преобладание респондентов стационарного уровня, чаще принимавшие антибиотики в течение последних месяцев. В то время как результаты анкетирования показали, что респонденты принимавшие антибиотики более чем 12 месяцев статистически значимо преобладали на уровне ПМСП ( $p \leq 0.05$ ), соответственно на ПМСП (46,36% (ДИ 37,44;55,28)) по сравнению с респондентами стационара (27,38% (ДИ 14,41;40,35)). Процентное количество респондентов, которые приняли антибиотики более 10 лет назад было в обеих группах одинаковым (в стационаре 5,36% (ДИ 0;20,17) и в ПМСП 5,36% (ДИ 0;17,21)).

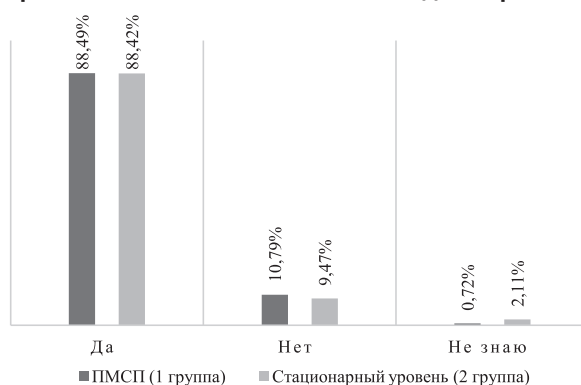
### Давность антибактериальной терапии в анамнезе респондентов



**Рисунок 4.** Сравнение давности приема антибиотиков респондентами

На рис. 5, приведены результаты по вопросу о использовании антибиотиков детьми респондентов, которые не имели статистически значимой разницы. Ответы среди пациентов стационара и ПМСП был аналогичными. Почти одинаковое относительное количество детей имели опыт принятия антибиотиков (соответственно из стационарных респондентов 88,42% (ДИ 81,53;95,31) и из респондентов ПМСП 88,49% (ДИ 82,83;94,15). Дети 9,47% (ДИ 0;28,72) респондентов стационара и 10,79% (ДИ 0;26,56) анкетизируемых ПМСП никогда не принимали антибиотики. Остальные респонденты затруднились с ответом (соответственно 0,72% и 2,11%).

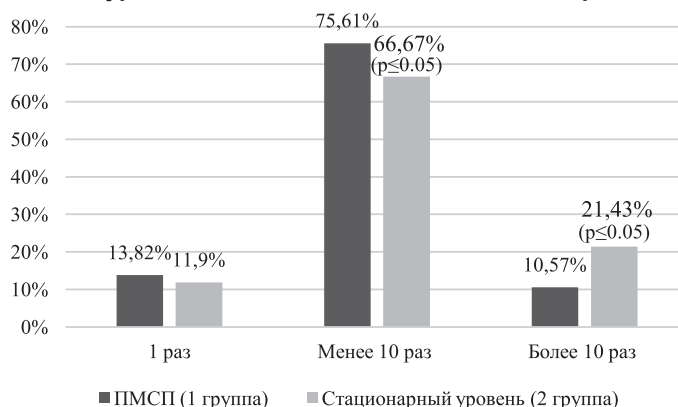
### Опыт приема антибиотиков в анамнезе детей респондентов



**Рисунок 5.** Сравнение АБТ в анамнезе детей

Сравнительный анализ количества пройденных курсов антибиотикотерапии выявил статистически значимую разницу ( $p \leq 0.05$ ) по группе респондентов, дети которых имели менее 10 раз курсов антибиотиков в анамнезе и по группе, респондентов, дети которых имели более 10 курсов лечения антибиотиками (рис.6) Установлено, что дети, находившиеся в стационаре и имевшие менее 10 раз курсов антибиотиков в анамнезе составили 66,67% (ДИ 54,24;79,1), в то время как среди детей ПМСП этот показатель был 75,61% (ДИ 66,84;84,38), ( $p \leq 0.05$ ).

### Количество курсов антибиотиков в анамнезе детей респондентов



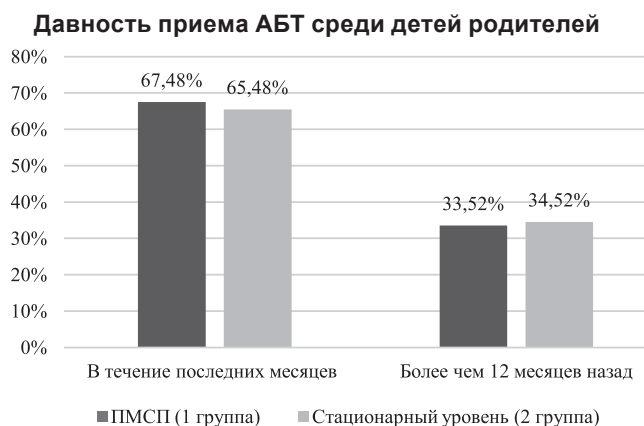
**Рисунок 6.** Сравнение количества курсов АБТ у детей



Статистически значимая разница ( $p \leq 0.05$ ) установлена и в группе респондентов, дети которых имели более 10 курсов лечения антибиотиками. Иначе говоря, дети, находившиеся в стационаре и имевшие в анамнезе более 10 курсов, составили 21,43% (ДИ 2,35;40,51) случаев, в то время как этот показатель среди опрошенных родителей ПМСП был меньше почти вдове (10,57% (ДИ 0;27,36). Статистически значимой разницы среди больных, имевших в анамнезе 1 курс лечения в обеих группах не выявлена (рис.6)

Анализ давности принятия антибиотиков детьми показывает одинаковую закономерность в двух группах без статистически значимой разницы. Если число детей 2 группы, которые принимали антибиотики в течение последнего года составило 65,48% (ДИ 52,83;78,13), то среди детей 1 группы их количество было 67,48% (57,36;77,6).

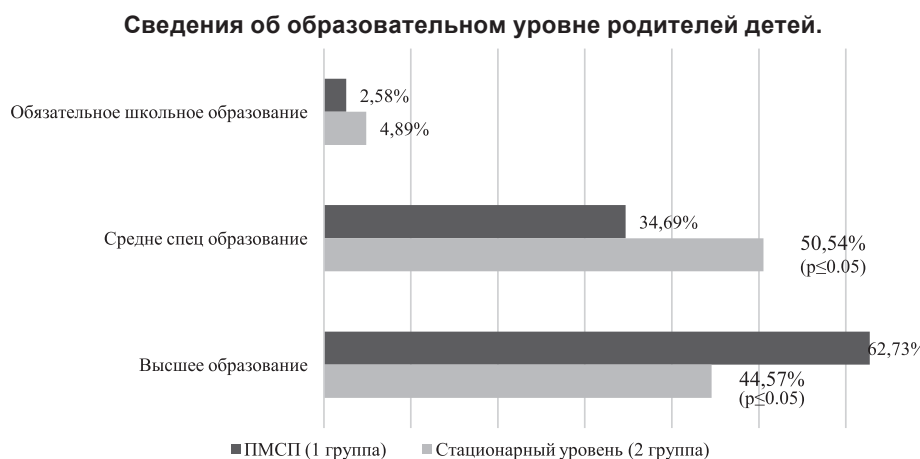
34,52% (17,1;51,94) детей респондентов стационара и 32,52% (ДИ 17,94;47,1) детей, анкетировавшихся ПМСП принимали антибиотики более 1 года назад (рис.6).



**Рисунок 7. Сравнение давности приема АБТ среди детей**

Проведен сравнительный анализ касательно образовательного уровня родителей, приведенный на рис.8. Статистически значимая разница выявлена среди респондентов с высшим образованием соответственно ПМСП 62,73% (ДИ 55,43;70,03) по сравнению с данными по стационарному уровню 44,57% (ДИ 33,74;55,4) ( $p \leq 0.05$ ).

Также статистически значимая разница выявлена среди родителей со средне-специальным образованием на основании данных ПМСП 34,69% (ДИ 25,03;44,35) против 50,54% (ДИ 40,31;60,77) среди родителей, находившихся на лечении в стационаре. По среднему образованию статистически значимая разница не установлена.



**Рисунок 8. Сравнение данных образования респондентов**

**Выводы.** Таким образом, резюмируя выше изложенное, следует отметить, что значительная часть, как родителей, так и их детей имели опыт лечения антибиотиками, количество которых превышало 10 раз, зачастую в течении последнего года. Следовательно, проанкетированные респонденты и их дети имели условия для формирования антибиотикорезистентности и, вероятно, необоснованное лечение антибактериальными препаратами. Полученные данные указывают на наличие факторов риска среди респондентов, способствующие формированию антибиотикорезистентности и низком уровне медицинской грамотности, требующие проведение информационно – коммуникативных мероприятий.



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ЭНЗИМОПЕНИЧЕСКОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ I ТИПА У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ

Жумабаева А.Н., Ташенова Г.Т., Ускенбаева У.А.

КазНМУим.С.Д.Асфендиярова, г. Алматы

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы

Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (НЭМ) – врожденное заболевание, при котором отсутствует на генном уровне фермент метгемоглобин-редуктаза или же его активность низкая, при этом содержание метгемоглобина (MetHb) в крови превышает > 1–2% общего количества Hb.<sup>[1]</sup> В 1986 году Jaffe ER предложил биохимическую классификацию врожденной энзимопенической метгемоглобинемии в зависимости от характера нарушения активности фермента NADH-cytochrome b5 reductase (cytb5r) в тканях: I тип доброкачественной энзимопенической метгемоглобинемии – связан с дефицитом цитоплазматической фракции фермента только в эритроцитах. II тип – летальный тип, помимо метгемоглобинемии, клинически проявляется прогрессирующим неврологическим дефицитом и является следствием генерализованного дефицита цитоплазматической и мембран-связанной форм cytb5r во всех тканях. III тип – клинически сходный с I типом, вызван нарушением активности цитоплазматической формы фермента во всех гемопоэтических клетках. IV тип – также доброкачественный, вызван дефицитом кофактора cytb5.<sup>[2]</sup>

НЭМ относится к довольно редким заболеваниям с обширной географией обнаружения и длительной историей. Наиболее НЭМ распространены среди жителей Гренландии, индейцев Аляски и представителей племени навахос (США), в Якутии среди народа Саха, где частота её составляет 1:5700 человек, т.е. каждый 37 якут является гетерозиготным носителем заболевания.<sup>[3]</sup>

На сегодняшний день увеличивается количество пациентов с редкими заболеваниями, что связано с улучшением диагностики. Данные пациенты благодаря исследованиям в области медицины имеют возможность вести качественную жизнь. Метгемоглобинемия несмотря на то, что является редким для Казахстана заболеванием, имеет возможность встречаться среди многонационального населения (учитывая большую распространенность среди отдельных национальностей).

Доброкачественная форма (типы I, III, IV) – наиболее распространенная. Активность Cb5R в эритроцитах отсутствует или значительно снижена. Степень выраженности клинических проявлений зависит от количества метHb, скорости развития метгемоглобинемии, компенсаторных особенностей сердечно-сосудистой, дыхательной и кроветворной систем в процессе адаптации к гипоксии. Повышение метHb до 10% чаще всего не дает клинически выраженных проявлений. При повышении метHb в пределах 10–20% появляется цианоз слизистых и кожных покровов, возникают общая слабость, недомогание, ослабление памяти, раздражительность, головные боли. При содержании метHb в пределах 30–50% к вышеперечисленным симптомам присоединяются боли в сердце различного характера, одышка, головокружение, резко выраженный цианоз, повышенная вязкость крови. Содержание метHb более 70% несовместимо с жизнью. В основном пациенты больше «синие», нежели «больные». Цианоз кожи и видимых слизистых оболочек, особенно заметный в области носогубного треугольника, мочек ушей, ногтевого ложа, полости рта, проявляется с рождения. Окраска кожных покровов варьирует от сероземлистой до темнофиолетовой. У новорожденных могут наблюдаться изменения частоты сердечных сокращений, систолический шум в сердце, признаки гипоксии миокарда на ЭКГ, тахипноэ, брадипноэ, снижение двигательной активности, частые срыгивания. Эти состояния необходимо дифференцировать с врожденными пороками сердца «синего» типа. Продолжительность жизни пациентов не страдает.<sup>[1][4]</sup>

Таким образом, диагностика метгемоглобинемии является актуальной проблемой. В качестве иллюстрации мы приводим собственное наблюдение случая метгемоглобинемии у ребенка.

**Клинический случай.** Девочка в возрасте 8 лет впервые обратилась в ДГКБ №2 11.03.2016 году с жалобами на синюшность губ пальцев рук и ног, акроцианоз последние 4 года, быструю утомляемость при физической нагрузке головные боли, головокружение, одышка, тахикардия, сонливость.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 3 беременности, 3 родов. Данная беременность протекала без особенностей. Роды самостоятельные, в срок. Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Вес при рождении 4000гр рост 53 см. Из роддома выписаны на 5 сутки. Находился на грудном вскармливании до 1 года. Профилактические прививки по календарному плану.

**Анамнез заболевания.** Со слов мамы синюшный оттенок кожи беспокоит с раннего возраста, но дебют заболевания отмечают с 3 лет, когда впервые кожные покровы стали бледные, наблюдался умеренный цианоз.



ноз носогубного треугольника, слизистых рта, пальцев рук и ног, отмечалась одышка, быстрая утомляемость при умеренной физической нагрузке. Неоднократно консультировались кардиологом, проводили ЭхоКГ, но патологии не выявлено. Госпитализированы в НЦП и ДХ с 18.01.16 по 01.02.16 с диагнозом: ВПС неуточненный сердечная недостаточность, функциональный класс 1. Результаты обследования в кардиохирургии – данных за порок сердца и магистральных сосудов нет. После консультации гематолога в ДГКБ №2 для уточнения диагноза рекомендовано госпитализация в гематологическое отделение.

**Данные объективного исследования.** При осмотре состояние ребенка было оценено как тяжелое из-за выраженного акроцианоза. Положение активное. Неврологический статус: Сознание ясное. Самочувствие не страдает. Ребенок контактный, на вопросы отвечает адекватно. Зрачки D=S, глазные яблоки движения в полном объеме. Тактильная и болевая чувствительность сохранена. Менингеальные знаки отрицательны. **Соматический статус:** Ребенок правильного телосложения, умеренного питания. Рост 124 см, масса тела 25 кг, отставание в физическом развитии. Нарушение осанки и походки не отмечается. Кожные покровы чистые, влажные, бледно-цианотическим оттенком, выраженный акроцианоз губ и пальцев конечностей. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно. Отеков нет. Лимфатические узлы при осмотре не пальпируются. Общее развитие мышечной системы удовлетворительное. Болезненность при пальпации мышц отсутствует. Тонус мышц одинаков с обеих сторон. Мышечная сила удовлетворительная. **Органы дыхательной системы:** Носовое дыхание свободное. Грудная клетка правильной конфигурации, астенического типа. Дыхание ритмичное. Частота дыхания 22 в минуту. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует. При сравнительной перкуссии легких выявляется ясный звук. При аускультации над легкими определяется везикулярное дыхание, хрипы не прослушиваются. Бронхофония не изменена, одинаковая с обеих сторон. **Органы сердечно-сосудистой системы:** Область сердца не изменена. Верхушечный толчок не визуализируется, пальпируется в межреберье, на 1,5 см кнутри от левой среднеключичной линии. Сердечный толчок отсутствует. Границы относительной тупости сердца: правая 1 см кнаружи от правого края грудины; верхняя на уровне III межреберья; левая 1,5 см кнутри от левой среднеключичной линии. При аускультации сердца тоны во всех проекциях ясные, ритмичные. **Органы пищеварительной системы:** Слизистая оболочка ротовой полости чистая, влажная, отмечается диффузная синюшность, миндалины не увеличены, налета нет. Язык розовой окраски, влажный, слегка обложен налетом белого цвета. Живот не увеличен. При поверхностной пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Патологии со стороны мочевыделительной системы не выявлено.

**Таблица 1. Данные результатов общего анализа крови в динамике**

Даты проведения	Показатели	Hb	эритроциты	Лейкоц.	Тромбоц.	Ретикулоц.	Нейтроф.	лимфоциты	СОЭ
12.03.16		165	5,9	5,58	334	10	52,6	38,2	4
24.03.16		150	5,2	5,57	315	4	47,4	41,2	3
30.03.16		153	5,45	6,20	301	3	69,7	22,9	3

Установленное увеличение содержания гемоглобина, эритроцитов, очевидно, носят компенсаторный характер. Морфология эритроцитов – увеличение числа незрелых форм эритроцитов, со значительным увеличением дегенеративных и плоских форм эритроцитов.

**Таблица 2. Результаты оксиметрии крови**

Даты проведения	Показатели	FMetHb	FHb	sO <sub>2</sub>	ctHb
16.03.16		29,6%	31,1%	55,7%	145 г/л
24.03.16		12,4%	12,8%	85,4%	146 г/л
30.03.16		11,9%	26,8%	69,5%	149 г/л

Эритропоэтин крови был в пределах нормы (4,47 мМЕ/мл). Сатурация на руках 92%, сатурация на ногах 92%. ЭКГ - в пределах нормы.

Миелограмма: оба пунктата костного мозга обильно-клеточные, сходны между собой по составу. Гранулоцитарный росток сохранен. Созревание не нарушено. Отмечаются признаки дизэритропоэза (диссоциация ядра и цитоплазмы, также множественные очаги эритропоэза макрофагальных кармашек). МКЦ росток раздражен больше базофильные с отшнуровкой тромбоцитов. Встречаются элементы стромы и макрофаги,



лейкоциты/эритроциты отношение 1,9:1 (раздражение эритроидного ростка 35% при норме 26%). Патология со стороны кроветворения и синтеза эритропоэтина исключена.

При дополнительном обследовании: показатели КОС, газы крови, кислородный статус, электролиты, глюкоза в пределах нормы, лактат 1,1 ммоль/л, Ht – 48,6%, Hb – 165 г/л, выявлено выраженное повышение уровня MetHb до 29,6%. Молекулярно-генетическое исследование не проведено из-за отсутствия технических возможностей.

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинических проявлений, результатов лабораторных исследований у ребенка, при отсутствии вредных факторов и постепенного нарастания цианоза был выставлен диагноз наследственной энзимопенической метгемоглобинемии, средне-тяжелой формы.

В терапии пациентке была назначен: витамин С 5% по 6,0 в/в капельно на физиологическом растворе в течении 14 дней, курантил по 1 таблетке 3 раза в день в течении 20 дней.

В лечении заболевания получен ответ на терапию аскорбиновой кислотой. Это доказывается снижением Hb и FMetHb, нормализацией формулы лейкоцитов, улучшением сатурация кислорода  $sO_2$  85,4% по повторным результатам ОАК и оксиметрии (табл.1,2). Но сохранялся эритроцитоз и высокий уровень гемоглобина, что говорит о врожденной этиологии метгемоглобинемии.

**Обсуждение.** Анализируя представленную историю болезни, к сожалению, нельзя не прийти к выводу, что имели место ошибки в ведении пациента. И кардиолог и врачи первичного звена пошли по пути минимальных интеллектуальных затрат при оценке жалоб пациента и его анамнеза. Для постановки диагноза было достаточно свести воедино такие данные, как появление раннего цианоза слизистых и кожных покровов, возникновение общей слабости, недомогания, ослабление памяти, раздражительность, головные боли.

В описанном случае это связано с тем, что мы рассматриваем транспортную функцию крови, неразрывно связанную с эритроцитом и гемоглобином. Содержание общего гемоглобина отражает кислородную емкость крови. Однако, нормальная концентрация гемоглобина – еще не гарантия нормальной транспортной способности крови, поскольку общая концентрация гемоглобина включает в себя также и дисгемоглобины, такие как карбокси-, мет- и сульфгемоглобин ( $CO_2Hb$ , MetHb, SulHb), не способные связываться с кислородом [1]. При значительном повышении уровня дисгемоглобинов снижается кислородная емкость крови, что в конечном итоге приводит к тканевой гипоксии.

Представленный клинический случай демонстрирует, что использование газового анализатора позволило выявить тяжелую патологию в виде метгемоглобинемии, провести адекватную этиотропную терапию и мониторинг ее эффективности.

#### **Выводы:**

1. Клиническая картина наследственной энзимопенической метгемоглобинемии у данного ребенка дебютировала в раннем возрасте характерным выраженным цианоз, симптомами функциональной кардиопатии и гипоксии.
2. Показатели массы тела и роста у девочки ниже средних возрастных показателей, причем их дефицит со временем прогрессирует, что связано с хронической гипоксией.
3. Патогенетическая терапия аскорбиновой кислотой привела к улучшению состояния ребенка, снижению уровня метгемоглобина и улучшению оксигенации кислородом.
4. Выявленные нарушения морфологии эритроцитов - увеличение плоских и дегенеративных, незрелых форм может быть использовано для дифференциальной диагностики наследственной энзимопенической метгемоглобинемии с другими заболеваниями, сопровождающимися синтезом патологических гемоглобинов.
5. Данной больной было рекомендовано применение аскорбиновой кислоты в дозе, который оказал положительный эффект в снижении общей гипоксии организма.
6. Несмотря на относительную редкость описанной патологии, данный клинический пример позволяет детально осветить важнейшие аспекты болезни и обогащает знания специалиста педиатрического профиля.

#### **Список литературы:**

1. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии // Детская больница, 2009, №1, стр. 38-42.
2. Jaffe ER, Hultquist DE. Cytochrome b5 reductase deficiency and Enzymopenic hereditary methemoglobinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1995:2267–2280.
3. Токарев Ю.Н., Холлан С.Р., Корралья-Альмонте Х.С. // Наследственные анемии и гемоглобинопатии. – М., 1983.
4. Торшин В. А. Клинически значимые дисгемоглобины. Карбоксигемоглобин // Лаборатория. 2007. № 1. С. 1



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 1 ГОДА

**Зеленцова А.А., Кисленко А.В., Шорина Е.Н.**

КазНМУим.С.Д.Асфендиярова, г. Алматы

Детская городская клиническая больница, г. Алматы

Жировой гепатоз – заболевание или синдром, обусловленный жировой дистрофией печеночных клеток, характеризующейся внутри или внеклеточным отложением жировых капель и встречающийся чаще всего у детей с ожирением, а так же при заболеваниях, связанных с метаболическими нарушениями (гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и др.) [1,2,3,8].

Чаще всего стеатогепатоз у детей раннего возраста является следствием врожденных метаболических заболеваний, таких как семейный гепатостеатоз, болезни накопления, болезнь Вильсона-Коновалова и др.

Наряду с врожденными и генетическими заболеваниями к факторам риска развития жирового гепатоза относятся: голодание, недостаточная прибавка массы тела, синдром мальабсорбции, анемия, прием лекарственных препаратов с гепатотоксическим действием, нехватка белков в питании ребенка, кишечная эндотоксемия и т.д.[4,5,6]

В то же время данная патология бывает у больных с повышенной активностью печеночных ферментов в крови и отрицательными результатами инвазивных исследований при отсутствии клинической симптоматики.

Морфологическим критерием жирового гепатоза является накопление триглицеридов в печени свыше 10% сухой массы, что приводит к дистрофии гепатоцитов, наличию в них фиброзных изменений. [7]

Жировой гепатоз чаще всего проявляется следующими синдромами: болевым, диспепсическим, астеновегетативным, гепатолиенальным, кожным, дисметаболическим, синдромом портальной гипертензии и т.д. Из всех вышеперечисленных синдромов основным является гепатолиенальный.

Интерес специалистов к данной патологии связан с тем, что в детском возрасте развитие жирового гепатоза и метаболического синдрома может быть предотвращено или замедленно, так как процессы репарации в данном возрасте протекают более активно, чем в зрелом.

В связи с редкой встречаемостью жирового гепатоза у детей раннего возраста предлагаем вашему вниманию историю болезни ребенка с жировым гепатозом в возрасте одного года.

В клинику поступает ребенок в возрасте одного года с жалобами на увеличение живота.

При опросе выяснено, что данные жалобы появились в периоде новорожденности. После выписки из родильного дома у ребенка так же отмечался частый жидкий стул, до 8-10 раз в день, зеленого цвета. Обращались в поликлинику по месту жительства, лечение (Эспумизан), назначенное участковым врачом положительного эффекта не дало. В течении года мама с ребенком к врачу не обращались. В сентябре 2017 года ребенок госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом: ОРВИ, острый бронхит, гепатолиенальный синдром, анемия 1 степени. После проведенной терапии ребенок выписан с улучшением (по ОРВИ). Через 1 месяц в связи с рвотой был госпитализирован в ЦДНМП, где было проведено МРТ ОБП – обнаружено увеличение печени с диффузными изменениями паренхимы. ИФА на гепатиты В и С - отрицательный. В связи сохраняющимся гепатолиенальным синдромом ребенок был направлен на дообследование и лечение в ДГКБ№2.

Из анамнеза жизни выяснено, что ребенок родился от 8 доношенной беременности, 4-х родов, четыре предыдущие беременности закончились выкидышем и медицинскими прерываниями. Данная беременность протекала на фоне аллергии. Ребенок родился с весом 3054 гр., ростом 51 см. Выписан из родильного дома на 3-й день жизни. Пупочная ранка зажила в течение 2 месяцев. Ребенок находился на грудном вскармливании до 3 месяцев, затем переведен на искусственное вскармливание. Психо-моторное состояние соответственно возрасту. Профилактические прививки проведены в по календарному плану. У старшего ребенка с рождения и до пяти лет была гепатомегалия; по материнской линии: цирроз печени у сестры бабушки; по отцовской линии: у отца гепатит В.

Состояние ребенка было тяжелым за счет симптомов интоксикации, гепатоспленомегалии. Аппетит снижен. Телосложение нормостеническое. Вес при поступлении 8000гр, рост 73см. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Шейные лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы бледные, сухие, на указательном пальце правой руки в области ногтевого ложа гиперемия и белесое отделяемое. Пальмарная эритема. Видимые слизистые чистые. Язык чистый, влажный. Дыхание через нос свободное. В легких везикулярное дыхание. ЧДД 44 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 105 ударов в минуту. АД 90/60 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена, эластичная, край закругленный, выступает из-под края реберной дуги на 10 сантиметров. Селезенка выступает из-под края реберной дуги на 1-2 сантиметра. Со слов мамы стул регулярный, кашицеобразный, 3 раза в день. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

За время нахождения в стационаре ребенок перенес острую внебольничную двустороннюю очаговую справа, слева очагово-сливную, прикорневую пневмонию, с бронхообструктивным синдромом. ПТ 1ст, ДН 2 ст.

В ходе проведения дифференциальной диагностики, пациенту были исключены:

внутриутробные инфекции (ИФА:Anti-CMVlgM – отрицательно, Anti-CMVlgG – положительно, индекс авид-





ности – 63,6 %. ПЦР на ЦМВ: ДНК ЦМВ кровь – не обнаружено. ИФА: anti-gerpessimplexIgM – отрицательно, anti-gerpes simplex IgG – положительно, Индекс авидности – 68,0 %; Вирус Эпштейна-Барра VCA IgM – отрицательно, Вирус Эпштейна-Барра VCA IgG – положительно, Вирус Эпштейна-Барра EA IgG – отрицательно, Вирус Эпштейна-Барра EBNA IgG – отрицательно; Экспресс тест на инфекционный мононуклеоз – отрицательно).

вирусные гепатиты (ИФА: HBsAg – отрицательно, Anti-HBs total – положительно, Anti-HB core total – отрицательно, Anti-HB core IgM – отрицательно, HBeAg – отрицательно, Anti-HBe IgG – отрицательно, Anti-HCVtotal – отрицательно, Anti-HCVIgM – отрицательно, HCVcore – отрицательно, HCVNS – отрицательно).

аутоиммунный гепатит (ИФА на антитела – AMA M2 – 0,6 – отрицательный, ANA-Detect – 0,2 – отрицательный)

болезнь Вильсона – Коновалова (церулоплазмин 0,33г/л, суточная экскреция меди с мочой – 3 мкг/сут)

Энзимодиагностика на болезнь Гоше методом «Сухая капля крови» - отрицательная

зоонозные инфекции (бактериологическое исследование на листериоз, иерсиниоз, пастереллез – результаты отрицательные. Серологическое исследование (РНГА) на иерсиниоз, псевдотуберкулез, пастереллез, листериоз, туляремию – отрицательно)

Проведены обследования:

МРТ органов брюшной полости - увеличение печени с диффузными изменениями паренхимы. МРХПГ - внутривнутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки определяются, не расширены. Отмечается умеренно выраженное, локальное сужение гепатикохоледоха, при этом расширения внутривнутрипеченочных желчных протоков не наблюдается. Дополнительных внутривнутрипеченочных структур не выявлено.

Общий анализ крови: анемия 1 степени (гемоглобин – 108 г/л), лейкоцитоз ( $14,54 \cdot 10^9/\text{л}$ ), эозинофилия (13%), ускоренное СОЭ (35 мм/час).

Общий анализ мочи – без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: увеличение уровня трансаминаз (АЛТ – 93,8 Ед/л, АСТ – 204,4 Ед/л), увеличение уровня ЛДГ (460 Ед/л)

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия (выраженная), жировой гепатоз печени. Признаки фиброза печени. Умеренная спленомегалия.

ФГДС: патологии не выявлено.

УЗДГ сосудов печени: при доплерографии отмечается повышение линейных скоростей в стволе и ветвях воротной вены.

КТ органов брюшной полости с контрастированием – жировой гепатоз. Гепатоспленомегалия. При исследовании с контрастным усилением КТ картина секционного сужения просвета нижней полой вены, увеличение размеров печени и селезенки. Данных за объемное образование органов брюшной полости и забрюшинного пространства на момент исследования не получено

Рентгенография органов грудной клетки: двухсторонняя очагово-сливная, прикорневая пневмония.

Консультация инфекциониста: ЦМВ инфекция, латентное течение (ИФА: ЦМВ IgM – отрицательный, ЦМВ IgG – положительный (3,500), ВПГ IgM – положительный (1,599), ВПГ IgG – положительный (1,387), Токсо IgM – отрицательный, Токсо IgG – отрицательный. ПЦР на ЦМВ – отрицательная)

Проводимое лечение: диетотерапия, антибактериальная, противовирусная и симптоматическая терапия.

В результате проводимой терапии состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым, за счет сохраняющегося гепатолиенального синдрома и явлений цитолиза.

В результате проведенных клинико-лабораторных исследований ребенку был выставлен диагноз: гепатит неуточненной этиологии, жировой гепатоз.

Сопутствующий диагноз: острая внебольничная двусторонняя очаговая справа, очагово-сливная слева, прикорневая пневмония, бронхообструктивный синдром. ПТ 1ст, ДН 2 ст. Дефицитная анемия 1 степени. ЦМВ инфекция, латентное течение.

Для дальнейшего лечения ребенок был направлен в Научный центр педиатрии и детской хирургии.

#### Список литературы:

1. Метаболический синдром у детей и подростков / под ред. Л.В. Козловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 96 с.
2. Kinugasa A., Tsunamoto K., Furukawa N. et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1984. – Vol. 3. – P. 408–414.
3. Strauss R.S., Barlow S.E., Dietz W.H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 136. – P. 727–733.
4. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - № 5. - С. 40-44.
5. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. SeminDiagnPathol 1998;15:246-58.
6. James O, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. Lancet 1999;353:1634-6.
7. С.Д. Падымова. «Болезни печени», руководство для врачей. М., 2005г.410-428стр.
8. Новикова В.П. «Лечение жирового гепатоза у детей» Гастроэнтерология. Санкт-Петербург №2-3/2011. Стр 27-31



## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА ПЕРИОД 2012 – 2016ГГ.

Иембердиев А.М., Турдалиева Б.С., Ташенова Г.Т.  
КазНМУим.С.Д.Асфендиярова, г. Алматы

Врожденные аномалии развития и хромосомные нарушения (ВПР) увеличиваются с каждым годом. Они относятся к числу наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей и существенно влияют на заболеваемость, смертность и инвалидность в детском возрасте [1]. Врожденные пороки развития широко распространены в популяциях человека, составляя существенную часть генетического груза [2]. Эта патология является серьезной медицинской и социальной проблемой, что обусловлено значительным их вкладом в структуру младенческой и детской смертности [3]. При этом данная проблема не только Казахстана, но и развитых стран мира. Так, например, в США каждый год регистрируется 120 тысяч случаев врожденных пороков развития, т.е. 1 из 33 новорожденных в США рождается с ВПР и на долю ВПР здесь приходится 20% случаев младенческой смертности [4]. В 2010 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, призывающую все государства-члены содействовать первичной профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития при помощи: развития и укрепления систем регистрации и эпидемиологического надзора; накопления опыта и создания потенциала для проведения научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики; развития международного сотрудничества[5].

Приказом Министра здравоохранения РК от 19 марта 2012 года № 183 была утверждена и внедряется Дорожная карта по организации пренатального скрининга в Республике Казахстан [6], в которой сформулированы первый и второй, а так же республиканский уровни пренатального скрининга с четким объемом мероприятий, сроками проведения, критериями и ответственными за проведение скрининга. Предполагается, что снизится удельный вес количества прерываний беременности в сроке до 22 недель по причине тяжелых некурабельных врожденных пороков развития, а так же снизится частота рождения детей с тяжелыми некурабельными врожденными пороками развития.

**Цель работы:** изучение зарегистрированных случаев врожденных пороков развития в Республике Казахстан в динамике с 2012 по 2016 годы в разрезе областей, села и города.

**Материал и методы исследования:** для определения динамики выявления ВПР проанализированы данные официальной статистики Министерства здравоохранения Республики Казахстан в динамике с 2012 по 2016 годы в разрезе областей, села и города [7].

**Результаты исследования:** Нами проанализированы официальные статистические данные, которые показали, что в период с 2012 по 2016 годы наблюдается динамика увеличения зарегистрированных случаев ВПР в Республике Казахстан на 24,9% (с 762,8 в 2012 году до 1015,6 в 2016 году) (таблица 1). При этом необходимо отметить, что в 2013 году показатель снизился на 6,9% (709,8), потом наблюдалось увеличение до 747,0 в 2014 году (меньше на 2,1%), а в 2015 году показатель ВПР уже был на уровне 999,0 (выше в 1,3 раза по сравнению с 2012 годом).

**Таблица 1.** Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения на 100 000 соответствующего населения

Возраст	Годы				
	2012	2013	2014	2015	2016
Республика Казахстан	762.8	709.8	747.0	999.0	1015.6
Акмолинская область	777.8	762.0	751.6	787.6	746.2
Актюбинская область	397.3	415.5	422.7	461.0	429.1
Алматинская область	225.7	190.6	200.5	212.0	357.5
Атырауская область	286.1	288.1	284.5	353.4	383.6
З-Казахстанская область	408.6	348.0	400.3	436.6	412.5
Жамбылская область	1529.4	1125.8	1135.4	2011.6	2223.3
Карагандинская область	444.5	417.6	501.1	403.3	466.0
Костанайская область	717.2	879.9	780.5	566.8	693.4
Кызылординская область	358.3	345.3	413.2	488.7	856.9
Мангыстауская область	1092.8	1082.8	861.3	768.1	955.8



Ю-Казахстанская область	979.7	957.8	894.5	1792.7	1393.9
Павлодарская область	1199.1	1458.3	1539.3	1412.7	1679.1
С-Казахстанская область	717.5	643.7	673.9	862.4	823.2
В-Казахстанская область	331.4	331.7	337.4	310.4	398.2
г.Астана	647.8	585.4	1125.5	1130.3	1209.5
г. Алматы	1627.1	1318.5	1557.3	1609.8	1812.7

«Лидером» среди регионов страны в представленный период остается г. Алматы. В 2012 году показатель южной столицы составлял 1627,1, что выше среднереспубликанского показателя в 2,1 раза, а в 2016 – в 1,8 раза (1812,7). Такая тенденция возможно связана с улучшением диагностики ВПР в мегаполисе, с большой численностью детского населения. Так же высокие показатели наблюдались и в Жамбыльской области и динамика достаточно негативная. Если в 2012 году показатель ВПР (1529,4) был выше среднереспубликанского показателя в 2 раза, то в 2016 году он увеличился и был выше почти в 2,2 раза (2223,3 – самый высокий показатель среди регионов РК) в отличии от среднего по республике. В Павлодарской области показатель выше среднереспубликанского в 2012 г. на 36,4% (1199,1), а 2016 году был выше его на 39,5% и составил 1679,1.

Самая высокая негативная динамика выявленных случаев ВПР наблюдалась в Кызылординской области. Данный показатель в 2012 году составил 358,3, а к 2016 году вырос до 856,9 (в 2,4 раза). Так же негативная ситуация наблюдается и в г. Астана, где показатель с 647,8 в 2012 году увеличился до 1209,5 в 2016 году (увеличение на 86,7%).

Самый низкий показатель 2012 году наблюдался в Алматинской области, и показатель ВПР составлял 225,7, что ниже показателя по республике на 70,4%, которые сохранились и к 2016 году – 357,2 (на 64,8%).

Необходимо отметить, что есть регионы, которые имели положительную динамику снижения количества зарегистрированных случаев ВПР. Лидеров в данном разделе является Мангыстауская область, где показатель с 2012 года (1092,8) снизился к 2016 году на 12,5% (955,8); в Акмолинской области - на 4,1% (с 777,8 в 2012 году до 746,2 в 2016г.); в Костанайской области – на 3,3% (с 717,2 в 2012 году до 693,4 в 2016 году).

Так же нами были проанализированы данные среди городского и сельского населения (таблицы 2,3). Динамика зарегистрированных случаев ВПР среди городского населения увеличилась с 1160,2 в 2012 году до 1319,6 в 2016 году (на 12,1%), а среди сельского населения – с 372,0 в 2012 году до 662,4 в 2016 году (на 43,8%), что говорит о том, что сельской местности наблюдается наиболее негативная динамика по врожденным порокам развития.

Если учитывать, что городское население в Казахстане выше сельского на 25,2%, то соотношение количества выявленных случаев говорит не в пользу городского населения, т.е. в 2012 году ВПР среди городского населения было выше в 3,1 раза, а в 2016 году – в 2 раза.

**Таблица 2.** Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (городское население) на 100 000 соответствующего населения

Возраст	0-14				
	2012	2013	2014	2015	2016
Год					
Республика Казахстан	1160.2	1060.7	1098.1	1386.8	1319.6
Акмолинская область	1285.1	1231.2	1066.7	1142.9	1103.4
Актюбинская область	561.7	586.4	577.0	612.8	553.8
Алматинская область	384.5	310.7	245.1	257.5	375.4
Атырауская область	281.9	284.1	305.7	335.6	359.8
З-Казахстанская область	409.5	388.1	483.6	495.3	410.6
Жамбылская область	2354.7	1452.6	1557.9	3517.3	3543.4
Карагандинская область	492.0	465.7	566.4	449.6	510.7
Костанайская область	1236.0	1471.2	1273.9	765.3	929.7
Кызылординская область	591.0	601.5	658.0	749.3	1383.8
Мангыстауская область	1992.7	1848.7	1493.4	1378.2	1805.3
Ю-Казахстанская область	1985.0	1921.3	1595.1	2793.3	1791.2
Павлодарская область	1570.8	2003.9	2076.6	1802.2	1986.7
С-Казахстанская область	1388.3	1163.9	995.5	1275.3	1176.3
В-Казахстанская область	361.9	343.6	370.8	358.6	479.2
г.Астана	647.8	585.4	1125.5	1130.3	1209.5
г. Алматы	1627.1	1318.5	1557.3	1609.8	1812.7



Среди городского населения самый высокий показатель по республике за пятилетний период (2102-2016гг.) наблюдался в Жамбылской области в 2016 году и оставил 3543,4, а самый низкий в 2014 году в Алматинской области – 245,1. Такая же ситуация наблюдается среди сельского населения – самый высокие показатель ВПР в Жамбылской области в 2016 году составлял 1393,9, а самый низкий в Алматинской области в 2013 году – 155,2.

**Таблица 3. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (сельское население) на 100 000 соответствующего населения**

Возраст	0-14				
	2012	2013	2014	2015	2016
Год					
Республика Казахстан	372.0	355.6	360.9	560.5	662.4
Акмолинская область	358.5	361.2	474.6	468.2	419.0
Актюбинская область	168.9	170.7	192.6	225.1	227.5
Алматинская область	179.4	155.2	186.6	197.7	351.9
Атырауская область	289.8	291.8	266.0	369.5	405.8
З-Казахстанская область	407.9	312.8	325.2	382.5	414.3
Жамбылская область	1042.8	928.8	876.2	1075.1	1393.2
Карагандинская область	300.0	266.7	288.7	247.9	311.5
Костанайская область	261.2	334.8	302.9	363.8	439.2
Кызылординская область	195.6	161.0	231.9	288.8	436.5
Мангыстауская область	276.5	400.4	305.4	244.5	248.3
Ю-Казахстанская область	399.0	391.9	370.4	1024.0	1081.5
Павлодарская область	505.7	405.3	472.8	615.7	1033.3
С-Казахстанская область	337.9	335.6	473.3	587.4	573.9
В-Казахстанская область	297.1	317.7	296.5	248.9	290.3

Необходимо отметить, что в Жамбылской области в анализируемый период наблюдалось сначала снижение показателей среди городского населения с 2354,7 в 2012 году на 38,3% (1452,6) в 2013 году, на 33,8% (1557,9) в 2014 году, а потом резкое увеличение до показателя 3517,3 (на 33,1%) в 2015 году, а в 2016 году до 3543,4 (на 33,5% по сравнению с 2012 г.). А среди сельского населения Жамбылской области увеличение показателей ВПР наблюдалось лишь на 25,1% (с 1042,8 в 2012г. до 1393,2 в 2016г.).

Если сравнивать показатели между городским и сельским населением Алматинской области, то наблюдается разнонаправленная динамика. Если среди городского населения наблюдается некоторое снижение с 384,5 в 2012 году до 375,4 в 2016 году (на 2,4%), то среди сельского населения области наоборот виден негативный тренд со 179,4 в 2012 году до 351,9 в 2016 году (увеличение на 49,1%). Такая же ситуация наблюдается и в Костанайской области: среди городского населения снижение показателя на 24,7% (1236,0 – 2012г., 929,7 – 2016г.), а в сельской местности наоборот увеличение на 68,1% (261,2 – 2012г., 439,2 – 2016 г.).

#### **Выводы**

Таким образом, проанализировав динамику зарегистрированных случаев врожденных аномалий развития и хромосомных нарушений в Республике Казахстан за период 2012 – 2016гг., можно сделать выводы, что в целом наблюдается негативная тенденция выявления ВПР. Количество случаев за пятилетний период увеличилось на четверть (24,9%), существуют регионы, где наблюдается увеличение – в Кызылординской области на 139,1%, г. Астана на 86,7%, Южно-Казахстанской области – на 29,7%, Павлодарской области на 28,6%. Но так же наблюдается в некоторых регионах страны и положительная динамика: Мангыстауская область – снижение на 12,5%, Акмолинская область – на 4,1%, Костанайская область – на 3,3%.

Данные показатели говорят о необходимости дальнейшего совершенствования деятельности раннего выявления пороков и аномалий в период внутриутробного развития плода, а так же усилить организацию пренатального скрининга в Республике Казахстан.

#### **Список литературы:**

1. Информационный бюллетень ВОЗ, выпуск 5 - 2012;
2. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2006; Бочков Н.П., Пузырев В.П., 2011).
3. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Статистический бюллетень «Естественное движение населения Российской Федерации за 2012 год», 2013
4. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., 2008; Мирзаян Э.И., бюллетень «Население и общество», (2) 2013.
5. Информационный бюллетень ВОЗ, выпуск 2 - 2014 г
6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 марта 2012 года № 183 «Об утверждении «Дорожной карты» по организации пренатального скрининга в Республике Казахстан»
7. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году - Стат. сб. – Астана, 2016. – 320 с.



## ЧАСТОТА И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ

<sup>2</sup>Имангалиева А.С., <sup>1</sup>Байзакова Б.А., <sup>1</sup>Боранбаева Р.З., <sup>2</sup>Дарибаева И.С., <sup>2</sup>Айтбаева Ф. А., <sup>2</sup>Альмаханова А. А., <sup>2</sup>Куатова А.Р.

<sup>1</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г.Алматы

<sup>2</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, г.Алматы

Среди педиатров и родителей нередко бытует мнение, что злокачественные опухоли у новорожденных и грудных детей практически не встречаются, что приводит к поздней диагностике заболевания. Существует и другое мнение, что злокачественные новообразования детей являются фатальными заболеваниями [1]. Отсутствие онкологической настороженности у врача и родителей нередко приводит к драматическим последствиям.

Вместе с тем, стало очевидным отставание медико-статистического мониторинга лечения детского «рака» в практике онколога педиатра с использованием единых критериев. Изучение заболеваемости детей с ЗНО – общей и отдельными нозологическими формами – представляет большой интерес для детских онкологов, педиатров, эпидемиологов и организаторов здравоохранения и позволяет наметить реальные пути совершенствования онкологической помощи детям.

По сведениям различных авторов, показатель заболеваемости всеми видами ЗНО у детей в возрасте 0-15 лет составляет 13-16 на 100 тыс. детского населения. Во всем мире наблюдается медленный, но неуклонный рост ЗНО у детей, который обусловлен прежде всего ростом опухолей центральной нервной системы и лимфом. По данным Института медицинской статистики и документации (Германия), показатель заболеваемости ЗНО вырос за 12 лет (с 1980 по 1992 год) с 10 до 14,6 на 100 тыс. детей. Данные Автоматизированной системы учета ЗНО у детей в Европе (ACCIS) свидетельствуют о том, что за период 1978-1997 гг. наибольший годовой прирост показателя заболеваемости ЗНО отмечен у детей первого года жизни (2,1%), тогда как в других возрастных группах годовой прирост аналогичного показателя варьировал от 0,8 до 1,3%. [1,2].

В большинстве развитых стран Запада максимальный показатель заболеваемости всеми видами ЗНО регистрируется у детей первого года жизни. Так, данный показатель в США (SEER, Cancer Statistics Review, 1975-2005) составляет 22,3, а в Германии — 24,8 на 100 тыс. детей грудного возраста (German Childhood Cancer Registry, 2005). На долю пациентов первого года жизни приходится около 10% от всех случаев ЗНО у детей до 15 лет. [2].

В развивающихся странах и странах Восточной Европы показатель заболеваемости ЗНО у детей первого года жизни ниже, чем в развитых странах, а пик заболеваемости отмечается у детей в возрасте 1-4 года. [3]

При этом у детей, по мировым данным в структуре злокачественных опухолей первое место занимают лейкозы (32-34,0%), второе - опухоли ЦНС (14-17,0%), третье – Ходжкинские и Неходжкинские лимфомы (11-14,0%) а четвертое - солидные опухоли, из них - нефробластома (6-7,0%), нейробластома (4-6,0%), остеогенные саркомы (5-6,0%), опухоли мягких тканей (4-6,0%) и др. [2]. В целом солидные опухоли составляют до 40,0% всех злокачественных новообразований у детей, но необходимо учитывать более редкую встречаемость отдельных нозологических форм в детской онкологической практике.

Своеобразная структура установилась и среди различных форм лейкозов у детей: на долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится 76-82,0% случаев от общего числа лейкозов, остальное — острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) – 17-21,0% и хроническим миелолейкозом (ХМЛ) – 3-7,0%. [3]

В среднем по Республике Казахстан ежегодно диагностируется около 600 детей с ЗНО. В 2016 году количество детей с впервые диагностированными ЗНО составило 558, из них с солидными опухолями – 334 детей, с лейкозами - 224 ребенка. Общая заболеваемость детей с ЗНО в РК в 2016 году составила 10,4 на 100 тыс. детского населения, что намного ниже чем в Европейских странах и, возможно связана с недостаточной их диагностикой. В возрастной структуре преобладают дети до 3 лет (48%) от общего количества заболевших детей с ЗНО, среди них 30% составляют дети до 1 года. В нозологической структуре среди ЗНО на первом месте (34%) – острые лейкозы, на втором месте по частоте встречаемости опухоли ЦНС – 12% и на 3-м месте лимфомы и нейробластомы по 10%. Таким образом структура ЗНО у детей в нашей стране не отличается от мировых данных [4,5].

Имеются особенности ЗНО в распределении больных по половому признаку в различных возрастных группах. Так, мальчики заметно доминируют в возрасте 2-4 лет, т.е. именно они формируют так называемый младенческий пик возрастной заболеваемости с ЗНО, причем соотношение заболевших мальчиков и девочек 1,6-1,2:1,0, хотя различия в общей заболеваемости не очень показательны. Начиная с возраста 11-12 лет, за-



болеваемость у мальчиков и девочек имеет примерно равный уровень. Наиболее высокая заболеваемость ОЛ приходится на дошкольный возраст.

Обращает на себя внимание неразрешенность до настоящего времени вопроса о причинах существования младенческого пика, характеризующего возрастную заболеваемость ОЛЛ в индустриальных странах. Так, И.М.Воронцов [6] сделал предположение о связи различий риска возникновения лейкоза у детей разных возрастов с акселерацией. Им была выявлена прямая корреляционная зависимость между заболеваемостью и рядами динамики роста и массы тела, а также совпадение пиков заболеваемости с периодами преимущественного вытягивания детей и относительного отставания их в массе тела.

Близкую позицию по этому вопросу высказывала Н.С. Кисляк [7]. По ее мнению, высокая частота возникновения ОЛЛ у детей 3-4 лет является следствием физиологической пролиферации лимфоидной ткани в процессе становления иммунитета, проходящего в дошкольном периоде. В качестве одного из возможных провоцирующих лейкогенез факторов предполагается соматотропный гормон, способствующий не только росту, но и пролиферации лимфоидных клеток, повышенный уровень которого был выявлен у детей с Т-клеточным ОЛЛ (Т-ОЛЛ).

По данным Р. Jones и Р. Campbell [8,9,10] около 90% злокачественных опухолей у детей имеют мезенхимальный гистогенез, причем это относится как к опухолям из эмбриональных, так и к опухолям, развивающимся из зрелых тканей.

Таким образом, выявляется, что в первые годы жизни в организме ребенка имеются какие-то условия, способствующие онкогенезу, причем, в первые 5 лет у детей преобладают тератомы и опухоли. Опухоли костной ткани и злокачественные аденомы встречаются чаще во втором и третьем 4-летию; рак органов, соприкасающихся с внешней средой, встречается исключительно у детей 11 —12 лет.

По данным Р. Jones, Р. Campbell [8,9,10] первые 4 года жизни опухоли у детей распределяются следующим образом: 25% падает на опухоли ЦНС, 13% —нейробластомы, 37% — лейкозы, 11% —эмбриональную нефробластому, 5% — саркомы мягких тканей и 5% — лимфомы (лимфогранулематоз), 4% —опухоли других локализаций.

В последующие 4 года жизни также преобладают опухоли ЦНС и лейкозы (27% и 36% соответственно), уменьшается частота нейро- и нефробластом (3% и 4% соответственно).

В третье 4-летие возрастает количество лимфом и остеосарком (18% и 10%), количество опухолей ЦНС остается высоким (27%), но резко снижается количество нейробластом, опухоль Вильмса (эмбриональная нефробластома) не встречается. По данным этих же авторов, в возрасте от 0 до 4 лет наиболее часто по сравнению с другими возрастными группами встречаются нейробластомы (84%) и эмбриональные нефробластомы (80%). И, наконец, на этот возраст падает 45,9% всех злокачественных опухолей у детей.[11]

Установлено, что только спустя 6 и более лет после взрыва в Хиросиме имело место резкое увеличение заболеваемости хроническим миелолейкозом и острым лимфобластным лейкозом. Лица, получившие облучение в детстве, заболели в возрасте от 16 лет до 31 года.

В настоящее время убедительно доказана возможность трансплацентарного воздействия некоторых гормонов, принимаемых с лечебной целью во время беременности. Так, А. Herbst и соавт. сообщили, что прием больших доз стилибэстрола беременными женщинами являлся причиной развития светлоклеточной аденокарциномы влагалища у дочерей этих женщин в возрасте от 14 до 22 лет. У некоторых из них наблюдались кровотечения, по поводу которых было произведено биопсийное исследование и обнаружены прекарциноматозные изменения в виде микроаденоматоза слизистой оболочки.[12] Имеются данные, свидетельствующие о трансплацентарном онкогенном действии наркотиков, в частности дифенилгидантоина. Назначение его во время беременности женщинам, страдающим эпилепсией, приводит к развитию лимфом (лимфогранулематоза) у их детей. Возможность трансплацентарного влияния вирусов, в частности вируса краснухи, на внутриутробный онкогенез пока не установлена [Злокачественные опухоли у детей первого года жизни не являются редкой патологией. В структуре заболеваемости преобладают лейкозы и опухоли ЦНС.

Диагностика ЗНО у грудных детей трудна, так как число визуально обнаруживаемых опухолей невелико, и они могут протекать под «масками» других заболеваний. ЗНО у грудных детей сопровождаются «общим опухолевым симптомокомплексом», и нередко они сочетаются с признаками дисморфизма и врожденными пороками развития.

Задача педиатра заключается в целенаправленном поиске опухоли у ребенка с неясной интоксикацией. Ранняя диагностика и правильная верификация опухоли — залог успешного лечения.

Можно высказать предположение, что в возникновении опухолевого роста в первые годы жизни играют роль какие-то влияния, которые ребенок получил от матери во время внутриутробного развития трансплацентарно. Свидетельство этому преобладающая частота опухолей в первые 4 года жизни, преимущественное развитие в первые годы жизни опухолей в органах и тканях внутренней среды организма и, наконец, возникновение этих опухолей из эмбриональных тканей.



Необходимо также иметь в виду, что канцерогены воздействуют на плод, имеющий незрелую иммунную систему, которая не способна осуществлять распознавание и уничтожение чужеродных мутантных клонов. Это создает условия для персистенции мутантных клонов с развитием из них в первые годы жизни злокачественных опухолей.

В итоге, данные по онкогематологическим проблемам многообразны и обширны. До настоящего времени и в нашей стране, и за рубежом они носят больше поисковый характер, нет единого мнения о воздействии факторов внешней среды на заболеваемость ЗНО среди взрослых и детей. Методов реализации полученной онкологической информации в детской онкологии разработано мало и есть необходимость их дальнейшего исследования.

#### Список литературы:

1. Курмашев В.И. Возможности и пути ранней диагностики гемобластозов у детей // Лечащий врач. 1998. -№2. -С. 38-40.
2. Kaatsch, P., Spix C. German Childhood Cancer Registry — annual report 2006/07 (1980-2006). Institute of medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany, 2008. www.kinderkrebsregister.de
3. Эпидемиология злокачественных опухолей детского населения республики Казахстан (обзор литературы). Жумашев У.К., Н. А. Токтасын, Н. К. Тунгышбаева, А. М. Жакашева, М. М. Киикбаева. Вестник Казнму, №3 (2)- 2013. С.95-97.
4. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж., Махатаева А.Ж. Показатели онко службы РК за 2007 год (стат. материалы) // Алматы. 2008. 66 с.
5. Р.З.Боранбаева, Г.К.Абдилова, Л.Н. Манжуова, Алгоритмы ранней диагностики гематологических и онкологических заболеваний у детей (методические рекомендации), Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы 2017г, 13с.
6. Воронцов Л.И. Заболеваемость детей лейкозами и акселерация физического развития // Патогенез, лечения и эпидемиология лейкозов. Рига. 1971. -С. 347-349.
7. Кисляк Н.С., Махонова Л.А., Ивановская Т.Е. Клиническое течение и лечение острого лейкоза.- М., 1972 200с.
8. Tumours of infancy and childhood, ed. by P. G. Jones a. P. E. Campbell, Oxford a. o., 1976.
9. Stiller C.A., Marcos-Gragera R., Ardanas E. Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. Eur J Cancer 2006; 42(13): 1952-60.
10. Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A. The cancer genome // Nature. 2009. V. 458 (723тип9). P. 719. 12.
11. Рогачева Е.Р. Медико-статистическая характеристика гемобластозов у подростков Москвы: Автореф. дис. канд. мед.наук. М., 2002. 30с.
12. Zwirowich C.V., Vedal S., Miller R.R., Miller N.L. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation // Radiology.-1991.-Vol. 179.-P.469-476.
13. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж., Махатаева А.Ж., Игисинов С.И. Состояние онкологической помощи населению РК в 2004 году. (статистические материалы). Алматы. 2005. 66с.
14. Р.З.Боранбаева, Г.К.Абдилова, Л.Н. Манжуова, Алгоритмы диспансерного наблюдения детей со злокачественными новообразованиями (методические рекомендации), Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы 2017г, 7с.
15. Ранняя диагностика опухолей костей в детском возрасте как междисциплинарная проблема // Практическая медицина №7, 2015г. Обзор литературы.
16. Ранняя диагностика опухолей как общая педиатрическая проблема.// Д.Б. Хаванова, к.м.н. А. Уразбагамбетов, д.м.н., профессор В.М. Делягин, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России, Москва. Медицинский совет, №1 2015, С. 54-59.
17. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж., Жумашев У.К. Проблемы в детской онкологии// Сб. научных трудов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы онкологии». Алматы, 2003. — С. 50-52.
18. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения различных стран мира (мировой стандарт). GLOBOCAN. Lyon. 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. JARC CancerBase №5 Lyon. -P.121.
19. Заридзе Д.Г., Ли Н.А., Мень Т.Х. Заболеваемость злокачественными опухолями детей в четырех областях Казахстана, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону // Мед.радиол. 1993. №11. -С. 24-28;
20. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж., Махатаева А.Ж., Игисинов С.И. Состояние онкологической помощи населению РК в 2004 году. (статистические материалы). Алматы. 2005г. 66с.



## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

<sup>2</sup>Имангалиева А.С., <sup>1</sup>Байзакова Б.А., <sup>1</sup>Боранбаева Р.З.,

<sup>1</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г.Алматы

<sup>2</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,  
г.Алматы

Лейкозы представляют группу злокачественных опухолей, которые возникают из кроветворных клеток. На их долю приходится 1/3 всей онкозаболеваемости у детей. Современное развитие науки, протоколов лечения позволяет более оптимистично подходить к лечению данной патологии [1]. Однако своевременность диагностики остается ключевым фактором успешного исхода. Данная работа акцентирует внимание на своевременную диагностику острых лейкозов (ОЛ) на догоспитальном этапе, которая дает шансы на успешное излечение при диагностировании рака у ребенка на первой стадии. Повысить онконастороженность врачей ПМСП, обратить их взор на «маски» ОЛ, проводить беседы с родителями о первых симптомах, предотвращать самолечение по рекомендациям, найденным в интернет ресурсах и онлайн консультациях.

Диагностировать наличие злокачественной опухоли у ребенка на ранней стадии очень трудно. Это связано с тем, что ребенок не может четко сформулировать свои жалобы. Играет свою роль и своеобразное течение, и неоднозначные проявления опухолевого процесса на ранних стадиях, особенно не специфичность первичных симптомов, которые часто скрываются под «масками» других заболеваний. Все это затрудняет процесс выявления и дифференциальной диагностики рака у детей от других часто встречающихся детских заболеваний. Именно из-за этого, в большинстве случаев, онкологический диагноз ставится, когда опухоль уже начинает вызывать различные нарушения в работе систем организма. Поэтому онкологическая настороженность и знание вероятных симптомов позволит практическому врачу раньше диагностировать данную патологию и, следовательно, существенно улучшить прогноз для больного.

Несмотря на то, что на протяжении многих лет активно изучаются причины возникновения ОЛ, до настоящего времени этиология данного заболевания точно не установлена. Существует несколько «этиологических» теорий. Экспериментальные модели лейкемогенеза предполагают, что для развития лейкоза необходимо как минимум два независимых последовательно действующих мутагенных фактора [1,2]. Работами многих исследователей показано, что генетические факторы играют значительную пред- располагающую роль в возникновении ОЛ, включая и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Этот факт основывается на вероятной ассоциации различных конституциональных изменений в хромосомном аппарате больных ОЛЛ, случаях семейного лейкоза, возможности заболевания лейкозами близнецов и обнаружении хромосомных aberrаций (транслокации, делеции, инверсии) в лейкозных клетках при этом заболевании. Работами многих исследователей доказано, что риск возникновения ОЛ выше при заболеваниях, которым свойственны спонтанные разрывы хромосом: болезни Дауна, анемии Фанкони, синдроме Блума, синдроме Луи Бар [3,4].

По данным авторов Нагорной Н. В., Вильчевской Е. В., Дудчак А.П., острый период лейкоза у большинства детей имеет бурное начало и характеризуется полиморфизмом клинических симптомов [4,5]. Стадия предлейкоза не имеет характерных клинических симптомов, а анализ симптомов начального периода проводится ретроспективно, в связи с чем, диагноз не бывает поставлен вовремя. Несмотря на прогресс лабораторной диагностики, выявить лейкоз у детей на ранних этапах сложно, т.к. для появления характерных изменений в гемограмме опухоль должна достичь критической массы, а манифестация ОЛ связана с бластной инфильтрацией различных органов с нарушением их функции. Клиническая симптоматика в данном случае опережает лабораторные изменения, и ребенок может не госпитализироваться своевременно в специализированный онкогематологический стационар.

При большинстве опухолей стадирование - это определение распространенности процесса. В большинстве случаев стадия основывается на размерах опухоли и ее распространению по организму. Однако острые лейкозы стадируются не так, как большинство случаев рака. При лейкозах уже исходно поражается костный мозг и периферическая кровь. Основной проблемой является выявление проникновения лейкозных клеток в печень, селезенку, лимфатические узлы, яички, яичники или ЦНС.

Наиболее ранними являются симптомы общей интоксикации, лихорадка, анорексия без значительной потери массы [5,6,7]. На фоне общего недомогания у ребенка может возникнуть боль в костях и/или суставах. Она может быть выраженной, возникать остро, усиливаться по ночам и доминировать в клинической картине. Костно-суставной синдром обусловлен лейкемической инфильтрацией надкостницы и суставной капсулы за счет опухолевого увеличения объема костного мозга, развившимся остеопорозом или асептическим не-





крозом. Ранним симптомом острого лейкоза является нарастающая бледность кожных покровов и видимых слизистых. Геморрагический синдром разной степени выраженности, обусловленный тромбоцитопенией, отмечается почти у половины заболевших.

Один из ведущих симптомов ОЛ у детей — безболезненное увеличение периферических лимфатических узлов, наиболее часто — подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых. Практически у всех детей наблюдается увеличение не только лимфатических узлов, но и печени и селезенки. [8,9]. К редким проявлениям ОЛ у детей относятся изменения на коже и в подкожной клетчатке в виде синюшных, плотных, безболезненных инфильтративных элементов (лейкемидов). Возможны некротические поражения кожи и слизистой оболочки ротовой полости (гингивит, стоматит). У некоторых детей уже в дебюте заболевания имеются экстрамедуллярные очаги поражения. Специфическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) — нейролейкемия, которая может протекать в форме менингита, менингоэнцефалита, энцефалита. Другой возможной локализацией экстрамедуллярного поражения являются яички. Клинически при этом пальпируются безболезненные, плотные, одно- или двухсторонние инфильтраты. При подозрении на специфическое поражение яичек обязательно проведение биопсии. Реже очаги лейкоэмической инфильтрации выявляются в слюнных железах (синдром Микулича), при этом отмечается припухлость околоушной железы, как правило, с обеих сторон. Реже могут поражаться почки, легкие, сердце [9,10].

**Цель** данного исследования показать, что заболевание может дебютировать с поражения практически любой системы организма, что на первичном этапе диагностики лейкоза могут быть различные клинические и лабораторные «маски», затрудняющие дифференциальную диагностику и приводящие к поздней выявляемости заболевания. Данная работа может быть особенно актуальна для педиатров, врачей общей практики, детских онкологов, детских гематологов.

#### **Материалы и методы**

Проведен ретроспективный анализ 114 историй детей с острым лейкозом, находившихся на лечении в Научном центре педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) МЗ РК за период с января по декабрь 2017г. Все пациенты поступили в клинику НЦПДХ по направлению региональных детских онкологов/гематологов. По самообращаемости пациентов не было. Диагноз ОЛ ни одному ребенку не был установлен случайно на профосмотре.

Диагноз лейкоза устанавливался по общепринятым критериям на основании гемограммы, миелограммы, иммунофенотипирования, цитогенетического исследования и инструментальных исследований (УЗД, рентгенография, КТ, МРТ и др.).

Из 114 детей с ОЛ 87 (78%) были с диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и 27 (22%) с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Мальчиков было 84 (74%), девочек – 30 (26%), соотношение 3:1 соответственно. Преобладание мальчиков в половой структуре заболеваемости соответствует общим закономерностям эпидемиологии острых лейкозов.

По возрасту: детей до года было 14 (12%), от 1 года до 3 лет – 25 (22%), с 3 до 10 лет – 51 (45%), с 10 до 15 лет – 19 (17%) и старше 15 лет – 5 (4%), т.е., чаще заболевали дети в возрастной категории от 3 до 10 лет, что соответствует мировым описаниям.

У всех пациентов изучались первичные симптомы лейкоза, проявлявшиеся на догоспитальном этапе, начиная с уровня ПМСП и до поступления в НЦПДХ.

Больные дети были разделены на 2 группы: 1 группа - это дети, диагноз ОЛ у которых был установлен в течение 3 недель с момента появления первых симптомов и 2 группа дети, у которых догоспитальный период составил более 3-х недель. В первой группе наблюдалось с ОЛ 55 (48%) детей, во второй группе – 59 (52%), из них свыше 12 недель диагноз устанавливался у 4 (7%) пациентов.

При распределении: по регионам из г. Алматы было госпитализировано с диагнозом ОЛ - 11 (10%) детей, из г. Астана – 1 (1%) ребенок, Алматинской области – 26 (23%) детей, Актюбинской – 8 (7%), Жамбылской – 12 (10%), Западноказахстанской – 4 (3%), Карагандинской – 1 (1%), Кызылординской – 10 (9%), Мангыстауской – 7 (6%) и Южноказахстанской области – 34 (30%) ребенка.

Статистическая обработка и создание базы данных по пациентам осуществлялось в программе Excel.

#### **Результаты исследования и обсуждение**

Структура нозологий в 1-й группе, где додиагностический период составил до 3 недель, представлена ОЛЛ в 42 (76%) случаях, с ОМЛ в 13 (24%) случаях. Во 2-й группе, где диагноз был установлен после 3 недель с момента появления первых симптомов заболевания, было детей с ОЛЛ - 45 (76,3%) и с ОМЛ – 14 (23,7%) детей.

При распределении по возрастным категориям в 1 группе детей в возрасте до 3 лет было 23 (41,8%), от 3 до 15 лет – 30 (54,5%) и старше 15 лет – 2 (3,6%) детей. В группе детей, где диагноз ОЛ был установлен в более поздние сроки, детей до 3 лет было 16 (27,1%), от 3 до 15 лет – 40 (67,8%) и старше 15 лет – 3 (5,1%)



детей. Таким образом, во 2 группе детей старше 3 лет было 73%, тогда как в 1-й группе их было 58%, а напротив детей до 3 лет в 1-й группе было больше, чем во 2-й (41,8% и 27,1% соответственно). Такую тенденцию можно объяснить тем, что дети младшего возраста чаще находятся под присмотром матерей и медицинских работников, тогда как подростки не всегда любят делиться со взрослыми с имеющимися у них подозрительными симптомами начинающегося заболевания или просто не акцентируют на этом свое внимание.

Основные клинические проявления в дебюте ОЛ были представлены следующими «масками»: ревматологические (боли в суставах, утренняя скованность), лимфадениты (увеличение групп периферических лимфоузлов или локальное значительное увеличение лимфоузлов), ангина (фолликулярная, лакунарная, некротическая), ОРВИ (с интоксикацией, с температурной реакцией или без), интоксикация (слабость, вялость, температура, снижение аппетита и др.).

**Таблица 1.** Основные инициальные клинические проявления у больных в дебюте ОЛ (abs - 114)

Клинические проявления	I группа, N=55		II группа, N=59	
	абс	%	абс	%
Ревматологические	3	5	10	17
Лимфадениты	14	25,5	17	29
Ангина	1	1,8	4	6,8
ОРВИ	20	36,4	18	30,5
Интоксикация	36	65,4	39	66
Не было	1	2	1	1,5
Изолированные	38	69	21	35,6
Комбинированные	16	29,1	37	63

По результатам анализа первичных клинических проявлений с которых началось дебютирование ОЛ в обеих группах исследуемых у большинства детей были проявления выраженной интоксикации в 1-ой группе – 36 (65,4%), во 2-ой – 39 (66%), ОРВИ – 20 (36,4%) и 18 (30,5%) соответственно. Значимой разницы между группами по этим проявлениям не наблюдалось. Необходимо отметить, что во 2-ой группе у пациентов заболевание начиналось в 2 раза чаще с ревматологических симптомов (1 группа – 3 (5%), 2-я – 10 (17%)) и почти в 4 раза чаще встречалась в дебюте ОЛ тяжелая ангина – 4 (6,8%), тогда как в 1-й группе ангина была только в 1 (1,8%) случае.

У некоторых больных клинические проявления в дебюте встречались в сочетании (комбинация 2-х или 3-х признаков), что говорит о полиморфизме клиники ОЛ. Так, в 1-й группе изолированные клинические симптомы были в 38 (69%) случаях, а комбинированные в 16 (29,1%) случаях, а во 2-й группе изолированные у 21 (35,6%) ребенка, комбинированные у 37 (63%) детей.

Все выявленные клинические проявления у детей на догоспитальном этапе могут быть присущи многим другим соматическим заболеваниям, или же протекать как самостоятельное заболевание (ангина, артриты, ОРВИ), что может усложнять первичную диагностику ОЛ на уровне ПМСП. Наличие нескольких неспецифических симптомов в манифесте лейкозов у детей может привести к ошибочному диагностическому поиску и поздней госпитализации в профильный центр.

По результатам сравнительной характеристики инициальной гемограммы больных с ОЛ, показатели красной и белой крови были практически одинаковыми в обеих группах, количество детей с уровнем тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{лв}$  1-й группе было больше, чем во 2-й (11 – 20% и 4 – 7% соответственно), а также в 1-й группе у 42 (76,4%) детей в гемограмме был бластоз, тогда как во 2-й группе количество детей с бластозом было меньше (34 – 57,6%). (Табл.2). Этим фактом можно объяснить более короткий додиагностический период в 1-й группе больных, т.к. наличие бластов в периферическом анализе крови сразу наводит врачей на диагноз лейкоза у ребенка.



**Таблица 2.** Сравнительная характеристика инициальной гемограммы у больных с ОЛ

	I группа, N=55		II группа, N=59	
	абс	%	абс	%
Анемия				
Легкая (110-90)	13	33	19	35
Средняя (90-70)	23	43	18	33
Тяжелая (70 и ниже)	18	24	17	32
Лейкоциты				
до 50 x 10 <sup>9</sup> /л	19	34	23	39
> 50 x 10 <sup>9</sup> /л	29	53	30	51
лейкопения	7	13	6	10
Лимфоциты > 70 %	10	29	9	26
Тромбоциты				
до 50 x 10 <sup>9</sup> /л	28	51	27	46
50-100 x 10 <sup>9</sup> /л	16	29	28	47
> 100 x 10 <sup>9</sup> /л	11	20	4	7
СОЭ > 50 мм/час	22	40	26	44
Бласты	42	76,4	34	57,6

При сравнении геморрагических проявлений в обеих группах значительной разницы не наблюдалось, несколько чаще был изолированный кожно-геморрагический синдром во 2-й группе, у 13 (22%) детей, а в 1-й группе у 7 (12,8%). Кожно-геморрагический синдром в сочетании с наружными кровотечениями в 1-й группе наблюдался у 19 (34,5%) детей, во 2-й группе у 12 (20,3%) детей (табл.3).

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика геморрагических проявлений у больных с ОЛ

Геморрагические проявления	I группа		II группа	
	абс	%	абс	%
Кожные	7	12,8	13	22
Носовое кровотечение	9	16,4	14	23,7
Десневое кровотечение	2	3,6	5	8,5
Кожный + наружное кровотечение	19	34,5	12	20,3
Не было	18	32,7	15	25,5

В целом наружных кровотечений в сочетании с кожным синдромом и отдельно в виде носового и десневого кровотечения в 1-й группе было у 30 (54,5%) детей и во 2-й группе у 31 (52,5%) ребенка, что еще раз подтверждает что ОЛ у большинства детей имеет бурное начало и характеризуется полиморфизмом клинических симптомов. В связи с чем, трудно уловить стадию предлейкоза, когда характерные клинические симптомы не столь выражены и зачастую диагноз устанавливается при развитии основных проявлений с параллельным изменением в показателях крови. Этим можно объяснить отсутствие значительных различий в клинике и гемограмме у пациентов с различным додиагностическим периодом. Наоборот поздняя диагностика заболевания во 2-й группе связана с более затяжным течением клинических симптомов, появлением бластных клеток в периферической крови у них в более поздние сроки, что привело удлинению диагностического поиска и возможно лечению пациентов этой группы по другим диагнозам. В 1-й группе у 42 (76,4%) детей в инициальной гемограмме уже были бластные клетки, а во 2-й группе только у 34 (57,6%) детей (табл.2).

Гиперпластический синдром (увеличение лимфоузлов, печени, селезенки, гиперплазия десен) наблюдался в 1-й группе у 33 (60%) пациентов, а во 2-й группе у 35 (59,3%) детей.

Экстремедуллярные поражения отмечались в виде нейрорлейкемии в обеих исследуемых группах, в 1-й группе были выявлены у 7 (7%) пациентов и во 2-й группе у 1 (7%) ребенка.

Забор костного мозга с исследованием миелограммы в регионе у детей 1-й группы проводился только в 19 (36%) случаях, а во 2-й группе в 24 (41%) случаях.

Во 2-й группе с поздней диагностикой (более 3 недель) из 59 детей 4 (6,8%) детям диагноз ОЛ был установлен в крайне поздние сроки (более 12 недель) от момента появления первых клинических симптомов. Исследование показало, что в этой группе пациентов имело место позднее обращение родителей к врачам, самолечение на дому в течение 4-5 недель с кратковременным улучшением и ухудшением состояния ребенка



в последующем. Только после усугубления таких симптомов как слабость, снижение аппетита, утомляемость, появление наружного геморрагического синдрома родители обратились участковому врачу. Также необходимо отметить, что у 2-х из 4 пациентов лейкоз протекал под «маской» артрита.

### **Заключение**

Развитие детской онкогематологической службы в РК, внедрение новых программ диагностики и терапии лейкозов, подготовка региональных специалистов онкологов/гематологов, организация образовательных программ по онконастороженности и современных методах диагностики лейкозов позволили за последние годы улучшить раннюю диагностику ОЛ у детей. По результатам наших исследований ранняя диагностика ОЛ улучшилась на 19% по сравнению с прошлыми годами (2014г. – 29%) и составила 48%.

В возрастной структуре поздняя диагностика ОЛ более характерна была для детей от 3 до 15 лет (73%), несмотря на то что, эта категория детей является организованной, посещает детские сады и школу и подвергается регулярному профосмотру.

Инициальные клинико-гематологические проявления ОЛ у детей с ранней и поздней диагностикой заболевания значимо не различались, течение лейкоза в обеих группах было острым и у большинства детей имело бурное начало, с клиническим полиморфизмом симптомов. У детей с длительным додиагностическим периодом течение ОЛ было более затяжным, с поздним появлением бластных клеток в периферической крови, что затрудняло своевременную диагностику.

Для улучшения диагностики ОЛ у детей важным является учитывать, что заболевание может протекать под «маской» любых клинических проявлений, наиболее затрудняли диагностику лейкоза ревматологические симптомы, при наличии которых сразу назначались нестероидные противовоспалительные средства или кортикостероиды, которые смазывали основную клиническую симптоматику.

Также отсутствие бластных клеток в периферическом анализе крови не дает исключить полностью диагноз ОЛ и более важным является для врачей ПМСП оценка таких клинических проявлений как: длительная интоксикация в виде затянувшейся гипертермии, потери аппетита, выраженной слабости, утомляемости ребенка, наличия кожных геморрагических проявлений и неуточненного лимфаденита. В гемограмме необходимо обратить внимание на выраженный лимфоцитоз, особенно у детей старшего возраста и начинающуюся тромбоцитопению.

Для диагностики ОЛ основным методом верификации диагноза является исследование миелограммы, которая по результатам наших исследований проводилась в регионах всего в 40%.

### **Список литературы:**

1. Детская онкология. Национальное руководство / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевич, С.А. Маяковой. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2012.
2. Острый лейкоз у детей. Нагорная Н. В., Вильчевская Е. В., Дудчак А.П. . — М.: Издательская группа РОНЦ, 2013.
3. Меткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина, 2009; 384 с.
4. PuiC.-H. Acutelymphoblasticleukemia. In: Childhood leukemias. C.H. Pui (ed.), 2 nd ed. CambridgeUniversityPress, 2006.
5. Казначеев К.С. Сложные вопросы ранней диагностики острого лейкоза у детей. *Вестник НГУ. Серия: Биология и клиническая медицина* 2011; 9(2): 211-214.
6. Полиморфизм клинико-гематологических проявлений острого лимфобластного лейкоза у детей. А.Д. Юдицкий, А.М. Ожегов. . *Практическая медицина*. '7 (92) ноябрь 2015 г., 22с.
7. Казначеев К.С. Сложные вопросы ранней диагностики остро- го лейкоза у детей // *Вестник НГУ. Серия: Биология и клиническая медицина*. — 2011. — Т. 9, No2. — С. 211-214.
8. Эпидемиология злокачественных опухолей детского населения республики Казахстан (обзор литературы). Жумашев У.К.,Н. А. Токтасын, Н. К. Тунгышбаева,А. М. Жакашева, М. М. Киикбаева. *Вестник Казнму, №3 (2)- 2013г.с.95-97.*
9. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж.,Махатаева А.Ж. Показатели онко службы РК за 2007 год (стат. материалы) // Алматы. 2008. 66 с.
10. Р.З. Боранбаева, Г.К.Абдилова, Л.Н. Манжуова, Алгоритмы ранней диагностики гематологических и онкологических заболеваний у детей (методические рекомендации), Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы 2017г, 13с.



## ВЛИЯНИЕ НАСЫЩЕНИЯ КИСЛОРОДА В КРОВИ НА СТЕПЕНЬ НЕЗАРАЩЕНИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Карапетян Т.Ш., Нургалиева Ж.Ж., Алтынбаева Г.Б.

КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Открытый артериальный проток – достаточно часто встречаемая патология среди новорожденных. В настоящее время встречается чаще, в связи с увеличением выживаемости недоношенных. Задержка закрытия протока находится в обратной связи с гестационным возрастом при рождении, с охватом, варьирующим от 20% среди недоношенных со сроками более 32 недель до 60 % среди детей, родившихся ранее 28 недели гестации [1,2]. Так же известны случаи, когда ОАП наблюдается и у доношенных новорожденных, что может быть следствием влияния экзогенных и эндогенных факторов на плод во время внутриутробного развития (семейный анамнез и генетическая предрасположенность, краснуха, медикаментозные препараты или алкоголь во время беременности, сахарный диабет матери и т.д.).

Следует отличать патофизиологию существования открытого артериального протока у недоношенных детей, чьи механизмы закрытия протока остаются незрелыми, и его патофизиологию у детей, рожденных в срок, у которых открытый артериальный проток действительно является врожденным пороком сердца и возможно связан с аномалией эластической ткани внутри стенки протока [3,4].

Как известно, в норме у доношенных детей постнатальная констрикция сопровождается облитерацией просвета, прекращением кровотока по *vasa vasorum* и утолщением мышечного слоя стенки протока в 3 раза, после чего процесс доставки кислорода и нутриентов становится невозможным [1 с.122;5].

Кроме того, наиболее важным физиологическим фактором, ответственным за закрытие протока, считается суживающий эффект напряжения кислорода в артериальной крови. Такая суживающая реакция усиливается по мере созревания плода и возникает при более низком напряжении кислорода по мере приближения конца беременности. Однако, на практике имеются случаи, когда при увеличении парциального давления кислорода в крови ребенка, страдающего ОАП, Боталлов проток начинает уменьшаться в диаметре. В основном это можно проследить при проведении гипероксического теста, который применяется для дифференциальной диагностики кардиогенного цианоза и цианоза при других, чаще легочных, заболеваниях.

Не исключено суживающее влияние на артериальный проток катехоламинов, брадикинина и ингибиторов простагландинсинтетазы. Так же, считают, что тромбосан, обнаруживаемый в легких после первого вдоха, может выступать в роли сосудосуживающего агента для протока, поступая в него через *vasa vasorum*. Было показано, что при инфузии простагландина типа E расширяется суженный артериальный проток у новорожденного, в то время как ингибиторы простагландинсинтетазы могут закрыть устойчиво функционирующий проток в первые несколько дней или недель жизни ребенка. В заращении протока не совсем ясна роль автономной нервной системы. Известно, что проток человека, а также некоторых видов животных снабжен как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Их химические медиаторы сужают проток, их действие усиливается кислородом [6].

Таким образом, данная научная работа направлена на анализ клинических данных с целью установления взаимосвязи между парциальным давлением кислорода в крови недоношенного новорожденного и диаметром артериального протока.

**Цель.** Изучить влияние кислорода на заращение артериального протока.

**Материалы и методы исследования.** Материалами для исследования послужили 20 историй болезни недоношенных новорожденных, страдающих врожденными пороками сердца (в частности, открытым артериальным протоком), находящихся на лечении в Центре перинатологии и детской кардиохирургии (с августа по октябрь 2017 года). В контрольную группу вошли 6 недоношенных детей, получивших оксигенотерапию и наблюдавшихся в динамике.

Методы исследования включали в себя:

1. Клинические методы (гестационный возраст, физическое развитие на момент рождения, оценка гемодинамики (ЧСС);
2. Лабораторные исследования ( $pO_2$ ; pH – крови);
3. Инструментальные исследования (ЭхоКГ, рентгенография грудной полости) – широкий ОАП; узкий ОАП.

**Результаты исследования.** Как выяснилось, при анализе собранных данных, большинство новорожденных, страдающих ОАП, оказались мальчики, их количество составило 63%, а девочек – 37%.

Средняя масса тела исследуемых детей составила 1651 грамм. По массе тела можно выделить детей с экстремально низкой массой тела, которые составили 15,8%, детей с очень низкой массой тела - 36,8%, детей с низкой массой тела – 31,6% и детей с нормальным весом более 2500 грамм – 15,8%.

Гемодинамика оценивалась по частоте сердечных сокращений. Среднее количество сердечных сокращений составило 147 ударов в минуту, при индивидуальном подходе тахикардия не регистрировалась



Что касается непосредственно открытого артериального протока, то его подразделяют на узкий и широкий. Узкий ОАП визуализировался у 68,4% детей, широкий – у 31,6%.

При ОАП гемодинамический сброс происходит слева-направо с обогащением малого круга кровообращения и дальнейшим развитием легочной гипертензии. Косвенным отражением легочной гипертензии на рентгенограмме грудной клетки мы видим усиление легочного рисунка. Нами выявлено усиление легочного рисунка у 6% исследуемых детей с ОАП, не связанных с ВУП.

У всех детей с ОАП было изучено насыщение крови кислородом –  $pO_2$ . Также важно было установить корреляцию между  $pO_2$  и диаметром ОАП. Коэффициент корреляции ( $r$ ) между этими величинами составил – 0,1455. Так как число отрицательное, следует полагать, что имеется обратная связь между  $pO_2$  и диаметром артериального протока, т.е. чем больше парциальное давление кислорода в крови новорожденного, тем меньше диаметр Боталлового протока.

Кроме того, был рассчитан коэффициент корреляции между сроком гестации и диаметром ОАП, который составил 0,047, так как данное значение положительно, следовательно между этими величинами имеется прямо пропорциональная связь, однако, так как значение меньше 0,5, корреляция считается слабой.

Так как целью исследования явилось выявление влияния концентрации кислорода на заращение ОАП, то проанализировав рН крови новорожденных, было сделано заключение о том, что 26% из них имели асфиксию (5 детей). При установлении связи рН крови, отражающей степень асфиксии, и среднего значения  $pO_2$  отмечено, что эти значения независимы друг от друга.

Из 20 детей была выделена контрольная группа, состоящая из 6 новорожденных, которым была проведена оксигенотерапия. При сравнении данных до и после проведения оксигенотерапии результаты показали, что средний диаметр ОАП, который при рождении составил 0,325 см, уменьшился на 0,12 см и составил 0,205 см, при этом, если до рождения количество детей с узким ОАП составляло 17% (2 новорожденных), а с широким – 83% (4 новорожденных), то после оксигенотерапии количество детей с узким ОАП составило 83%, а с широким – 17%.

Среднее значение  $pO_2$  в крови при рождении составило 23,8% (в норме 40–60%), однако после оксигенотерапии это значение увеличилось до 50,3%, что является нормой.

Среднее значение рН крови при рождении составило 7,26, после оксигенотерапии этот показатель изменился незначительно – 7,38, и то и другое значение рН является нормой для новорожденного.

#### *Выводы.*

1. ВПС (ОАП) чаще регистрируется у новорожденных с низкой массой тела (экстремально низкой – 15,8%, очень низкой массой – 36,8%, низкой массой – 31,6%).

2. У 68,4% новорожденных детей визуализируется широкий диаметр артериального протока с развитием в 6% случаев гемодинамической перегрузки малого круга кровообращения.

3. У новорожденных детей с ВПС (ОАП) состояние асфиксии не было критическим (среднее насыщение крови кислородом составило 39,3%).

4. Выявлена обратно пропорциональная связь между диаметром ОАП и  $pO_2$  ( $r = - 0,15$ ).

5. Гестационный возраст новорожденных существенно не влияет на размеры артериального протока ( $r = 0,05$ ).

6. Раннее применение оксигенотерапии недоношенным новорожденным достоверно влияет на сужение артериального протока ( $p < 0,01$ ).

#### **Список литературы:**

1. Буров А. А. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 120–128.
2. Camm A. J., Lüscher T. F., Serruys P. W. Cardiovascular medicine // Clinical Medicine. – 2006. – P. 521–630.
3. Спивак Е. М. и др. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 1. – С. 51–55.
4. Bokerya E. L., Degtyareva E. A. Patent ductus arteriosus-good and evil in one vessel // Russian Journal of Medicine. – 2017. – Т. 21. – № 2. – P. 163–170.
5. Cohen E. et al. Reduction in cerebral oxygenation due to patent ductus arteriosus is pronounced in small-for-gestational-age neonates // Neonatology. – 2017. – Т. 111. – № 2. – С. 126–132.
6. Хагай Е. И., Абильмажинова Г. Д. Врожденные пороки сердца у детей, осложненные легочной гипертензией. диагностика и лечение. литературный обзор // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 5. – С. 129–144.



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕПАТИТА В СТРУКТУРЕ ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

<sup>1</sup>Кемельбекова М.Т., <sup>1</sup>Нуритдинова М.М., <sup>2</sup>Маршалкина Т.В., <sup>1</sup>Курманбекова С.К.

<sup>1</sup>КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, г.Алматы

<sup>2</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии РК, г.Алматы

В практике врача-педиатра нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда длительная лихорадка неясной этиологии порой является основным или даже единственным признаком заболевания. У таких пациентов гипертермия остается неясной, зачастую, после проведения широкого круга лабораторно-диагностических исследований. Алгоритм ведения пациента с ЛНГ предполагает, как правило, поиск трех ведущих групп заболеваний: инфекционной, неинфекционной и онкологической. Анализ данных литературы свидетельствуют о том, что наиболее частой причиной длительных неясных лихорадок (ЛНГ) являются генерализованные или локализованные инфекционно-воспалительные процессы, которые выявляются при расширенных методах исследования. Причина столь длительной верификации диагноза, нередко, кроется в атипичном течении основного заболевания. Одним из заболеваний, протекающих с ЛНГ, является аутоиммунный гепатит [1].

АИГ - относительно редкое заболевание, в последние годы отмечается заметное повышение частоты этого диагноза, особенно в пре- или пубертатном периоде. Лица женского пола значительно чаще подвержены данной патологии, по сравнению с лицами мужского пола, 4:1 соответственно [2,3].

Клиническая картина и течение АИГ весьма разнообразна. При первом обследовании пациента возможно как полное отсутствие симптоматики, так и острое, даже фульминантное начало. У 25-30 % пациентов-детей начало может напоминать острый вирусный гепатит. Но чаще начало постепенное: нарастает слабость, недомогание, поведенческие расстройства, анорексия, и лишь спустя несколько месяцев появляются желтуха и физикальные данные хронического заболевания печени [4,5].

Согласно данным С.Д.Подымовой лихорадка, причем в большинстве случаев достигавшая фебрильных цифр и, зачастую, сопровождавшаяся артралгиями у всех наблюдаемых взрослых больных АИГ. У некоторых больных повышение температуры от 37,5 до 39 С, сочетавшееся с увеличением СОЭ от 40 до 60 мм/ч преобладало в клинической картине и заболевание печени вначале не диагностировалось [2]. Галопирующее течение болезни с лихорадкой и резко выраженной диспротеинемией вынуждало проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями, протекающими с высокой температурой.

В клинике АИГ наряду с изменениями со стороны печени наблюдаются симптомы системного воспалительного синдрома: лимфаденопатия, миалгии, артралгии, кожные высыпания [6]. Неспецифические клинические признаки при АИГ в 38 % случаев сочетаются с иммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, неспецифический язвенный колит, диффузный тиреотоксический зоб и синовит. В редких случаях АИГ сопутствуют ревматоидный артрит, гемолитические анемии, нефропатии, системная склеродермия, фиброзирующий альвеолит, узловая эритема, синдром Шегрена, CREST-синдром, Overlap-синдром с ПБЦ или ПСХ, полимиозит, лихорадящий панникулит, сахарный диабет 1 типа. У 25 % больных отмечается бессимптомное субклиническое течение и АИГ диагностируется уже на стадии цирроза печени. [7,8]

Изменения лабораторных данных, характерные для АИГ, включают в себя повышение уровня гаммаглобулинов или иммуноглобулина G (IgG) в 1,5 раза по сравнению с допустимым значением, и появление аутоантител (АГМ [SMA], АНА [ANA], ААА [AAA], LKM). Методы визуальной диагностики не играют значительную роль в диагностике АИГ, однако позволяют оценивать активность заболевания и исключать другие патологии. Международной группой по изучению АИГ предложены диагностические критерии и балльная система диагностики этого заболевания, представленная F.Alvares, согласно которой выделяется диагноз «определенного» и «вероятного» АИГ [9]. Гистологические признаки «определенного» и «вероятного» АИГ одинаковы.

По данным С.Д.Подымовой [2], при АИГ частота перехода в цирроз выше, чем у больных с хроническим вирусным гепатитом. Продолжительность жизни больных с невыявленным диагнозом и, соответственно, не получавших необходимого гормонального лечения составляет 5 лет в 50 % случаев. При лечении современными иммуносупрессантами в 80-90% случаях продолжительность жизни в среднем составляет 10-15 лет.

На сегодняшний день диагностика АИГ является сложной и в педиатрической практике, большое значение имеет комбинированное применение различных методов диагностики: определение аутоантител к гладкой мускулатуре (АГМ), антинуклеарных антител (АНА), антиактиновых антител (ААА), печеночно-почечных микросомальных антител (LKM) и гистологическое подтверждение с целью как можно более раннего распознавания заболевания и своевременного начала лечения [10,11,12].

### **Приводим собственное наблюдение**

Девочка К. А., 4 года в октябре 2017 г поступила в отделение сложной соматической патологии Научного центра педиатрии и детской хирургии МЗ РК на 8 неделе заболевания. Жалобы при поступлении на ежедневные, неоднократные (от 2 до 4 раз) подъемы температуры до 38,2°C – 39,5 – 39,8°C в течение дня,



слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита.

Анамнез заболевания: Поводом для госпитализации послужила длительная (более 1,5 месяцев) лихорадка неясного генеза, отсутствие убедительного диагноза после полного обследования на этапах первичного медицинского звена и отсутствия положительной клинической динамики на длительную антибактериальную терапию с применением более 7 курсов антибактериальной терапии практически всех групп, включая антибиотики фторхинолонового ряда. Показаниями для назначения антибактериальной терапии служили: длительная лихорадка, наличие симптомов общей интоксикации и изменения в анализах крови, свойственные бактериальной инфекции – высокий нейтрофильный лейкоцитоз, резкое и стойкое ускорения СОЭ до 60 мм/час. За 10 – 14 дней до появления лихорадки был укус овода и легкие катаральные явления.

Росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний редкие ОРВИ. Живет в частном доме сельской местности, где имеются домашние животные и птицы.

Объективный статус: При поступлении состояние ребенка оценивалось как среднетяжелое, за счет симптомов общей интоксикации. Кожные покровы бледные, свободные от высыпаний. Катаральных явлений не было. Отеков не наблюдалось. В физическом развитии не отставала. Масса тела 17 кг (15-75% центильный коридор), рост 104 см (50-75 % центильный коридор). Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно. Периферические лимфоузлы не увеличены. При физикальном обследовании обратило на себя внимание увеличение размеров печени, которая выступала из-под края реберной дуги на 2,0-3,5 см, край плотный. Селезенка не пальпировалась. В остальном по органам и системам – без отклонений. Физиологические отправления были в норме. Изменения цвета мочи и кала не было.

На фоне применения антипиретических препаратов температура тела снижалась до нормальных цифр, потребность в антипиретиках от 2 до 3-х раз в сутки.

Данные лабораторных обследований: в общем анализе крови на 2 день госпитализации: Эр  $3,97 \cdot 10^{12}$ ; Нв- 95 г/л; Тр-ты -  $445 \cdot 10^9$ ; Л. –  $10,53 \cdot 10^9$ ;

Б. – 0,1%; Эоз. - 0,6%; С – 72,4%; Лф. – 21,7% ; М. – 5,2; СОЭ 40 мм/час. Через 7 дней в ОАК прослеживалось снижение уровня гемоглобина до 91 г/л; повышение лейкоцитов до  $28,09 \cdot 10^9$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и ускорением СОЭ до 42 мм/час. Появились единичные плазматические клетки и моноциты с широкой цитоплазмой. Токсическая зернистость нейтрофилов.

В анализе крови изменения касались таких параметров, как трансаминазы (АлТ, АсТ), ЛДГ, билирубина и неспецифических маркеров воспаления (СРБ), ревмофактора в сторону их повышения. Изначальные показатели АлТ- 276 U/l, АсТ- 171 U/l, ЛДГ- 1816 U/l, общего билирубина - 11.9 мкмоль/л. На 14-й день отмечалось резкое повышение показателей АлТ до 1826 U/L, АсТ - 4326 U/L, общего билирубина до 55,7 μmol/l, прямого билирубина до 45 μmol/l.

Обращали на себя внимание и повышение концентрации С- реактивного протеина до 95.68 mg/l, щелочной фосфатазы до 331 U/l; ревмофактора (RF) до 2,43 U/ml; ферритина – до 3832.4 ng/ml.

В качестве лабораторного маркера аутоиммунного заболевания определен ANA - 0,55 (<1,00-отрицательно) – результат отрицательный.

Данные инструментальных методов исследования:

Рентгенография органов грудной клетки не выявила инфильтративных изменений легочной ткани.

КТ органов грудной клетки показало наличие свободной жидкости в плевральной полости справа до 75 мм, увеличение внутригрудных лимфоузлов до 6 – 7 мм.

УЗИ органов брюшной полости определило гепатомегалию с реактивными изменениями в ней, с признаками асцита по контуру печени.

КТ органов брюшной полости с контрастированием – гепатомегалия, в проекции головки поджелудочной железы определено гиподенное округлое образование размером 1,2\*1,1 см, с плотностью 35H, увеличением паракаваальных и парааортальных лимфоузлов до 7 – 8 – 9 мм протяженностью до 18 и 20 мм, с умеренным скоплением жидкости между петлями в кишечнике и в дугласовом пространстве.

По данным ЭхоКГ не выявлено расширение полостей сердца Клапанный аппарат сердца не изменен. Сократительная способность миокарда в норме. Перикардиального выпота нет

Ребенок был консультирован другими узкими специалистами: онкологом – данных за злокачественное новообразование нет. Кардиологом - Вторичный миокардит. Вегетативная дисфункция. Дважды консультирована инфекционистом - не исключался гепатит зоонозной этиологии.

Лечение предусматривало отказ от антибактериальной терапии до выявления причины заболевания, гепатопротекторы, дезинтоксикационную терапию. Однако с резким повышением уровня трансаминаз была подключена гормональная терапия из расчета 3 мг/кг, на фоне которой и была отмечена положительная клиническая динамика с полной нормализацией температуры, уменьшением размеров печени и нормализацией трансаминаз.

Катамнестическое наблюдение за девочкой спустя 2 недели после выписки из стационара не выявило патологической симптоматики. Нормализация температуры была стойкой.

Сложность данного случая заключается не только в длительном диагностическом поиске, но и в редком сочетании вероятного аутоиммунного гепатита с листериозной инфекцией, подтвержденной больше лабораторно. Листериозные гепатиты являются чаще проявлением септического процесса при данной инфекции. Изолированная форма гепатитов листериозной этиологии, видимо крайне редкая ситуация с серьезными





прогнозами. В американской литературе мы нашли отдельные сообщения, где авторы описывают 3 случая трудной диагностики гепатита листериозной этиологии. В одном случае диагноз был поставлен через год от начала заболевания. В 2-х наблюдался положительный ответ на антибактериальную терапию. В 3-ем случае отсутствовала положительная динамика на антибиотики и посмертно у ребенка выявили миллиарные абсцессы в печени. В связи с этим вероятность гепатита листериозной этиологии мала. За данное предположение говорит и тот факт, что гормональная терапия в отсутствие антибактериального лечения не привела к ухудшению в состоянии пациента.

Наличие аутоиммунного гепатита более вероятно. В пользу данного утверждения свидетельствуют гепатомегалия с повышенной активностью аминотрансфераз в крови, гипергаммаглобулинемия, дисбаланс активности CD4 и CD8 Т-лимфоцитов по данным иммунограмм и положительная клиническая и лабораторная динамика на проводимую глюкокортикостероидную терапию.

#### Список литературы:

1. Jia Ming, Michelle, Agatha Garcia . Childhood autoimmune hepatitis in paediatric unit of a tertiary care hospital. MedJ 2014. 55(12):648-651
2. С.Д.Подымова «Болезни печени. Руководство для врачей» 2005 г. стр.383-415
3. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010. Vol. 51. P. 2193– 2213.
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М-Вести. 2011г. стр112-221.
5. Гундобина О.С. Диагностика и течение аутоиммунного гепатита у детей. Российский педиатрический журнал. 2001. 6. стр. 36-37.
6. Педиатрия по Нельсону (перевод с англ). 2009 г. том 4, стр .362-371
7. Лейшнер Уильрих. Монография «Аутоиммунный гепатит» (перевод с англ). 2011.
8. David C Wolf. Autoimmune hepatitis. el. journal Medscape/Hepatology. 2017
9. F. Alvares .International Autoimmune Hepatitis group report :review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. et. al. J. Hepatology. 1999
10. William P., Edward J, Joseph M. Disseminated listeriosis presenting as acute hepatitis. The American Journal of Medicine. 1982
11. Rodrigo Liberal, Diego Vergani and Giorgina Mieli-Vergani. Update on autoimmune hepatitis. Journal of clinical and translational hepatology. 2015.(3):42-52
12. Carolina Jimenez-Rivera, Simon C. Ling, Najma Ahmed. Incidence and characteristics of autoimmune . Pediatrics 2015(136)5:1237-1248

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ДЕТЕЙ: ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ.

**Курбанова М.Р., Тасполатов Д.А., Аукенов А.С., Боранбаева Р.З, Сарсенбаева Г.И.**  
Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г. Алматы

**Актуальность.** Врожденная пороки сердца (ВПС) по определению является структурной или функциональной болезнью сердца, присутствующей при рождении, даже если она обнаружена позже [1]. ВПС являются наиболее распространенной проблемой, затрагивающей почти 25% всех детей с врожденными пороками развития [6,7].

В Республике Казахстан в структуре младенческой смертности по официальной статистике ежегодно в стране рождается от 2 500 до 3 500 детей с врожденными и наследственными заболеваниями, что составляет от 20,0 до 24,3 на 1000 новорожденных. Среди них 80% детей нуждаются в их хирургической коррекции [1,2].

Ранняя диагностика и своевременное лечение ВПС имеют большое значение для прогноза и могут привести к значительному снижению заболеваемости и смертности от врожденных пороков. *Несмотря на значительные улучшения в области медицины, ВПС по-прежнему являются одной из ведущих причин смерти и могут присутствовать в разных возрастных группах от рождения до подросткового возраста [8].*

За последние 5 лет в республике отмечается бурное развитие детской кардиохирургической службы, в связи с этим изучение вопросов заболеваемости и смертности от ВПС остается актуальным.



**Цель исследования:** изучить частоту, структуру и факторы риска формирования ВПС у пациентов получивших лечение в отделение детской кардиохирургии и интервенционной кардиологии Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ).

**Материалы и методы:** ретроспективно проанализированы истории болезней 250 детей с ВПС за последние 3 года. Все пациенты находились на лечении в НЦПДХ.

Диагноз ВПС и сопутствующая патология подтверждались на основании стандартных методов исследования: ЭХОКГ, рентгенография грудной клетки, клиничко-лабораторные исследования, анализ крови на ВУИ, прокальцитонин, иммунограмма, ангиокардиография, КТ и МРТ по показаниям, бактериологические исследования мазков и мокроты.

Статистическая обработка и создание базы данных по пациентам осуществлялось в программе Excel.

### Результаты и обсуждение.

Из 250 пациентов с ВПС новорожденных (от 0 до 28 дней) было 44 (17,6%), детей от 28 дней до 1 года 99 (39,6%), старше 1-го года 107 (43%) детей. Таким образом, в возрастной структуре в большинстве случаев встречались дети первого года жизни, составившие 57,2%. Из них в 17,6% - это новорожденные дети с критическими врожденными пороками (табл.1).

**Таблица 1. Распределение частоты ВПС у детей по возрасту**

Возраст	Количество	
	абс	%
0-28 дней жизни	44	17,6
дети до 1 года	99	39,6
дети старше 1 года	107	43
итого	250	100

Пациентов с ВПС мужского пола было –111(44,6%), женского пола –139 (55,6%).

Тяжесть состояния у детей при поступлении было за счет недостаточности кровообращения различной степени. Среди сопутствующей фоновой патологии у пациентов в 120 (48,2%) случаях встречалась белково-энергетическая недостаточность различной степени (I степени–33 (27,2%), II–17 (14,4%) и III степень гипотрофии–3 (1,2%).

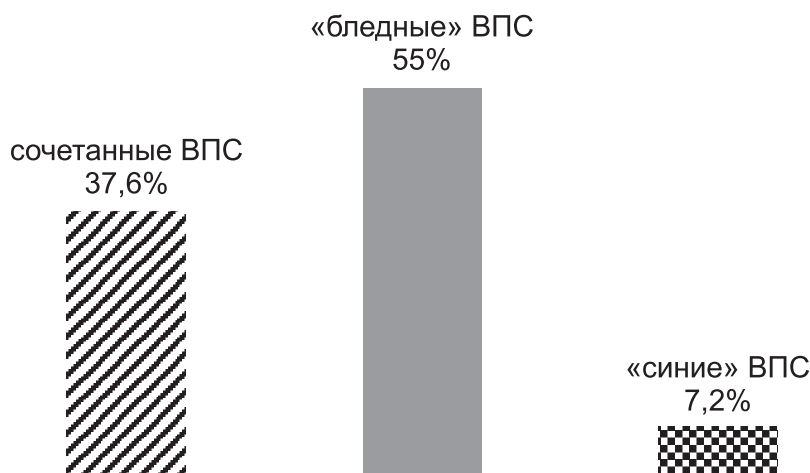
При изучении результатов пренатального скрининга ВПС у плода, нами отмечено, что уровень дородовой диагностики врожденного порока был очень низкий. Так лишь в 56 (22,4%) случаях выявлен диагноз врожденного порока сердца у плода на уровне женской консультации. А в 194 случаях (77,6%) дети поступали при проявлении симптомов патологии сердца после рождения, с симптомами затяжной пневмонии, плохой весовой прибавки, как случайная диагностическая находка при проведении ультразвукового исследования сердца и сосудов.

При распределении по регионам детей с ВПС из Алматинской области было 99(39,6%), из Жамбылской 51(20,4%), из г.Алматы 26 (10,4%) и Кызылординской области 20(8%).

Наибольшее количество пациентов с ВПС поступило из Алматинской и Жамбылской областей.

При проведении анализа факторов риска формирования ВПС в 116(46,4%) случаях отмечены такие факторы, как анемия 26 (10,4%), ОРВИ 27 (10,8%), гестозы 18 (7,2%), экстрагенитальная патология 7 (2,8%), отягощенный акушерский анамнез 14 (5,6%). Сочетания нескольких фоновых патологий у беременной встречалось в 24 (9,6%). По данным исследования в отделение кардиохирургии НЦПДХ за предыдущие годы в 25% случаях из анамнеза выявлено, что во время первого триместра беременности женщины испытывали тяжелые нервно-психические стрессовые ситуации, которые стали факторами формирования пороков сердца у плода [3].

Рассматривая структуру ВПС по типу нарушения гемодинамики нами выявлено, что «бледные» ВПС встречались в 138 (55%) случаях с гиперволемией малого круга кровообращения (ДМЖП, ДМПП, ОАП, ООАВК, ОАС) и обструкцией выходных трактов (коарктация аорты). Частота «синих» ВПС с артериальной гипоксемией отмечалась у 18 (7,2%) детей и у 94 (37,6%) детей диагностированы сочетанные пороки сердца (рис.1). В 4% случаях у детей был снят диагноз ДМЖП и при топической диагностике подтвержден диагноз - малая аномалия сердца, как персистирующее овальное окно.



**Рисунок 1.** Структура ВПС по типу нарушения гемодинамики

Нозологическая структура ВПС была представлена в 30 (12%) случаях открытым артериальным протоком (ОАП), в 34 (13,6%) – дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), в 53 (21,2%) – дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 13 (5,2%) ТетрадаФалло, в 10 (4%) открытое овальное окно (ООО), в 7 (2,8%) случаях клапанный стеноз легочной артерии (КСЛА), по 2 (0,8%) случая общего артериального ствола (ОАС) общая атрио-вентрикулярная коммуникация (ООАВК), коарктация аорты (КоА) и по 1 (0,4%) случаю атрезии легочной артерии (АЛА) транспозиции магистральной артерий (ТМА) и фиброэластоза (табл.1).

**Таблица 2.** Нозологическая структура ВПС

Нозологии	Количество детей	
	абс	%
ОАП	30	12
ДМПП	34	13,6
ДМЖП	53	21,2
ОАС	2	0,8
ТФ	13	5,2
АЛА	1	0,4
ТМА	1	0,4
ООАВК	2	0,8
КоА	2	0,8
фиброэластоз	1	0,4
ООО	10	4
КСЛА	7	2,8

В настоящее время возможности оперативной коррекции ВПС у новорожденных и детей расширяются, внедряются диагностические и лечебные медицинские технологии, которые улучшают качество лечения детей с ВПС, снижая риск развития осложнений после операций на открытом сердце и детскую смертность от этой патологии [4].

По данным анализа историй болезней, всем пациентам проводилась диагностика, ведение и терапия на основе междисциплинарного подхода с участием невролога, пульмонолога и хирурга, неонатолога, специалистов лучевой диагностики. Из 250 детей проведено в 148 (59,2%) случаях - радикальные коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения и гипотермии и закрытые операции; в 80 (32%) случаях проведены миниинвазивные рентгеноваскулярные операции при врожденной патологии сердца и сосудов. У 95 (38%) пациентов при поступлении диагностировано наличие сопутствующих врожденных пороков развития.

Состояние после операции в анализируемых группах детей при выписке было с улучшением в 241 (96,4%) случаях и 9(8,4%) без изменений. Даже в группах, где проводились паллиативные операции, состояние детей улучшалось, купировалась артериальная гипоксемия и гиперволемиа легких эти пациенты готовились на этапные операции на сердце в последующим.



**Закключение.** Изучение проблем ВПС продолжает оставаться актуальным в педиатрии, т.к. уровень дородовой диагностики этого порока остается еще низким. В нашем исследовании только у 22,4% детей был установлен диагноз ВПС плода на уровне женской консультации, а в 78% порок диагностировался после рождения и дети длительно лечились по поводу затяжной пневмонии, плохой весовой прибавки или же ВПС был случайной диагностической находкой при проведении ультразвукового исследования сердца и сосудов.

В НЦПДХ в возрастной структуре среди пролеченных пациентов по поводу ВПС в 57,2% встречались дети до 1 года жизни. Наиболее частыми среди ВПС были пороки с гиперводемией малого круга кровообращения (55%). Сопутствующие экстракардиальные мальформации наблюдались в 38% случаев.

Таким образом, необходимо повысить уровень пренатальной диагностики ВПС для профилактики осложнений до и после операций на сердце; необходимо проводить прегравидарную профилактику патологии у беременных женщин; при наличии плохой весовой прибавки и затяжной пневмонии направлять своевременно детей в специализированное отделение для топической диагностики ВПС; всем детям необходимо проведение в возрасте 1 месяца – ультразвуковое исследование сердца и сосудов.

#### Список литературы:

1. Еркенова С.Е. и соавт. Современные аспекты ведения беременных с врожденными пороками сердца у плода 23 сентября 2013 Вестник КАЗНМУ).
2. Нукушева С.Г. Перспективы развития высокоспециализированной медицинской помощи детям в республике Казахстан. Из доклада директора НЦПДХ, д.м.н., проф. С.Г. Нукушевой. Алматы, 2011.)
3. Майтбасова Р.С., Боранбаева Р.З., Сарсенбаева Г.И., Ишуова П.К. Рекомендации по совершенствованию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца: Методические рекомендации // Алматы: Научный центр педиатрии и детской хирургии, 2017.-26с. Сарсенбаева Г.И, Мусагалиев Д.Т, Налибаев А.Ш, Жолдасова Г.К. Современные кардиохирургические технологии в диагностике и лечении врожденных пороков сердца у детей. Журнал «Педиатрия и детская хирургия» 2015. №1. Стр. 56.
4. Хоффман JIE. Врожденные пороки сердца: заболеваемость и наследование. Педиатрические клиники Северной Америки. 1990; 37 (1): 25-40.)
5. Aburawi E. The Burden of Congenital Heart Disease in Libya. Libyan J Med. AOP: 060902. 2006
6. Freed MD, Plauth WH. In: The Pathology, pathophysiology, recognition and treatment of congenital heart diseases. A textbook of Cardiovascular Medicine. 6th Ed. Braunwald E, Zipes DP, Libby Peter, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. pp. 1925–1993).
7. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Presentation of congenital heart disease in infancy: implications for routine examination. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999; 8 :49–52)

## ОШИБКИ И ОПАСНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНВАГИНАЦИИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Куатбеков Д.Ж., Умешов А.У.

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы,

**Актуальность.** *Инвагинация кишечника* является самым частым видом острой кишечной непроходимости у детей, чаще у мальчиков в возрасте 3 – 9 мес. Клинические проявления инвагинации в типичных случаях настолько ярки и характерны, что диагноз лежит на поверхности, и можно только удивляться обилию диагностических ошибок, допускаемых врачами, особенно первого звена. Изучая причины и характер диагностических ошибок при инвагинации кишок, можно отметить, что самой частой ошибкой является диагноз *острая кишечная инфекция*. Поэтому дети сначала госпитализируются в детскую инфекционную больницу и поздно с различными осложненными последствиями переводится в хирургический стационар.

**Цель исследования.** Провести анализ исследования у детей с инвагинацией кишечника, рассмотреть, обсудить общие диагностические и тактические ошибки.

**Врачебная ошибка** – это добросовестное заблуждение врача, которая повлекло или могло повлечь определенный ущерб интересам больного (М.Р.Рокицкий).

Отсутствие единого подхода к определению и принципам разделения врачебных ошибок породило обилие разнообразных классификаций. Более полной представляется классификация Н.И.Краковского и Ю.Я.Грицмана (1959), согласно которой выделены 6 групп ошибок: 1) диагностические; 2) тактические; 3) технические; 4) организационные; 5) ошибки в введении медицинской документации; 6) ошибки в поведении медицинского персонала.



Прогресс любой отрасли клинической медицины немислим без постоянного, принципиального, систематического анализа ошибок, без выявления и устранения их причин, без разработки и осуществления мер предупреждения врачебных погрешностей и просчетов. Особенно остро этот вопрос стоит в *детской хирургии*. Бисмарку приписывают слова: «*На своих ошибках учатся только глупцы, умные учатся на чужих ошибках*». По-видимому, каждый врач должен учиться на ошибках своих и чужих, учить на своих ошибках коллег, имея целью уменьшение числа просчетов в распознавании и лечении болезней.

Неправильная оценка симптома кишечного кровотечения при инвагинации связана с прочно сложившимся стереотипом в педиатрическом мышлении: *кровянистый стул – дизентерия*. Следует иметь в виду, что применительно к грудным детям с острыми приступообразными болями в животе появление кровянистой слизи в виде «малинового желе» из заднего прохода в подавляющем большинстве случаев равносильно диагнозу *инвагинации кишок!*

Вторая причина диагностических ошибок врачей первого звена обусловлена *приступообразным характером болей*, причем «светлые» промежутки иногда могут длиться довольно долго. «Это еще одна из передышек, столь опасных в неотложной хирургии... Насколько это затрудняет положение врача! Родители уверяют себя в том, что напрасно испугались, им кажется, что ребенок уже выздоровел». К сожалению, временное, кажущееся благополучие иногда вводит в заблуждение не только родителей, но врача. *Динамическое наблюдение, повторные углубленные осмотры, при сомнениях – госпитализация ребенка в детское хирургическое отделение – вот пути, которые помогут избежать просмотра кишечной инвагинации.*

Иногда причиной диагностической ошибки является пренебрежение *пальцевым ректальным исследованием*, которое при подозрении на инвагинацию кишок столь же информативно и обязательно, как и при подозрении на острый аппендицит. Это исследование позволяет еще до появления кровянистых выделений из заднего прохода обнаружить этот важный симптом. Как правило, *на пальце исследующего остается кровянистая слизь*. Тем самым отказ от этого простейшего метода затрудняет своевременную диагностику инвагинации кишок и может быть с полным правом расценен как ошибка промедления.

Внедрение в практику не инвазивного УЗИ упрощает диагностику инвагинации и позволяет отказаться от рентгеновского облучения больных. Применяемая интралапароскопическая диагностика и дезинвагинация инвагинации (Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котловский В.И., 2002) способствуют коренному улучшению результатов лечения больных.

*Лечебно-тактические ошибки* при инвагинации кишок у детей носят следующий характер: *вмешательство без предоперационной подготовки, отсутствие инфузионной терапии, столь необходимой при интоксикации, неправильная тактика во время операции, недостаточно интенсивная послеоперационная терапия*. Однако, помимо этого, особо следует остановиться и на вопросе о *выборе метода лечения*. Несмотря на многолетний опыт детских хирургов и научное обоснование применения метода *консервативной дезинвагинации* (Рошаль Л.М., 1964; Портной В.М., 1965; Баиров Г.А., 1973; Беляев М.К., 2004; Пулатов А.Т., 2007 и др.) рекомендуется до 18 часов от начала заболевания. Применение консервативного метода допустимо только в условиях специализированного детского хирургического стационара.

Ошибки в технике операции по поводу инвагинации кишок касаются в основном трех этапов: *техники дезинвагинации, оценки жизнеспособности кишки и техники резекции*. Во всех руководствах по хирургии многократно указывается на недопустимость дезинвагинации путем потягивания кишки и рекомендуется «выдаивание» инвагината. Однако, особенно у молодых хирургов, иногда возникает желание «просто взять и вытащить инвагинированную кишку». Необходимо помнить, что подобное «вытягивание» чревато реальной опасностью разрыва кишечной стенки и инфицирования брюшной полости.

После установления нежизнеспособности кишки перед хирургом встает вопрос об объеме и границах резекции. Следует подчеркнуть обязательность резекции в пределах здоровых тканей, отступая от пораженного участка на 15 см проксимальнее и дистальнее. Нарушение этого правила приводит к несостоятельности анастомоза с последующими различными последствиями. На последнем всесоюзном съезде хирургов прошедших в г. Ташкент (1989 г.) принята *резолуция* – после резекции кишки после дезинвагинации из-за нежизнеспособности участка кишки, накладывается *илеостома с заглужением отводящего конца кишечника по Феррери*. Анастомоз накладывается через 3-4 недели после первой операции, при улучшении общего состояния ребенка. Так как опыт показал, что маленькие дети в тяжелом состоянии длительную тяжелую операцию не выдерживают!!!

**Материалы и методы исследования.** В нашей клинике в период с 2006 по 2015 г. пролечены 423 детей с кишечной инвагинацией. Консервативным методом (пневмоирригоскопия) излечены 334 пациента и только у 89 детей проведено оперативное лечение, что включало дезинвагинацию лапароскопическим и лапаротомными путями.

Из оперированных больных заслуживает внимания мальчик К., 5 мес. Переведен в нашу клинику с инфекционной больницы через трое суток от начала заболевания. Жалобы матери при поступлении на



беспокойство ребенка, рвота, стул с кровью и бледность. Ребенок на грудном вскармливании, беспокойство появилось после прикорма (рисовый суп).

При поступлении состояние ребенка тяжелое, стонет, очень беспокойный, бледный. Status localis : язык суховат. Живот вздут, в эпигастральной области определяется опухолевидное образование размером 2,5 X 2,5 см, плотно-эластической консистенции, болезненное при пальпации. Симптомов раздражения брюшины нет.

На рентгенографии брюшной полости стоя – патологические уровни (чащи Клойбера). Картина острой механической кишечной непроходимости. Диагноз: Инвагинация кишечника (ИК). Ответственным хирургом рекомендуется: консервативная дезинвагинация и госпитализация в отделение. Проводится консервативная дезинвагинация под давлением воздуха 80-90 мм рт. ст. На контрольной рентгенографии (в описании дежурного врача) пишут – пневматизация кишечника удовлетворительное.

На следующий день делается контрольная рентгенография и определяются: раздутые петли тонкой кишки с уровнями жидкостей (Чащи Клойбера). Нижний этаж затемнен. Заключение рентгенолога: картина низкой кишечной непроходимости. Консилиум врачей рекомендуют: очистительную клизму, консервативное лечение и наблюдение в динамике. К вечеру состояние ребенка ухудшается (рвота с зеленью, живот болезненный). И ребенок переводится в ОРИТ. На второй день проводится повторная рентгенография брюшной полости, где выявляется картина механической кишечной непроходимости. На основании клиники заболевания и рентгенографии больной оперируется. Операционная находка: тонко-тонкокишечная инвагинация. Произведена дезинвагинация методом «выдаивания». В составе инвагината – дивертикул Меккеля на расстоянии 25-30 см от илеоцекального угла, темно-багрового цвета с широким основанием.

Проводится операция (10 ч 15 мин – 12 ч 20 мин) – трансректальная лапаротомия, ревизия, дезинвагинация, резекция измененного участка подвздошной кишки с дивертикулом Меккеля, анастомоз подвздошной кишки «конец в конец». ТРАНСАНАЛЬНАЯ ИНТУБАЦИЯ КИШЕЧНИКА И САНАЦИЯ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ. Послеоперационный диагноз: Подвздошно-ободочная инвагинация. Дивертикулит Меккеля. На четвертые сутки после операции проводится повторная операция, из-за ухудшения состояния ребенка. Повторная операция – релапаротомия, ревизия, дезинвагинация, наложения илеостомы, санация брюшной полости. Интубация кишечника и дренирование брюшной полости. Обнаруживается илеоцекальная инвагинация. При дезинвагинации произошел расхождения одного шва анатомоза, поэтому наложена илеостома. Послеоперационный диагноз: Рецидив подвздошно-ободочной инвагинации. Серозный перитонит.

На 9-ые и 15-ые сутки после релапаротомии происходит эвентрация кишечника и проводится операция – устранение эвентрации кишечника с пластикой передней брюшной стенки в экстренном порядке. На 18-ые сутки после релапаротомии проводится операция – ре-релапаротомия, устранение спаечной кишечной непроходимости, интубация кишечника. Дренирование брюшной полости резиновой полоской. После этой операции состояние ребенка постепенно улучшается и выписывается домой с илеостомой под наблюдение хирурга по месту жительства в удовлетворительном состоянии. Общей сложности больной находился в стационаре 52 койко/дней.

#### **Выводы.**

##### **Какие ошибки допущены в лечении этого ребенка?**

Врачами первого звена допущена *диагностическая ошибка*. Ребенок с диагнозом ОКИ госпитализируется в инфекционную больницу, где находится двое суток и поздно переводится в хирургическую больницу.

Ребенок в приемный покой хирургии поступает через трое суток после начала заболевания с явной клиникой ИК, тем более на рентгенографии брюшной полости стоя выявляются признаки острой механической (низкой) кишечной непроходимости, что является абсолютным показанием оперативного лечения. Несмотря на это проводится попытка консервативной дезинвагинации. Допускается *тактическая ошибка*. Возможно, если больного сразу оперировали в экстренном порядке до развития некроза кишечника, то и обошлись бы без резекции кишечника.

Из-за этих ошибок ребенок оперируется очень поздно с некрозом кишечника. Во время операции допускается опять *тактическая ошибка* – вместо того, чтобы резецировать измененный участок кишки с наложением илеостомы по Феррери после резекции измененного участка кишки накладывается анастомоз кишечника «конец в конец», т.е. проводится длительная и тяжелая операция. Отсюда исходит все последующие осложнения, приводившие к неоднократным операциям.

#### **Список литературы:**

1. Баиров Г.А. Неотложная хирургия детей. – Л., 1973.
2. Беляев М.К. Инвагинация кишечника у детей: расширение показаний к консервативному лечению. Автореферат дисс. Д-ра мед. Наук. – М., 2004.



3. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котлобовский В.И. Эндоскопическая хирургия у детей. –М., 2002.
4. Краковский Н.И., Грицман Ю.Я. Ошибки в хирургической практике. М., 1959.
5. Рокицкий М.Р. Ошибки и опасности в хирургии детского возраста. М., 1979.
6. Рошаль Л.М. Инвагинация кишок в детском возрасте: Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук. 1964.
7. Портной В.М. Обоснование консервативного метода лечения острой инвагинации кишечника у детей. Автореф. Дисс. Канд.мед.наук. Днепропетровск, 1965.
8. Пулатов А.Т. О щадящей тактике лечения острой илеоцекальной инвагинации кишечника у детей. Детская хирургия, № 3, стр.20-23, 2007.

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО ВАРИАНТА НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

**Маратова М.М., Диканбаева С.А., Жумагулова З.Е., Ауезханов Б.М.**  
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы

Нефротический синдром (НС) - это симптомокомплекс клинических проявлений гломерулярной патологии характеризующийся отеками до анасарки, протеинурией 3,5 и более грамм в сутки, гипопротеинемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией. В основе патогенеза лежит дисфункция Т и В лимфоцитов. У детей 80% случаев гормоно - чувствительный вариант течения, морфологической основой которого является болезнь минимальных изменений.

Стероидрезистентный вариант нефротического синдрома характеризуется: отсутствием ремиссии после применения преднизолона, как минимум в течение 8 недель в дозе 2мг/кг/сутки или 60мг/м<sup>2</sup>/сут, или после применения преднизолона в дозе 2мг/кг/сутки или 60мг/м<sup>2</sup>/сут, как минимум в течение 4 недель + 3 пульсовых введения метилпреднизолона.

Выделяют идиопатический, вторичный и генетический варианты фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Идиопатический вариант ФСГС имеет те же патогенетические основы, что и болезнь минимальных изменений. Процессы склероза отдельных клубочков связаны с воздействием профибротических субстанций, таких как трансформирующий фактор роста и другие. Доказана роль протеинурии, как фактора способствующему развитию феномена гиперфилтрации, повреждению капилляров, их склерозу. Немаловажная роль отводится митохондриальной дисфункции подоцитов.

Вторичный ФСГС развивается на фоне инфекций, аутоиммунных заболеваний, гипертонической болезни и состояний связанных с метаболическими нарушениями – ожирение, сахарный диабет, подагра и др.

Генетические варианты связаны с мутацией генов, отвечающих за синтез белков щелевой диафрагмы подоцитов. Наиболее изучены мутации генов NPHS 1(финский тип врожденного нефротического синдрома), NPHS2 (нарушение синтеза подоцина) и WT1, ACTN4, CD2AP и другие. Диагностика основана на сборе анамнеза, ответе иммуносупрессивной терапии и иммуно-генетических исследованиях.

В работе представлен случай прогрессирования и множественных эпизодов рецидивирования стероидрезистентного нефротического синдрома у ребенка. При нефробиопсии обнаружены фокально-сегментарный гломерулосклероз, неуточненный вариант. Острое повреждение канальцев. Очаговый интерстициальный фиброз. Образцы крови пациента были отправлены в Исследовательский Медицинский институт Говарда Хьюза в США, получены сочетанные мутации генов.

**Описание клинического случая. Ребенок, М.Е., 17.09.1997г.р.** Из анамнеза: Болен с апреля 2003 года, когда в возрасте 6 лет после перенесенного острого респираторного заболевания развился типичный нефротический синдром с отеками до анасарки, протеинурией более 3,5 г/сут, гипопротеинемией (38 г/л), гипоальбуминемией (18г/л), гиперхолестеринемией ( 8,3 ммоль/л), микрогематурией (1-3 в поле зрения), ускорение СОЭ до 50мм/час. Терапией преднизолоном из расчета 2мг/кг массы тела, по схеме, достигнута частичная клиничко-лабораторная ремиссия с исчезновением отеков, снижением гипопротеинемии, эпизодами отсутствия белка в моче. С дебюта нефротический синдром имел гормоночувствительный-гормонозависимый характер течения. Через 6 месяцев от дебюта заболевания учитывая отсутствие полной клиничко-лабораторной ремиссии, нарастание активности нефротического синдрома при попытке снижения дозы преднизолона,



проведена терапия лейкераном в течение 4 месяцев, без эффекта. На фоне терапии Селл-септом в дозе 750 мг в сутки и Сандимуном из расчета 5 мг/кг массы тела в течение 5 месяцев удалось добиться минимальной протеинурии с эпизодами «абс».

Учитывая развившуюся вторичную стероидрезистентность 24.11.2004 года проведена нефробиопсия. В биоптате представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 14 клубочков, в том числе у 7 тотально склерозированы по ишемическому типу (в 2 выраженные инсудативные изменения), в 1 синехия с капсулой Боумена, остальные выглядят неизмененными – капиллярные стенки тонкие, просветы капилляров открытые, гиперклеточность отсутствует. Гиперплазия юкстагломерулярного аппарата в 1 клубочке. Очаговый интерстициальный фиброз. Эпителий канальцев содержит множество белковых гранул. Крупные артерии не изменены, стенка артерии среднего калибра содержит инсудативное изменение, стенка другой артерии среднего калибра несколько утолщена за счет интимального фиброза. Иммуногистохимическое исследование: IgA, IgM, IgG, C4d негативно.

Примечание: Изменения в канальцах, вероятно, обусловлены длительным лечением циклоспорином А. Изометрическая вакуолизация характерна для избыточной концентрации циклоспорино А (ЦСА) в крови.

По результатам нефробиопсии доза ЦСА уменьшена до 4 мг /кг, Селл - септ отменен. Данную терапию ребенок получал в течение 9 месяцев. В сентябре 2006 г., через 4 месяца после отмены ЦСА, отмечался рецидив НС: выраженный отечный синдром, асцит, гипопротенинемия (50 г/л), гиперхолестеринемия (6,8 ммоль/л), гиперфибриногенемия (7г/л), протениурия до 9 г в сутки, гиперазотемия (мочевина 13.7), гиперкреатинемия (79 мкмоль/л), удельный вес мочи 1022, СОЭ 65 мм/час. Проведены 2 сеанса терапии Солу-Медролом, ЦСА 50-100-50 мг/сут. На фоне терапии получена частичная клиника лабораторной ремиссии: протеинурия 0,17 гр/сут., общ.белок 57 г/л., холестерин 6,8 мочевина 3,6 ммоль/л, креатинин 47 ммоль/л. В дальнейшем нефротический синдром имел рецидивирующий характер течения.

Таким образом, у пациента в возрасте 6 лет с классическим нефротическим синдромом в дебюте заболевания имел место гормонорезистентный вариант, фокально-сегментарный гломерулосклероз, с выраженным тубуло-интерстициальным компонентом.

К лабораторным маркерам прогрессирующего течения НС можно отнести стойкую гиперхолестеринемию, ускоренную СОЭ, гипопротенинемию. Развитие ФСГС в возрасте 6 лет не исключает генетически обусловленный нефротический синдром. Результаты иммуногенетического исследования крови ребенка, проведенное в исследовательском медицинском институте Говарда Хьюза в США, установили мутации генов. Для подтверждения семейного анамнеза необходимы образцы крови родителей, в связи с чем планируется продолжить дальнейшее исследование. Ретроспективный анализ истории болезни ребенка доказывает необходимость иммуногенетических исследований в случаях гормонорезистентных форм НС с морфологической картиной ФСГС, так как возможны умеренные варианты болезни.

#### Список литературы:

1. Детская нефрология: Руководство для врачей/ Под.ред. М.С. Игнатовой. –« Медицинское информационное агенство», 2011.
2. Philip A. Masters, MD, FACP. Nephrology section of Medical Knowledge Self-Assessment Program. *American College of Physicians*. 2015; 44-47.
3. Robert W. Schrier, MD. Manual of nephrology.- Eighth edition. *Wolters Kluwer*. 2015; 158-190.
4. Simon Steddon. Neil Ashman. Oxford handbook of nephrology and hypertension.-Second edition. *Oxford university press*. 2014; 554-555. 790-794.
5. Alexander S. Yevzlin, Arif Asif, Loay Salman. Interventional Nephrology, Principles and Practice. *Springer Science+Business Media New York*. 2014; 179-185.
6. Frahnak Assadi. Clinical decisions in pediatric nephrology. *Springer Science+Business Media New York*. 2016; 251-302.





## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФИЛИИ У ДЕТЕЙ

**Малкова Т.В., Ускенбаева У.А.**

Казахский медицинский университет непрерывного образования,  
кафедра педиатрии с курсом детской онкологии и гематологии. г. Алматы

Тромбофилии представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах [1]. Тромбообразование является нормальным по своей сути процессом, который препятствует избыточному истечению крови в местах повреждений сосудистой стенки. Однако в том случае, если тромботический процесс становится избыточным или является самостоятельной причиной повреждения сосудистых формирований, он представляет собой патологический тромбоз. В основе тромбофилии лежит нарушение механизмов саморегуляции системы гемостаза. Нарушение взаимодействия клеточных и плазменных, прокоагулянтных, антикоагулянтных и фибринолитических ее компонентов, а также компенсаторных возможностей организма. Затруднение микроциркуляции крови в капиллярах, связанное с внутрисосудистой активацией гемокоагуляционных факторов, агрегационных и выделительных реакций клеток крови, приводящих к возникновению в экстренных для организма ситуациях ДВС синдрома и соответственно тромбгеморрагических осложнений в виде нарушений мозгового кровообращения [2,3]. Важно отметить, что наличие тромбофилии не является абсолютно фатальным, а является фактором, повышающим риск развития тромботических заболеваний на протяжении жизни. Провоцирующая роль принадлежит инфекции, травме, хирургическим вмешательствам, длительной иммобилизации и т. д.

По данным эпидемиологических исследований ряда европейских стран ежегодно регистрируется от 2,6 до 7,8 случаев на 100 000 детей в год [2,3], при этом частота развития стойких неврологических симптомов достигает 76% случаев. Ежегодно смертность от инсульта в детском возрасте составляет 0,6 на 100 тыс. [3]. В США наблюдается 600 тыс. случаев тромбоза легочной артерии в год, при этом в 10% случаев наступает летальный исход [2,3].

Впервые генетическая причина венозных тромбозов – дефицит антитромбина III (AT III) – была обнаружена в 1965 г. В 1981–1982 гг. выявлены тромбофилии, вызванные дефицитом протеинов C и S (PC PS). Затем была выявлена резистентность FVa к активированному PC. Активированный PC ингибирует FVa и FVIIIa, замедляя тем самым выработку тромбина. Вскоре эта аномалия была идентифицирована как замещение единичной аминокислоты в одном из субстратов PC – FV; позднее она получила название FV Лейден (FVL) [Bertina et al [3,4].

Среди генетически обусловленных изменений наиболее часто у детей диагностируют тромбофилии, связанные с дефицитом естественных антикоагулянтов — ATIII, PC, PS, резистентностью к активированному PC, обусловленной мутацией гена V фактора, мутацией аллеля G20210A в гене протромбина. Тромбофилию могут определять и другие генетически детерминированные нарушения гемостаза: высокие уровни ингибитора активатора плазминогена 1, дефицит плазминогена, дефицит гепарин-кофактора II и др. Гомозиготные формы некоторых из этих мутаций ассоциированы с возможностью развития тромбоза у детей уже в периоде новорожденности (фульминантная пурпура новорожденных). Показано, что тромбоз у детей с генетически обусловленными тромбофилиями в большинстве случаев возникает при воздействии дополнительных факторов риска. Но и пациенты с гетерозиготными формами мутаций нуждаются в профилактической антитромботической терапии, если предполагается воздействие на них тех или иных заранее известных факторов риска, например хирургического вмешательства. [4,5,6].

FVL-мутация встречается в основном среди представительниц белой расы. Ее распространенность составляет 5–8%, достигая 15% в отдельных регионах (Греция, Швеция, Ливан). Многие исследования показывают, что FVL может быть причиной тромбоза глубоких вен, нередко переходящего в ТЭЛА. Кроме того, эта мутация может обуславливать повторяющиеся выкидыши вследствие тромбоза плацентарных сосудов. Не менее 25% носителей FVL в возрасте 50 лет имеют хотя бы один случай тромботического заболевания. В целом риск развития тромбоза у гетерозиготных носителей этой мутации увеличен семикратно по сравнению с нормой; для гомозиготных носителей риск развития тромботических заболеваний возрастает в 80 раз.

Протромбин – предшественник тромбина, конечного продукта каскада коагуляции, обладающий, помимо прокоагулянтной, также антикоагулянтной и антифибринолитической активностью. Поэтому любые нарушения его функциональной активности влекут за собой множественные сдвиги в гемостатическом равновесии. Мутация гена протромбина (протромбин G20210A) встречается главным образом среди белого



населения, причем наиболее он распространен в Испании. Общая его распространенность в различных регионах составляет от 0,7 до 6,5%. Протромбин G20210A повышает риск развития тромбоза у носителя приблизительно втрое по сравнению с нормой. При этом как генетическая аномалия, так и повышенная протромбиновая активность в равной мере являются маркерами предрасположенности к тромботическому заболеванию. [3,4,5].

Дефицит PC встречается реже, чем FVL или мутация гена протромбина. Его распространенность среди населения составляет 0,2–0,5%. Этот протромбогенный дефект наследуется по аутосомно-доминантному типу и нередко ассоциируется с семейным венозным тромбозом. Ген PC расположен на хромосоме 2 и тесно связан с геном F IX. Прямая функция этого белка – инактивация факторов свертывания Va и VIIIa. Оба эти фактора необходимы, в конечном счете, для адекватной выработки тромбина; их избыток ведет к стимуляции его выработки сверх нормы. Таким образом, дефицит PC (количественный или функциональный) в итоге означает повышенную генерацию тромбина и тромбогенность. Особенность этого дефекта состоит в том, что он может иметь клинические проявления уже в младенчестве. У гомозиготных носителей это может быть фульминантная (молниеносная) пурпура, у гетерозиготных – повышенный риск варфарин-индуцированного некроза кожи (в более позднем возрасте). Приблизительно у 60% носителей развивается рецидивирующий венозный тромбоз и приблизительно у 40% имеются признаки ТЭЛА. [3,4,5].

PS – кофактор PC, способствующий расщеплению последним FVa и FVIIIa. Этот белок кодируется двумя гомологичными генами, располагающимися на хромосоме 3. Дефицит PS наследуется по аутосомно-доминантному типу и имеет приблизительно ту же распространенность, что и дефицит PC. У гетерозиготных носителей дефицита PS развивается тромбоз при уровне его функциональной активности 15–50% от нормы. Клинические проявления у гетерозиготных носителей, как правило, имеют место в зрелом возрасте. В сочетании с другими тромбогенными дефектами или в гомозиготной форме дефицит PS обычно проявляется у новорожденных в виде фульминантной пурпуры. [4,5,6].

Дефицит ATIII, как и все описанные выше генетические дефекты, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Известно несколько типов дефицита ATIII.

Тип I – сниженный биосинтез биологически нормальных молекул. Этот тип характеризуется снижением как антигенной, так и функциональной AT-активности в крови носителя. У гетерозиготных носителей обе величины бывают снижены приблизительно на 50%. В основе типа I дефицита ATIII могут лежать свыше 80 мутаций.

Тип II характеризуется внутримолекулярными дефектами, т.е. нарушениями структуры молекул белка ATIII. Проявляется он в том, что при нормальной иммунологической активности функциональная активность ATIII резко снижена, что ведет к риску развития тромбоза. Для типа III характерны нормальные уровни ATIII (функциональный и антигенный) при нарушенном взаимодействии с гепарином, без которого ATIII выполняет свою функцию крайне медленно. 70% больных со сниженной AT-активностью имеют в анамнезе тромбозомболические заболевания до достижения 50-летнего возраста. Для детского возраста клинические проявления дефекта нехарактерны. [5,7,9].

Гипергомоцистеинемия в последние годы признана независимым фактором риска развития тромбоза. Этот дефект, который может быть как врожденным, так и приобретенным, в умеренной форме встречается часто – от 5 до 7% случаев в общей популяции. Механизм тромбогенного действия избытка гомоцистеина пока не вполне ясен. Наиболее характерным генетическим дефектом, следствием которого является накопление гомоцистеина в крови, считается мутация, обуславливающая выработку термолabileного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) со сниженной активностью. Этот дефект выявляется у 1,4–15% белого населения. Сниженная активность МТГФР может привести к замедлению метилирования гомоцистеина с его последующим накоплением. В то же время сниженная активность этого фермента означает недостаточную выработку окиси азота – важнейшего вазодилататора. Это, в свою очередь, ведет к сужению кровеносных сосудов с нарушением целостности эндотелия и последующим тромбированием [5,7,8].

К настоящему времени сложилось представление о тромбозе у детей как о мультифакториальной патологии, что определяет его значение в качестве мультидисциплинарной проблемы, привлекающей внимание специалистов различного профиля: педиатров, неонатологов, детских ревматологов, онкологов, инфекционистов, врачей отделений реанимации и интенсивной терапии и др.

Представляем клинические случаи наблюдения детей с генетически детерминированными тромбофилиями.

**Девочка Д** 7 лет, поступила в отделение гематологии с жадобами на хромоту правой ноги, увеличение и отек левой ноги. В дебюте заболевания отмечалось повышение температуры тела до 40С – держалась в течение недели, также отмечался кашель. Обратились к участковому врачу, получали амбулаторное лечение флемоксин солютаб, флавамед, ингалипт. 22.мая 2017года состояние ребенка ухудшилось, narosла. Госпитализирована в экстренном порядке в ДГКБ№2 в ОРИТ, где находилась по 26 мая 2017года с клиническим диагнозом: Тромбозомболия ветвей легочной артерий. Инфаркт верхней доли левого легкого, осложненный



верхнедолевой очагово-сливной пневмонией. Острый илеофemorальный тромбоз слева. Наследственная тромбофилия (неуточненная).

Состояние ребенка было тяжелое за счет симптомов интоксикации, ДН2, ССН1. Девочка была вялая, слабая. Эмоции и аппетит резко снижены. Правильного телосложения и питания. Кожные покровы бледные, периоральный цианоз в покое, сыпи не было. Тургор мышечной ткани удовлетворительный. Периферических отеков не было, конечности теплые, левая нижняя конечность несколько прохладней. Беспокоил малопродуктивный кашель. Одышка была выраженная, смешанного характера. Грудная клетка умеренно вздута. Перкуторно над легкими укорочение легочного звука справа в верхних отделах. Аускультативно дыхание резко ослаблено, выслушивались сухие хрипы, влажные, крепитирующие на вдохе справа. Со стороны сердечно-сосудистой системы без патологии. Живот при пальпации мягкий и безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Диурез адекватный.

Была проведена антибактериальная терапия фортум, мезонекс, метрид

На УЗИ сосудов нижней конечности острый тромбоз внутренней подвздошной вены, поверхностный и глубокий тромбоз бедренной вены, без признаков флотации и реканализации с полной окклюзией просвета.

В коагулограмме от 28 мая 2017 года АПТВ-38,7<sup>''</sup>; АКТ-14<sup>''</sup>, на 6 мин-11<sup>''</sup>, на 10 мин-9<sup>''</sup>; МНО-1,2; ПТИ-59,9%; фибриноген-2,8 г/л; тромбиновое время-19,7<sup>''</sup>; В-нафтоловый-сл полож; толерантность плазмы к гепарину-7 мин.

Ребенок был осмотрен ангиохирургом 29 мая 2017 года выставлен диагноз: Острый илеофemorальный тромбоз слева.

С учетом рекомендаций ангиохирурга в лечение добавлено гепарин 1500 Ед под контролем ВСК варфарин ½ таб (1,25 мг) 1 раз, под контролем ПТИ, МНО, ежедневно.

Консультирован гематологом 30 мая 2017 года: учитывая клиническую картину - наличие тромбоза глубоких вен слева, пневмонию, лобарная справа с развитием ателектаза, изменение лабораторных анализов (гиперкоагуляция, депрессия фибринолиза) можно думать о первичной тромбофилии.

Было рекомендовано - генетическое обследование на наиболее часто встречающиеся тромбофилии (нарушения фолатного обмена, мутация гена протромбина, протеина С, лейденская мутация)

На фоне проводимой тромболитической терапии высокими дозами гепарина и варфарина имеет место отсутствие положительной динамики со стороны рентгенологической картины легких при улучшении общего самочувствия, нормализации температуры тела и коррекции гемостазиограммы, что не исключает тромбоз ветвей легочных артерий и инфаркт легкого. После стабилизации состояния переведена в НЦП и ДХ, где находилась по 21 июня 2017 года с диагнозом Тромбоэмболия легочной артерии слева. Пневмония очаговая слева. Илеофemorальный тромбоз слева. Проведена операция селективный тромболитизис слева, ангиопульмонография., Выписан на поддерживающей дозе варфарина 2,5 мг.

Состояние ребенка при поступлении к нам в отделение было тяжелое. Ребенок активен. Аппетит сохранен. Кожные покровы чистые, обычного цвета, теплые на ощупь. Отмечалось наличие асимметрии левой и правой ноги (объем левой ноги больше по всей длине на 1 см), снижение пульсации бедренной артерии слева. Движения в суставах в полном объеме. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Подкожно-жировая клетчатка развита хорошо, распределена равномерно. Тонус и тургор тканей удовлетворительный. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание проводилось по всем полям, хрипов не было. Со стороны сердечно-сосудистой системы без патологии (тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет). Живот обычной формы, доступен пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное. Моча светлая. Стул регулярный.

Было сделано генетическое исследование: обнаружено 2 полиморфизма в генах регуляторов накопления гомоцистеина - гомозиготная мутация в гене MTRR и гетерозиготная мутация в гене MTHFR. Что подтверждает диагноз Наследственная первичная тромбофилия.

В исследовании коагулограммы от 22 июня 2017 года (при поступлении) на фоне поддерживающей дозы варфарина отмечалось снижение МНО - 1,7, ПТИ - 20<sup>''</sup>-41,5%;

Гомоцистеин крови от 05 июля 2017 года - 13,7 мкмоль/л (5-15 мкмоль/л в зависимости от пола и возраста пациента; у детей до 12 лет не зависит от пола и составляет 5 мкмоль/л).

Проведен подбор дозы варфарина по альтернирующей схеме: по четным дням по 1 таблетка (2,5 мг) 1 раз в 21 час 00 мин, по нечетным дням по 1 таблетка (2,5 мг)+1/4 (1,2 мг) 1 раз в 21 час 00 мин.

В динамике при выписке в коагулограмме 08 июля 2017 года. ПТИ - 26,3<sup>''</sup>-30%; МНО - 2,1

В стабильном состоянии выписана домой. Коррекция варфарина в зависимости от МНО: 1.1 - 1.4 - увеличить дозу на 20%; 1.5 - 1.9 - увеличить дозу на 10%; 2.0 - 3.0 - продолжить без изменений, 3.1 - 3.5 - уменьшить дозу на 10%, 3.6 - 4.0 - однократно 50% дозы, затем в уменьшенной на 20% > 4/0 - пауза до тех пор пока МНО не станет < 3,5, затем начать повторный подъем (25% от предшествующей дозы).

**Ребенок Н** девочка 2 года 9 месяцев поступила к нам в гематологическое отделение с жалобами на хромоту левой ноги, увеличение и отек обеих ног.



Из анамнеза известно, что роды индуцированные срочные, без патологии. Вес-2899 грамм, рост-52 см. на 4 день жизни в роддоме отмечались ишемия головного мозга. Церебральная депрессия. Судорожный синдром. ВЖК 3 степени, субарахноидальное кровоизлияние, паренхиматозное кровоизлияние. В возрасте 1 месяца ребенок был переведен в ДГКБ №2 в неврологическое отделение, где находился с диагнозом: Постгипоксически-ишемически-постгеморрагическое (ВЖК3ст, субарахноидальное, паренхиматозное кровоизлияние) поражение ЦНС. Синдром мышечной дистонии. На диспансерном учете состоит у невропатолога с диагнозом: Симптоматическая эпилепсия, с 4-х месячного возраста. Получает регулярное амбулаторное лечение топамекс, кеппра. Наследственность отягощена у бабушки тромбоз глубоких вен.

Ребенок болен с 20 декабря 2016 года, когда впервые находились в ДГКИБ №1 с диагнозом «Фолликулярная ангина, фебрильные судороги». Ребенок был госпитализирован в ОРИТ, где проводилась инфузионная терапия. (Катетеризация произведена в правую бедренную вену)

28 декабря 2016г после выписки из стационара, дома у ребенка появилась отечность правой ноги. Ребенок был госпитализирован в ДГКБ №1, в отделение хирургии, где находился с 01 января 2017 года по 23 января 2017года с диагнозом: Флебит правой нижней конечностей. Состояние после катетеризации правой бедренной вены. Тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей и подвздошных вен с обеих сторон. Выписан на поддерживающей дозе варфарина 2,5 мг. Варфарин терапию получал нерегулярно.

Состояние ребенка при поступлении было тяжелое. Тяжесть состояния за счет отечности и болей обеих ног. Сон и аппетит не нарушены. Кожные покровы чистые, бледно-розовой окраски. Судорог не было. Ребенок отстает в развитии - не разговаривает. Катаральных явлений не было. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких перкуторно легочной звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Со стороны сердечно сосудистой системы без патологии. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируется. Правая нога на 1 см толще по всей длине. Пульсация бедренной артерии ослаблена с обеих сторон. Ноги теплые на ощупь. Мышцы дрябловаты. Ребенок отказывается много ходить.

По результатам молекулярно-генетического тестирования от 14 июня 2017года на основные гены предрасположенности к тромбофилии (коагуляционные факторы F2, F5) и метаболизма фолиевой кислоты обнаружено 2 полиморфизма в генах-регуляторах накопления гомоцистеина: гомозиготная мутация в гене MTRR и гетерозиготная мутация в гене MTR. Результатом данных мутаций может быть накопление гомоцистеина в крови.

Гомоцистеин 8,79 мкмоль/л от 03 июля 2017года - повышен (у детей до 12 лет не зависит от пола и составляет 5мкмоль/л).

На УЗДГ сосудов нижних конечностей от 26 мая 2017года поверхностный тромбофлебит (ПТФБ) обеих нижних конечностей.

Т.к прием варфарина был нерегулярный в коагулограмме от 19 июня 2017 года отмечается снижение МНО – 1,06. К нам госпитализируется для коррекции дозы варфарина.

Проведен подбор дозы варфарина (1таб – 2,5 мг)  $\frac{3}{4}$  таблетки (1,8мг) ежедневно в 21 час 00 мин. Под контролем МНО Целевой уровень МНО 2-3

В динамике коагулограмма ПВ/ПТИ – 27,5//–28,5%; МНО – 2,2; фибриноген – 1,8 г/л; ТВ – 19,6//;

В стабильном состоянии выписана домой. Коррекция варфарина в зависимости от МНО: 1.1 – 1.4 – увеличить дозу на 20%; 1.5 – 1.9 – увеличить дозу на 10%; 2.0 – 3.0 – продолжить без изменений, 3.1 – 3.5 – уменьшить дозу на 10% , 3.6 –4.0 – однократно 50% дозы, затем в уменьшенной на 20% > 4/0 – пауза до тех пор пока МНО не станет < 3,5, затем начать повторный подъем (25% от предшествующей дозы).

**Девочка А 10 лет** поступила в отделение гематологии ДГКБ№2 с жалобами на онемение по левой стороне верхней и нижней конечности, нарушение речи, сходящиеся косоглазие, головные боли.

Из анамнеза известно что ребенок болеет с 03 января 2011года, когда произошло ОНМК по ишемическому типу (возраст на момент ОНМК 4 года), поступила в ДГКИБ с диагнозом Вирусный энцефалит?. Отмечался слабый мышечный тонус. В ноябре этого же года сделано генетическое обследование на наиболее часто встречающиеся тромбофилии. Была обнаружена гомозиготная мутация ген F5(Лейден), ген MTRR гетерозиготная- 5G/4G Что в пользу диагноза: Генетически детерминированная тромбофилия, гомозиготная Лейденская мутация. Состояла на диспансерном учете у гематолога в НЦП и ДХ с диагнозом Генетический детерминированная тромбофилия, гомозиготная Лейденская мутация Ребенок получал варфарин под контролем МНО.

26 января по 10 февраля 2012года девочка находилась на стационарном лечении в ДГКБ города Екатеринбург, где диагноз генетически детерминированная тромбофилия, гомозиготная Лейденская мутация был подтвержден. Выписана на поддерживающей дозе варфарина 2,0мг.

С января 2013 года отмечалось ухудшение состояния, появились мигренозные головные боли. Косоглазие постоянное содружественное альтернирующее сходящиеся аккомодационное с паретическим компонентом (парез n. Trochlearis OS). Задержка речевого развития, сочетающаяся с задержкой интеллектуального развития



и специфическим расстройством учебных навыков. В связи с чем родители обратились в ФНКЦ ДГОИ им. Д.Рогачева город Москва, где находились на стационарном лечении с 21 января по 11 февраля 2013 года. Были выписаны на поддерживающей дозе варфарина 2,0 мг+1,2 мг.

Ухудшение состояния отмечается ночью с 7 мая на 8 мая 2017 года, началось онемение по левой стороне верхней и нижней конечности, далее с последующим парезом по левой стороне, нарушение речи, сходящееся косоглазие. В коагулограмме отмечалось удлинение МНО до 3,42, клинически был выражен геморрагический синдром в виде множественных синячков на руках и ногах. Для коррекции дозы госпитализирован в отделение гематологии ДГКБ№2

Общее состояние ребенка на момент поступления тяжелое. Сознание ясное. Менингеальные знаки отрицательные, рвоты и ригидности затылочных мышц не было. Гемодинамика стабильная. Признаки геморрагического синдрома в виде обширных синячков на ногах и руках. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычного цвета. Тургор ткани сохранен. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Катаральных явлений не было. В легких дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Со стороны сердечно-сосудистой системы без патологии. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме

Данные обследования: МРТ головного мозга от 1 мая 2017 года – расширение и углубление борозд полушарий мозжечка (не исключается субатрофический процесс?) в сравнении с 28.01.13г без изменения.

Коагулограмма при поступлении от 1 мая 2017 года - ПВ/ПИ-34,8"-21,6%; МНО-2,7; контролируемая гипокоагуляция в 2 фазе.

Консультация невролога – Последствия перенесенного ОНМК по ишемическому типу. Атактический синдром. Транзиторные ишемические атаки.

На фоне проводимой терапии варфарином по 2,5 мг по 2 таблетки 1 раз 21ч 30 мин с 19 мая 2017 года по 1+3/4 таблетки 1 раз. Состояние ребенка в динамике с улучшением. Геморрагический синдром полностью купирован. Транзиторных ишемических атак более не было. Коагулограмма в динамике ПВ/ПИ-28,8"-27%; МНО-2,2 В стабильном состоянии выписана домой. На поддерживающей дозе варфарина (1 таб – 2,5 мг) в дозе 1+3/4 таблетки под контролем МНО – целевой уровень МНО 2-3

### **Выводы**

В настоящее время «золотым стандартом» из антикоагулянтов непрямого действия (АНД) признан варфарин из-за его меньшей токсичности, быстрого действия и короткого (около 2 сут) периода действия. Лечение тромботических осложнений у детей с помощью оральных антикоагулянтов является предметом активного изучения и обсуждения в течение последнего десятилетия, однако рекомендации по применению АНД у детей разного возраста еще находятся в стадии разработки. [10].

Надо помнить, что развитие тромбозов и эмболий у детей происходит на фоне формирующейся системы гемостаза, что определяет особенности их патогенеза, а также ответа организма ребенка на фармакологическое действие антитромботических препаратов. Установлено, в частности, что распределение, связывание и клиренс антитромботических препаратов имеют различия, ассоциированные с возрастом. Не вызывает сомнений, что частота и спектр интеркуррентных заболеваний, а также их лечение значительно меняются с возрастом больных, в то время как воздействие антитромботических препаратов существенно зависит от приема большого ряда других лекарственных препаратов. Следует отметить, что антитромботические препараты не выпускаются в дозах или формах, удобных для использования у детей, например в виде суспензий или жидкостей. Особенности питания детей различного возраста, в частности вскармливания грудных детей, определяют существенные различия в их обеспеченности витамином К, что определяет трудности в разработке стандартных рекомендаций по применению оральных антикоагулянтов у детей разного возраста. Наконец, проведение длительной терапии антикоагулянтами может быть затруднено в связи с негативным отношением ребенка, что наиболее типично для подростков, или их родителей, т. е. зависит от социальных факторов [11,12].

Лечебно-профилактическое применение варфарина должно сопровождаться систематическим лабораторным контролем. Цель лабораторного контроля при лечении варфарином состоит в необходимости достижения и поддержания на нужном уровне гипокоагуляционного эффекта при минимальном риске развития геморрагических осложнений. Результаты протромбинового теста принято оценивать с помощью показателя — Международного Нормализованного Отношения (МНО) (INR — International Normalized Ratio). МНО позволяет производить математическую коррекцию, стандартизирующую протромбиновое время различных тромбопластинов, имеющих различную чувствительность. Оральные антикоагулянты все чаще используются в педиатрической практике, поэтому необходимо расширять возможности лабораторного мониторинга детей по месту жительства и их самоконтроля. [11, 12].

МНО (как и концентрация глюкозы) очень динамичный показатель. И если врач получает результат МНО



из лаборатории только на 3-й или даже на 5-й день после сдачи анализа, и в соответствии с этим с большим опозданием корректируют дозу варфарина, то ошибок в лечении избежать крайне трудно. И вот когда этот надлежащий контроль организовать невозможно или крайне затруднительно – тогда и помогают прямые пероральные антикоагулянты, которые можно принимать без постоянного контроля гемостаза. Сейчас есть новые оральные антикоагулянты прямого действия (НОАК – ривароксабан, дабигатрон, апиксабан), которые не требуют жесткого контроля гемостаза, но эти препараты еще не отработаны в педиатрической практике.

В тех же случаях, когда регулярный контроль МНО отлажен – варфарин остается стандартом в лечении многих патологических состояний. Однако не стоит забывать, что МНО должно быть 70% времени в целевом диапазоне, тогда и эффективность и безопасность терапии будут соответствующими.

Таким образом, лечение и профилактика тромботических осложнений представляют собой одну из наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной педиатрии, которая до сих пор не решена. Необходимость совершенствования медицинской помощи детям требует привлечения внимания педиатров к поиску наиболее оптимальных схем антикоагулянтной терапии у детей разного возраста.

#### Список литературы:

1. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. РМЖ «Медицинское обозрение» №17 2013г стр. 896 Васильев С.А. Виноградов В.Л., Смирнов А.Н.
2. Вестник Санкт-Петербургского университета 2011г стр 11 Генетические признаки тромбофилии у детей и подростков при инсульте А.А. Скоромец, З.Г. Тадтаева, Т.Е. Пак.
3. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, 2006.: 1827 p.
4. Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism J.Thromb. Haem. 2005. Vol. 3. P. 1554–1560.
5. Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism J.Thromb. Haemost. 2007. Vol. 5 (S 1). P. 41–50.
6. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов Тромбоз, гемостаз и реология. 2007. № 3. С. 32–40.
7. Schellong S.M. Distal DVT: worth diagnosing? Yes J.Thromb. Haemost. 2007. Vol. 5 (S 1). P. 51–54.
8. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. Thromb. J. 2006. Vol. 4. P. 15–38.
9. Виноградов В.Л., Суханова Г.А., Васильев С.А. Медикаментозная коррекция (лечение и профилактика) тромбоэмболии легочной артерии Тромбоз, гемостаз и реология. 2006. № 2. С. 16–23.
10. Bonduel M. M. Oral anticoagulation therapy in children. Thromb. Res. 2006: 118: 85–94.
11. д.м.н. Н. С. Подчерняева, М. Ф. Меграбян, Н. Д. Вашакмадзе, С. Г. Нестерова Принципы анти тромботической терапии у детей Медицинский научно-практический портал. Лечащий врач №6 2010г Москва ММА им. И. М. Сеченова
12. Monagle P., Chan A., Massicotte P., Chalmers E., Michelson A. D., Antithrombotic Therapy in Children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy//Chest. 2004; 126: 645–687.



## РЕЦИДИВЫ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

**Махмудова М., Абдикадирова А., Анарова Д., Хабланов А., Курманова Ж.,  
Бердибекова А.**

КазНМУ имени С.Д.Асфедиярова, г.Алматы  
Научный центр педиатрии и детской хирургии, г.Алматы

Острый лейкоз (ОЛ) — клональное (онкологическое) заболевание, первично возникающее в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови [1]. Заболевание, считавшееся фатальным несколько десятков лет назад, на сегодняшний день благодаря современным программам полихимиотерапии успешно лечится. Так, бессобытийная выживаемость детей, больных острым лимфобластным лейкозом, увеличилась с 5% в 1960-е до 75-80% в 2000-е годы [2].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в терапии лейкозов, актуальными остаются высокая летальность от токсических осложнений на этапе ремиссии, проблема нейролейкемии, достаточно высокая частота рецидивов заболевания [3]. Рецидив острых лейкозов – это вновь возникшее заболевание после первичной диагностики, лечения и достижения ремиссии [1,4].

Установлено, что в основе рецидива лежит размножение лейкозных клеток, выживших после проведения терапии и не выявляемых при стандартном морфологическом исследовании во время полной ремиссии. Эти клетки называют «дремлющими». У одних пациентов они могут находиться в неактивном состоянии в течение длительного времени (до 10 лет и более), у других дают начало рецидиву уже на втором-третьем месяце гематологической ремиссии [1,3].

Если сравнивать результаты лечения первичных больных, выживаемость детей с рецидивами острого лейкоза остаётся низкой, 5-летняя выживаемость этих пациентов не превышает 35-40%. Шансы на выздоровление напрямую зависят от разработки новых подходов в полихимиотерапии, вариантов проведения трансплантации костного мозга и др.[1,2].

ОЛЛ – самое распространенное злокачественное заболевание у детей. В структуре детских онкологических патологии доля ОЛЛ составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов. Заболеваемость ОЛЛ составляет в среднем 30–40 случаев на 1 млн населения в год. Особенно увеличилась заболеваемость ОЛЛ в возрасте от 2 до 5 лет до 75 на млн в год. Более низкая заболеваемость ОЛЛ отмечается в странах Африки и Средней Азии, относительно более высокая – в Китае, Японии, США, Европе. Чаще заболевают мальчики (соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ). [4,5].

Наиболее благоприятным вариантом ОЛЛ у детей в прогностическом смысле считается Common (BII) вариант. Он даёт наименьшее число рецидивов и наименьший процент летальности. Наиболее высокая смертность и склонность к рецидивированию у больных ОЛЛ без определённой линейной принадлежности. [4,5,6]

Выявление экспрессии миелоидных маркеров и стволовых маркеров, (CD34+CD10+CD24+CD13+CD33+CD9+), гибридных белков (BCR-ABL, MLL-AF4), хромосомных аномалии (t(9;21), (q34;p13.3), t(4;11) (q21;q23), 1p32) на лимфобластах являетсяотягчающим фактором прогноза, и повышает риск развития рецидива заболевания. [4,5,6]

Выявление на 33 день полихимиотерапии остаточной популяции лейкозного клона, проявляющегося высокой экспрессией онкомаркеров на клетках костного мозга при низком бластозе, коррелирует с повышением частоты развития рецидивов заболевания. [4,5,6]

Так же неблагоприятным прогноз ОЛЛ у детей делают следующие факты как – возраст детей >1 года и >10 лет, мужской пол, >1х10<sup>9</sup>/л бластных клеток на 7-й день монотерапии преднизолоном, >25% (M3) на 7-й и/или 15-й день индукции или 2-25% (M2) бластов на 15-й день, отсутствие ремиссии, >0,01% через 6–8 нед терапии. [5]

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) встречается с частотой 1,5 на 100 000 детей и занимает 15–20 % в структуре детских острых лейкозов. У детей ОМЛ, как правило, является первичным заболеванием, в клинике заболевания редко предшествует клональная эволюция миелопролиферативных расстройств. Принципы лечения ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, не изменялись в течение последних 30 лет, хотя уровень выживаемости увеличился с 40 до 60–65 % за счет стратификации больных по группам риска, интенсификации режимов химиотерапии, применения эпигенетической/таргетной терапии, усовершенствования сопроводительного лечения и расширения показаний для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программе ведения больных. [7,8]

Дети в возрасте до 2 лет, страдающие ОМЛ, представляют особую группу больных, отличающуюся биологией процесса, генетическими абберациями, концентрацией неблагоприятных факторов риска и выраженной предрасположенностью к терапевтической токсичности. Прогресс в лечении этой подгруппы с использованием риск-зависимых протоколов лечения в последние 10 лет привел к изменению прогноза, он



стал сопоставимым с пациентами старших возрастных групп. В итоге 25–30 % пациентов с ОМЛ в возрасте от 0 до 18 лет могут столкнуться с рецидивом лейкоза, 5–10 % гибнут от осложнений заболевания и/или побочных эффектов терапии. [7,8]

Со времени широкого внедрения в лечение больных острыми лейкозами (ОЛ) стандартных протоколов началось детальное изучение причин успеха и неуспеха такого лечения. Это в свою очередь привело к формированию групп риска и дифференцированному подходу к терапии, а также к разработке факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза. Так, доказанным общепринятым универсальным фактором прогноза у взрослых является возраст больного: чем меньше возраст, тем лучше прогноз; наихудшие прогнозные результаты отмечены у пациентов в возрасте 60 и более лет. Другой общепринятый фактор прогноза при ОЛ – уровень лейкоцитов в дебюте заболевания. Так, при ОМЛ уровень лейкоцитов менее 2 и более  $50 \times 10^9/\text{л}$  рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [9]. Из лабораторных показателей установленное прогностическое значение имеет уровень активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Повышение уровня ЛДГ рассматривается как общепринятый в лейкологии признак неблагоприятного прогноза при острых и хронических лейкозах. [8]

Указанные прогностические факторы позволяют детализировать прогноз, индивидуализировать терапию, сделав ее ризкадаптированной для конкретного больного. Большинство современных прогностических маркеров базируется на цитогенетических и молекулярных изменениях. Многие исследовательские группы уже проводят дифференцированное лечение ОМЛ с учетом цитогенетических прогностических групп. Однако прогностическая значимость многих аномалий кариотипа остается спорной и требует дальнейшего изучения. [8,9].

Нарушения кариотипа при ОЛ изучаются уже более пятидесяти лет. Они тесно связаны с основными биологическими характеристиками лейкозных клеток, предопределяющими течение заболевания и чувствительность к действиям терапии [1,10].

При стандартном цитогенетическом исследовании у пациентов с ОМЛ обнаруживаются различные хромосомные изменения, которые играют важную роль в патогенезе заболевания и влияют впоследствии на выживаемость. При цитогенетическом исследовании могут быть выявлены численные изменения кариотипа: наличие дополнительных или потеря целых хромосом (гиперплоидия или гиподиплоидия). У 90% больных острыми лейкозами выявляют структурные изменения кариотипа: транслокации (t) – обмен участками между хромосомами; делеции (del) – утрата хромосомной части; инверсии (inv) – поворот участка хромосомы на 180 градусов. Выделяют три прогностические группы на основе выявления определенных цитогенетических изменений при миелоидных лейкозах (таблица). Таким образом, к прогностически благоприятной группе относят пациентов с наличием t (15;17), t (8;21) и inv (16). Нормальный кариотип и цитогенетические изменения, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные, включают в группу среднего риска. К неблагоприятной прогностической группе относят пациентов с полным кариотипом, а также с del (5q), моносомией 5 или 7, изменениями 3q и t (6;9). Приблизительно 45% взрослых пациентов с ОМЛ имеют нормальный кариотип и обычно классифицируются как группа среднего риска. Общая 5-летняя выживаемость у таких пациентов составляет от 24 до 42%. Прогноз ОМЛ с нормальным кариотипом основывается на наличии генетических повреждений. При ОМЛ выявляется множество генетических изменений у большей части пациентов, только 25% пациентов с нормальным кариотипом не имеют известных мутаций. Последнее десятилетие ознаменовалось открытием новых биомаркеров, влияющих на течение острых лейкозов. Важны в плане прогноза мутации генов NPM1, FLT3/ITD, MLL-PDT, WT1, CEBPA, RAS, IDH1, IDH2, CBL, DNMT3A и некоторые другие. В дополнение к этим мутациям прогностически значимыми для пациентов с нормальным кариотипом ОМЛ являются экспрессии генов MN1, BAALC, ERG, ID1, AF1q, PRAME и WT1. [7,8,9].

Острый миелоидный лейкоз с мутацией NPM1 имеет четкие характеристики, включая ассоциацию с нормальным кариотипом, специфическим генно-экспрессионным профилем и клинически более благоприятным ответом на индукционную полихимиотерапию и лучшим прогнозом. [8,9].

FLT3/ITD встречается с частотой 35–45% у пациентов с нормальным кариотипом острого миелоидного лейкоза и является одним из факторов неблагоприятного прогноза.

Пациентов с ОМЛ и выявляемой CEBPA-мутацией в относят к группе среднего риска

Острые миелоидные лейкозы с tandemной дупликацией MLL-гена имеют худший прогноз и ассоциируются с достижением короткой ремиссии, короткой общей и безрецидивной выживаемостью. [8,9].

Пациентов с ОМЛ и выявляемой CEBPA-мутацией в относят к группе среднего риска. Острые миелоидные лейкозы с tandemной дупликацией MLL-гена имеют худший прогноз и ассоциируются с достижением короткой ремиссии, короткой общей и безрецидивной выживаемостью. [8,9].

AML1-ETO – маркер благоприятного прогноза, также может служить маркером при определении минимальной резидуальной болезни. Пациенты достигают ремиссии уже после первого курса индукционной химиотерапии, также хороший результат дает высокодозная химиотерапия цитарабином. AML1-мутацию находят у пациентов с впервые выявленным ОМЛ в вариантах M0 и M7 по FAB-классификации, при ОМЛ с трисомией 21 хромосомы и МДС. Доказано, что наличие этой мутации позволяет отнести пациентов к группе неблагоприятного прогноза с низким уровнем общей выживаемости. [8,9].





Сочетания реаранжировок AML1 и CBF $\beta$  с другими генами могут привести к образованию химерных белков, которые вызывают подавление активации транскрипции, что является плохим прогностическим фактором.

RAS-мутации встречаются в основном при моноцитотидном подтипе острого миелоидного лейкоза M4/M5 по FAB-классификации. Наличие этой мутации позволяет отнести пациентов к группе неблагоприятного прогноза. [8,9].

Приблизительно у 40% пациентов мутация NPM1 сочетается с мутацией FLT3 – внутренней тандемной дупликацией (FLT3/ITD). Пациенты, имеющие мутацию NPM1 в сочетании с мутацией FLT3/ITD, имеют плохой прогноз. Пациенты с мутацией NPM1 без FLT3/ITD имеют благоприятный прогноз. [8,9].

Во время рецидивов нередко наблюдаются эволюция кариотипа: в лейкозных клетках возникают новые хромосомные изменения – результаты опухолевой прогрессии. Вопрос о клиническом значении эволюции кариотипа при рецидивах ОЛ требует дальнейшего изучения. [10]

В исследовании ALL-REZ-BFM-90 впервые достоверно показано влияние интенсивности химиотерапии, а именно длительности перерывов между блоками (между началом одного и началом следующего за ним терапевтического элемента, согласно протоколу, не должно выживаемость более 21 дня). [11]. У 66 пациентов с перерывом между первым и вторым блоком менее 21 дня выживаемость составила 40%, а у 65 больных с перерывом более 25 дней - 20%. Таким образом, интенсивность химиотерапии определяется не только модификацией доз, но и плотностью проведения терапевтических элементов. [11].

Резистентность опухолевых клеток к химиопрепаратам является основной причиной рецидивов заболевания и смерти большинства больных (90%) [Young, 1990; Effert et al., 1992; Bashir et al., 1993]. Различают несколько факторов развития резистентности, к ним относятся [11]:

- 1) фармакокинетическая резистентность (низкая концентрация препарата в опухоли, плохая васкуляризация опухолей, высокое внутриопухолевое давление);
- 2) физиологическая резистентность (влияние pH в опухоли);
- 3) опухолевая ростовая кинетическая резистентность (низкая фракция делящихся клеток);

Существует два основных механизма возникновения клеточной лекарственной резистентности:

1. экспрессия специфических белков, отвечающих за «нейтрализацию» химиопрепарата в опухолевой клетке. К таким белкам относятся Pgp170, MRP, LRP, глутатион-трансфераза-П и т.д.;

2. нарушение механизма гибели клеток под действием химиопрепаратов. К этому механизму относится блокирование апоптоза при мутациях p53, гиперэкспрессии Bcl-2, уменьшение экспрессии CD95 и т.д. Было показано что противоопухолевые препараты могут действовать через CD95(Fas/APO-1) рецептор-лигандную систему, индуцируя экспрессию лиганда. Взаимодействие Fas-лиганда с экстрацеллюлярным доменом Fas-рецептора может приводить к его тримеризации и активировать процесс программируемой клеточной гибели. Отсутствие экспрессии CD95 рецептора в опухолевых клетках может приводить к их ускользанию от иммунологического контроля и блокированию запуска апоптоза, вызванного химиотерапией. Экспрессия CD95 рецептора и его связь с прогнозом исхода заболевания плохо изучены в солидных опухолях. Однако, при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей и миелодиспластическом синдроме (МДС) экспрессия рецептора CD95 имеет прогностическое значение. Было показано, что у детей больных ОЛЛ с CD95+ бластами медиана 10-летней выживаемости не была достигнута, тогда как в CD95-отрицательной подгруппе этот показатель составил 24 мес. Больные МДС, чьи клетки костного мозга экспрессировали этот антиген, имели лучшую выживаемость по сравнению с больными с CD95-отрицательными клетками. [12,13]

В исследованиях Johnstone R.W. с соавт. лейкемические линии клеток, экспрессирующие ген *mdr-1*, в отличие от их родительских *mdr-1*-линий, были резистентны к воздействию рекомбинантного FasL и  $\gamma$ -радиации, индукторов Fas-опосредованного апоптоза [13]. В опытах Friesen C. с соавт. отмечалось подавление расщепления ПАРП и апоптоза в *mdr-1+*, но не в *mdr-1-* клетках, после воздействия на них как FasL, так и цитостатиков. Повышенная резистентность в *mdr-1+* линиях клеток к апоптозу не была вызвана снижением захвата или повышением выброса цитостатиков из клетки и, вероятно, была связана со снижением экспрессии FasR на *mdr-1+* клетках, а также отсутствием повышения экспрессии FasL в ответ на воздействие цитостатиков [13,14,15], хотя это не было подтверждено другими авторами [16,17,18].

Принято считать, что субстратом последующего рецидива является так называемая резидуальная бластная популяция, т.е. клоногенные лейкемические клетки, пережившие атаки химиопрепаратов и сохранившие способность к пролиферации [19,20]. Наиболее важные из предполагаемых причин недостаточной противолейкемической эффективности химиотерапии следующие:

1. Воздействию цитостатических агентов в наибольшей степени подвергаются клетки, находящиеся в фазе митоза. Бласты, которые в момент индукционной терапии находятся вне митотической фазы клеточного цикла, могут составить резидуальную популяцию. Более того, показано, что синтез ДНК значительно усиливается в лейкемических клетках через 7 дней после экспозиции к цитостатикам [20,21].

2. Недостаточное накопление цитостатических препаратов в лейкемических клетках.

3. Цитостатические препараты могут подвергаться «обратному транспорту» из опухолевых клеток при помощи P-170, расположенного в мембранах клеток.



Как показывают исследования, блокировать этот процесс можно, если вводить больному одновременно с цитостатиками высокие дозы веропамила, хинидина, циклоспорина А [20,21].

На клеточном уровне противоопухолевая защита осуществляется клетками – лимфокинактированными киллерами. Низкий уровень или недостаточная их активность у больного может служить причиной того, что из резидуальной бластной популяции развивается клинический рецидив заболевания [22,23].

При ОЛ 43,8% случаев диагностируется ранний рецидив, у 56,2% больных возникают поздние рецидивы, в большинстве случаев экстрамедуллярного характера, в сроки от 0,5 года до 4 лет после отмены терапии. Изолированный рецидив наблюдается в 62,5% случаев, у 37,5% комбинированный рецидив. При этом на долю костномозгового рецидива приходится 75%, примерно у 7-10% больных происходит рецидив лейкоза в центральную нервную систему [22,23,24].

Отмечено, что нейролейкоз чаще развивается при лимфобластном цитоморфологическом варианте ОЛ. У мальчиков нейролейкоз встречается в 2 раза чаще, чем у девочек. В большинстве случаев (55-60%) нейролейкоз диагностируется в период полной костномозговой ремиссии. В 30-35% случаев сочетается с генерализованным рецидивом [22].

Если нейролейкоз развивается, как правило, по протяжении 1-2 лет ремиссии, то специфическое поражение половых желез считается отдаленным клиническим проявлением патоморфоза леченого лейкоза и, как правило, развивается на фоне продолжающегося костномозгового благополучия [22]. Рецидивы ОЛ в яички объясняются наличием гемато-орхического барьера и незначительным проникновением химиотерапевтических препаратов в ткань яичка. [23].

На фоне химиотерапии по протоколу ALL-REZ-BFM-90 у 60-70 % детей с ОЛ отмечались полные ремиссии продолжительностью свыше 5 лет [20]. Но даже в самых оптимистических сообщениях шансы на выздоровление после рецидива не превышают 25% [20]. Поэтому основными направлениями в лечении рецидивов ОЛ у детей станут: химиотерапия-рандомизация в индукции, блоктапия против продолжительной терапии, жесткое соблюдение интервалов между инициальными блоками, сдвиг только по клиническим показаниям, поддерживающая терапия, MRD мониторинг. [24].

С появлением новых протоколов лечения ОЛ (ALL-MB-2008, AML-BFM 2004.) выживаемость увеличилась, процент рецидивов по данным разных источников составляет от 5 до 10%. Но актуальность рецидивов все еще остается. [25,26]. Тут встает вопрос о минимальной остаточной болезни (МОБ), или минимальной резидуальной болезни (МРБ, Minimal residual diseases). Под этим понимают популяцию опухолевых клеток, оставшуюся в организме после достижения клинико-гематологической ремиссии (когда количество бластных клеток в миелограмме менее 5%).

На сегодняшний день считается что MRD является основной причиной рецидивов болезни и дальнейшая консолидирующая или поддерживающая терапия бывает направлена именно на уничтожение остатков опухолевых клеток. [25,26].

Наибольшее значение имеет оценка MRD по завершении первого этапа терапии [[25,26]. В серии крупных исследований было убедительно показано, что статус MRD по завершении 4–6 нед. интенсивной терапии является наиболее значимым прогностическим фактором, позволяющим выявить группу с низкой вероятностью рецидива (<5%) и группу с вероятностью рецидива, превышающей 75%. Как и ранний ответ на терапию, исследование MRD является интегральным отражением биологических особенностей опухоли, ее чувствительности к проводимой терапии, а также индивидуальных вариаций метаболизма химиопрепаратов. В большинстве современных протоколов окончательное определение группы риска проводится в соответствии со статусом MRD на исходе первого этапа терапии. Дополнительный контроль MRD на более отдаленных сроках позволяет выявить группу пациентов, которым необходима максимальная интенсификация терапии, вплоть до выполнения пересадки кроветворных стволовых клеток в первой ремиссии [24,25,26].

Таким образом, в ходе анализа доступных нам литературных источников, можно предположить что развитие рецидивов ОЛ зависит в значительной степени от того, насколько полно и грамотно учитываются прогностически благоприятные и, особенно, неблагоприятные факторы, так же от не соблюдения протоколов лечения.

#### Список литературы:

1. Баранов А.А. Национальное руководство по Педиатрии. ГЭОТАР-Медия 2009 г. подготовлено под эгидой Союза педиатров России и Ассоциацией медицинских обществ по качеству.
2. Стренева О.В., Дудкин С.А., Махортых Т.Ж., Фечина Л.Г., Сухачева М.В., Шамардина А.В., Тимаков А.М., Рогачева Е.Р., Карачунский А.И. «Результаты терапии подростков с острым лимфобластным лейкозом: промежуточный анализ мультицентрового исследования ALL-MB91 и ALL- BFM90». Материалы X Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 8-12 апреля 2003 г., Москва, с. 45.
3. Руководство по гематологии в 3 т. Т.1. Под ред. А.И.Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2002, - 280с.
4. Бортникова О.Г. Диссертация на тему «Особенности течения острого лимфобластного лейкоза у детей в зависимости от его иммунологического фенотипа» 2006 г.



5. М.А. Масчан, Н.В. Мякова Острый лимфобластный лейкоз у детей ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ, ФГУ Российская детская клиническая больница МЗ РФ, Москва. // Онкогематология №1—2, 2006г.
6. Кривцова Л.А., Осмульская Н.С., Коцкая Н.Н. Острый лимфобластный лейкоз у детей Омской области: клиника и исход в зависимости от его иммунологического фенотипа. // *Мать и Дитя в Кузбассе.* №3(42) 2010г. Стр. 22-25
7. А.Г. Румянцев. Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения // *Российский журнал Гематологии и онкологии.* 2017г. 1том. Стр 30-36
8. Козич Ж.М.1, Новик Д.К.1, Смирнова Л.А. Прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров при остром миелобластном лейкозе.// *Медицинские новости.* 2015г. № 9. Стр.4-6
9. Дж.Е. Рубнитц. Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза.// *Российский журнал Гематологии и онкологии,* 2016г. том 3. Стр.49-51.
10. Коленкова Г.В. Маркеры ОЛ в диагностике и прогнозе заболевания у детей.// *Гематология и трансфузиология.* - 2001.- том 47.- №3.- С.27-29.
11. Самочатова Е.В., Асланян К.С, Беликова Л.Ю. Причины неудач при лечении детей, больных ОЛЛ по модифицированному протоколу БФМ - ОЛЛ - 90: ретроспективный анализ. // *Consilium medicum,* приложение.- 2002.- С.31-32.
12. Cullen K.V., Davey R.A., Davey M.W. Drug resistance does not correlate with resistance to Fas-mediated apoptosis// *Leuk. Res.* – 2001. – Vol. 25, №1. – P. 69
13. Hofmann A., Wolf J., Diehl V., Staratschek-Jox A. Cultivated H-RS cells are resistant to CD95L-mediated apoptosis despite expression of wild-type CD95. *Exp Hematol* 2000; 28 (3): 348—351.
14. Самочатова Е.В., Масчан А.А., Асланян Р.С. и др. Результаты программного лечения острого нелимфобластного лейкоза у детей в 8 клиниках России. Ретроспективный анализ.// *Гематология и трансфузиология* 1999;2:1—13.
15. Хомякова Т.Е., Стренева О.В., Муторова О.Ю. и др. Ретроспективный анализ результатов лечения первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей в семи клиниках России и Белорусии. Материалы V ежегодной российской онкологической конференции М.- 2001.- С. 160-162.
16. Карачунский А.И., Беликова Л.Ю., Штакельберг А. и др. Лечение рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей: основные итоги в группе ВФМ и анализ собственного 7-летнего опыта.// *Гематол. и трансфузиол.* 1998; 43(6): 8—13. 5.
17. Чернов В.М., Бурдаева Д.Д. Критерии оценки основных медико-статистических показателей при изучении лейкозов у детей. // *Гематология и трансфузиология.*-1999.-№ 4.- С.48-50.
18. Г.А. Алескерова, М.А. Шервашидзе, А.В. Попа, Т.Т. Валиев, Б.В. Курдюков, Н.А. Батманова, Г.Л. Менткевич. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC ВФМ-2002. *Онкопедиатрия* 2016г. Том 3(4). Стр. 302-308. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635.
19. Подосенова Н. П., Коленкова Г. В., Пивоварова А. И., Тимаков А. М. Иммунофенотипы лейкозных клеток у детей с острым лейкозом при прогрессировании заболевания *Гематология и трансфузиология.* - 2003.- том 47.- №3.- С.27-29.
20. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood,* 2009, 113(18), p.4153–4162. 8
21. Eckert C, Biondi A., Seeger K. et al, Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia *Lancet.*-2001.-3 58(9289),
22. Е. А. Баскина, О. М. Целоусова, Е. В. Данилова, И. П. Татаурова, Н. В. Исаева. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB 2008. // *Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины.* 2015г. стр. 241-242.
23. Маякова Н.В., Карачунский А.И. Нейролейкемия. Проблемы диагностики, профилактики и лечения. // *Гематология и трансфузиология.* -2000.- №6.- С.35-39.
24. Aurich G, Plenert W, Zintl F. Diagnostie and the rapeutie aspects of leukoses in childhood. // *Blood.*- 2001.- №27(1).- P. 455-460.
25. Мониторинг минимальной остаточной болезни в гематологической клинике. *Медицинская наука Армении НАН РА т. 4 2013г. УДК 616/618.037. С.С. Дагбашян, Л.С. Саакян, А.Г. Захарян, Э.Е. Кабасакалян, М.Г. Анастасиади, А.А. Пепанян*
26. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Москаленко М.В., Абдулкадыров К.М. Острый миелоидный лейкоз и минимальная резидуальная болезнь. *Бюл. СО РАМН,* 2011, т.31, 2, с.6-13.



## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДОК НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Орынбай Ф. О., <sup>1</sup>Уразалиева К.Т., <sup>1</sup>Мындыбаева С.Р., <sup>2</sup>Шарипова М.Н.,  
<sup>2</sup>Маршалкина Т.В.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова<sup>1</sup>  
Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК<sup>2</sup>

Под лихорадкой неясного генеза (ЛНГ) или fever of unknown origin (FUO) понимаются клинические случаи, характеризующиеся стойким (более 3 недель) повышением температуры тела выше 38°C, которое является главным или даже единственным симптомом, при этом причины заболевания остаются неясными после проведения рутинного, а в ряде случаев и дополнительного обследования (то есть лихорадка неясного генеза является диагнозом исключения).

Термин лихорадка неясного генеза (ЛНГ), впервые был дан Petersdorf и Beeson (1961), подразумевая именно те состояния, при которых температура тела выше 38,3°C (101°F) при нескольких измерениях; или заболевание (состояние), сопровождающееся повышенной температурой тела, длившееся более 3 недель; отсутствие диагноза у пациента, несмотря на диагностические процедуры, выполненные на протяжении 1 недели в условиях стационарного отделения [1]. В педиатрической практике чаще стали использовать несколько иное определение, согласно которому ЛНГ — это лихорадка продолжительностью более 2 недель, в течение которых невозможно установить диагноз, даже обследовав ребенка в условиях стационара.

К настоящему времени считается, что этиологическая структура ЛНГ выглядит следующим образом: инфекционные болезни (30–40 %), опухолевые процессы (20–30 %), системные заболевания соединительной ткани (10–20 %) и другие разнообразные заболевания (15–20 %). Удельный вес каждой из этих групп болезней в структуре ЛНГ колеблется по данным разных авторов, что может быть обусловлено многочисленными факторами (географический регион, специфика стационаров, возраст пациентов, уровень обследования, достоверность диагноза).

По мере совершенствования старых и появлению новых диагностических методов наметился прогресс в расшифровке причин многих случаев лихорадок. Однако и по сей день в 5–30 % от всех случаев ЛНГ ее причину выяснить не удается даже после всестороннего и обстоятельного обследования [1-4]. Как правило, это происходит при атипичном течении распространенного заболевания или при развитии нестандартной реакции на фармакологические средства. К тому же по мере увеличения длительности лихорадки шансы на выявление инфекционных заболеваний уменьшаются. Особенно это касается клинических случаев, когда длительное повышение температуры не совсем укладывается в рамки инфекционного процесса и тщательное всестороннее клиническое, инструментальное, биохимическое обследование, а также длительное наблюдение ребенка не выявляет каких либо воспалительных очагов заболевания, с которыми эту температуру можно связать, а повышение температуры тела, как правило, является единственным или единственно явным клиническим признаком, по крайней мере в дебюте развития заболевания [3].

Многочисленные последние публикации в ведущих отечественных и зарубежных периодических изданиях по-прежнему свидетельствуют, что ЛНГ у детей является весьма актуальной и, зачастую, крайне сложной в своем решении проблемой современной педиатрической практики, что связано не только с неясностью диагноза и задержкой лечения на неопределенный срок, но и с длительным пребыванием больного в стационаре, большим объемом обследования, нередко дорогостоящего, утратой доверия больного к врачу [2, 4].

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** – проанализировать этиологическую структуру и особенности клинического течения ЛНГ у детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 1362 историй болезней детей, находившихся на стационарном лечении в отделении сложной соматической патологии Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦ ПДХ) за период с 2015 по 2017 годы. Из них было отобрано для дальнейшего тщательного анализа 16 историй болезней детей в анамнезе которых отмечалась длительная лихорадка (более 3 недель) неизвестной этиологии.

Среди них 8 девочек (50%) и 8 мальчиков (50%). Средний возраст детей составил 4,5 года, медиана - 2,5 года: 3 детей (18,75%) были в возрасте до года, 8 детей (50 %) - от 1года до 5лет, 3 (18,7%) - от 5 до 10 лет, 2 детей (12,5%) – старше 10 лет.



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано 1363 истории болезней больных детей, находившихся в клинике НЦП и ДХ за трехлетний период с 2015 по 2017 годы. Было зарегистрировано 19 медицинских карт детей, отвечавших критериям ЛНГ, что составило 1,4% случаев среди всех госпитализированных детей.

Средняя длительность лихорадочного периода на момент госпитализации составила 79,2 дней, а средняя длительность пребывания в стационаре – 22,3 дня.

ЛНГ регистрировались с одинаковой частотой у девочек и мальчиков (соответственно 50% и 50%). Средний возраст детей составил 4,5 года, медиана - 2,5 года: 3 детей (18,75%) были в возрасте до года, 9 детей (56,25%) - от 1 года до 5 лет, 2 (12,5%) - от 5 до 10 лет, 2 детей (12,5%) – старше 10 лет.

Практически все дети, без исключения, на догоспитальном этапе получали длительно антибиотикотерапию. Использовались антибиотики практически всех групп, включая в некоторых случаях и антибиотики фторхинолонового ряда.

Длительность лихорадки на период госпитализации варьировала: у (43,75% - 7 случаев) продолжительность лихорадки составляла до 3 месяцев, в 3 случаях (18,75%) - от 3 до 6 месяцев, по 3 (по 18,75%) случая от 6 до 9 месяцев и от 9 до 12 месяцев.

У всех 19 детей лихорадка развивалась остро, с проявлениями симптомов интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря в весе), сочетаясь в единичных случаях с увеличением лимфатических узлов у 1 (6,25%), с минимальными желудочно-кишечными расстройствами (срыгивание) у 1 (6,25%).

Субфебрильный тип температуры (37,2-38 °С) с двумя – тремя эпизодами подъема температуры выше и 38,1°С в течение дня отмечался у 7 (43,75%) пациентов, фебрильный тип (38,1-39 °С) у 5 (31,25%), у 3 (18,75%) пациентов пиретическая лихорадка (39,1-40°С), у 1 (6,25%) гиперпиретическая (выше 40,0°С).

Характер температурной кривой среди анализированных случаев ЛНГ выглядел следующим образом. У 4 (25%) пациентов лихорадка имела послабляющий или ремитирующий тип (суточные колебания температуры превышали 1°С, опускались ниже 38°С, но не достигали нормальных цифр). У 3 (18,75%) больных - возвратный тип (высокая лихорадка в течение 2-7 дней, чередующаяся с периодами нормальной температуры, длящейся несколько дней, лихорадочный период начинался внезапно и также внезапно заканчивался). У 2 (12,5%) пациентов были с волнообразной (нарастание температуры постепенное, изо дня в день до высоких цифр с последующим снижением ее и повторным формированием отдельных волн), у 3 (18,75%) атипичным (отсутствие каких-либо закономерностей подъема и снижения температуры) типами. У 2 (12,5%) постоянной (температура тела превышала 39°С, с максимальным различием между утренней и вечерней температурой тела на 1°С, в течение дня оставалась равномерно высокой). По одному случаю (6,25%) встречались дети с инверсной (извращение суточного температурного ритма с более высокими подъемами температуры в утренние часы), и интермиттирующей (суточные колебания максимальной и минимальной температуры не менее 1°С, с чередованием нормальной и повышенной температуры) лихорадками.

Дети госпитализированы со следующими направительными диагнозами: первичный иммунодефицит? - 6 (37,5%), лихорадка неясной этиологии - 3 (18,75%), лихорадка неустойчивая - 2 (12,5%), длительный фебрилитет - 1 (6,25%), устойчивая лихорадка - 1 (6,25%), двусторонняя пневмония - 1 (6,25%), мочекаменная болезнь – 1 (6,25%), лимфаденит - 1 (6,25%). Следует отметить, что совпадений с окончательным диагнозом не было ни в одном случае.

Уровень гемоглобина показал, что у детей была анемия разной степени. Анемия I степени (90-110 г/л) встречалась у 6 (37,5%), анемия II степени (70-90 г/л) у 5 (31,25%), анемия III степени (50-70 г/л) у 1 (6,25%). У 4 (25%) уровень гемоглобина был в пределах возрастной нормы.

У более половины детей – 10 (62,5%) уровень лейкоцитов в периферической крови был в пределах возрастной нормы ( $4-10 \cdot 10^9/\text{л}$ ), умеренный лейкоцитоз ( $10-20 \cdot 10^9/\text{л}$ ) отмечался в 5 (31,25%) случаях и нейтропения ( $0-4 \cdot 10^9/\text{л}$ ) у 1 (6,25%) пациента. У большинства больных 12 (75%) отмечался тромбоцитоз ( $320 \cdot 10^9/\text{л}$  и выше), тромбоцитопения ( $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$ ) была у 1 (6,25%) и у 3 (18,75%) были в пределах нормы ( $150-320 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

Уровень СОЭ в половине случаев 7 (43,75%) был в диапазоне нормативных показателей (до 10 мм/ч), у остальных отмечалось ускорение СОЭ: у 5 (31,25%) – от 15-30 мм/ч, у 2 (12,5%) - 30 мм/ч и выше, у 1 (6,25%) – 30- 50 мм/ч, у 1 (6,25%) - 50 мм/ч и выше.

В результате проведенного комплекса дополнительных клинических и лабораторно-инструментальных исследований среди пациентов с ЛНГ диагноз уточнен в 12 (75%) случаях. По данным нашего анализа инфекционно-воспалительные заболевания нашли свое подтверждение у 5 (31,3%) госпитализируемых больных с ЛНГ. В структуре данной группы заболеваний у 2 детей имела место пневмония, обусловленная атипичными (микоплазмой) факторами и персистирующими вирусными инфекциями – ЦМФ и вирусом Эпштейн–Барра. В структуре ЛНГ онкогематологическая патология составила 10,5% (2 детей) - расширенный лабораторно-диагностический поиск позволил определить гематофагоцитарный синдром и кисту брюшной полости. В группе прочих заболеваний по 1 (6,25%) случаю составили такие заболевания, как первичный им-



мунодефицит, аутоиммунный гепатит, метаболический синдром, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Детей с данной патологией было 6 (37,5%). В 25% случаев причину длительной лихорадки установить не удалось.

На основании проведенного ретроспективного анализа историй болезней детей с ЛНГ предлагаем следующий диагностический алгоритм для уточнения этиологии ЛНГ, предполагающий этапность их проведения.

Лабораторно-инструментальным методам исследования предшествовало проведение трехчасовой термометрии, а также аспиринового теста: прием разовой возрастной дозировки парацетамола с контрольной термометрией через 40 минут, для определения пирогенного или непирогенного характера лихорадки.

1 этап этап: анализ предшествующих (проводимых на догоспитальном периоде обследования) или проведение в условиях стационара рутинных методов исследования, предполагавших подробный сбор анамнеза, тщательное физикальное обследование ребенка и обязательный осмотр специалистов (отоларинголога, пульмонолога, кардиолога, невропатолога), а по показаниям – онкогематолога, гастроэнтеролога, хирурга, окулиста, инфекциониста, фтизиатра. Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, СОЭ; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови, бактериологические посевы биологического материала носоглотки (мокрота, мазок из зева) крови кала, мочи на патогенную флору и грибы; рентгенография органов грудной клетки; ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости.

2 этап: дополнительные лабораторно-инструментальные тесты – общий анализ крови и общий анализ мочи в динамике (каждые 7 – 10 дней, биохимический анализ крови, с определением неспецифических факторов воспаления: СРБ, АСО, ревмофактора, щелочной фосфатазы); серологические реакции на определение титров сывороточных антител против возбудителей зоонозных инфекций (бруцеллез, листериоз, туляремия, иерсиниозы, токсоплазмоз, вирус Эпштейн–Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), ПЦР ДНК ВЭБ и ЦМВ; маркеры парентеральных гепатитов А, В, С; определение антинуклеарных антител. Иммунологическое исследование клеточного, гуморального звена иммунитета и фагоцитоза. По показаниям исследование глазного дна; проведение люмбальной пункции.

Данный этап диагностики также предполагал проведение антибактериальной терапии, согласно чувствительности у определенной группы детей, с сохраняющейся ЛНГ и выделением условнопатогенной флоры в умеренных и высоких титрах в биологических средах, при отсутствии явного очага бактериальной инфекции.

3 этап: расширенный диагностический поиск рентгенологическое исследование костей, параназальных синусов (рентгенография, компьютерная томография, ядерно–магнитный резонанс); ФЭГДС; электроэнцефалография; эхокардиография; миелограмма. Исследования, объединенные в 3-ю группу, проводились в последнюю очередь и по показаниям, с учетом предыдущих результатов исследования и предполагаемой патологии.

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что у большинства больных (75%), путем тщательного клинического исследования и всестороннего использования лабораторных и инструментальных методов исследования, имеется возможность выяснить причины ЛДГ. Дифференциальная диагностика ЛНГ - длительный и чаще дорогостоящий метод обследования. Спектр заболеваний, лежащих в основе ЛНГ, достаточно широк как инфекционной (31,3%), так и неинфекционной этиологии. и, как правило, требует консультаций специалистов многих профилей. У определенной части больных (25%) причина лихорадки осталась нераспознанной, что диктует необходимость длительного катамнестического наблюдения за этой группой больных детей.

#### Список литературы:

1. Хоменко В.Е. Лихорадка неизвестного происхождения у детей: диагностика причин// Здоровье ребенка. 2013, 1(44): 131-134
2. Дворецкий Л.И./Лихорадка неясного генеза. Вечная клиническая интрига / 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 176 с.
3. Akpede GO1, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. // Paediatr Drugs. 2001;3(4):247-62.
4. Mayxay M, Sengvilapaseuth O, Chanthongthip A, Dubot-Pères A, Rolain JM, Parola P, Craig SB, Tulsiani S, Burns MA, Khanthavong M, Keola S, Pongvongsa T, Raoult D, Dittrich S, Newton PN., Causes of Fever in Rural Southern Laos.// Am J Trop Med Hyg. 2015; 93(3):517-20.



## ХАРАКТЕРИСТИКА ИНИЦИАЛЬНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ДЕТЕЙ В КАЗАХСТАНЕ.

<sup>1</sup>Плеханова Т. А., <sup>2</sup>Боранбаева Р. З., <sup>2</sup>Абдилова Г.К.

<sup>1</sup>Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

<sup>2</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г. Алматы

Болезнь Гоше - лизосомная болезнь накопления, в его основе которой лежит дефицит фермента глюкоцереброзидазы, приводящее к прогрессирующему увеличению паренхиматозных органов, поражению костной системы, глубоким нарушениям гемопоеза и у небольшой части больных поражению центральной нервной системы [1].

Клиническая картина БГ полиморфна, имеет исключительно гетерогенное клиническое течение и может протекать, начиная от совершенно бессимптомного течения до случаев летальности новорожденных, развития водянки плода и ихтиоза [2, 3]. Это обусловлено наличием большого количества различных мутаций в гене GBA, а также дополнительным влиянием эпигенетических факторов на фенотип [3, 4].

В настоящее время идентифицировано около 350 мутаций [4]. Наиболее частые мутации N370S, L444P, 84GG и IVS2+1. Результаты молекулярно-генетического анализа в мире демонстрируют возможную концентрацию отдельных мутаций в различных этнических группах: N370S – Израиль, Россия, США, Германия, Испания, Греция, L444P - Корея, Тайвань, Япония, Египет, Швеция, 84GG – вторая по частоте среди евреев ашкенази [4, 5, 6].

При изучении корреляции генотипа и фенотипа по данным Международного регистра БГ, были выявлены некоторые закономерности [7]. Например, наличие хотя бы одного аллеля N370S является диагностическим вариантом типа I, тогда как генотип L444P / L444P часто связан с нейропатическими типами [6, 7, 8]. Однако четкой корреляции между генотипом, величиной ферментативной активности глюкоцереброзидазы и клиническим течением БГ до настоящего времени не установлено [9].

Учитывая тот факт, что БГ имеет свои клинико-диагностические особенности в различных популяциях в зависимости от преобладания типа мутации и эпигенетических факторов, мы решили изучить клинические проявления БГ у наших пациентов.

В настоящее время в связи с развитием персонализированной медицины все большее внимание в мире уделяется орфанным заболеваниям. БГ не является исключением, в настоящее время разработаны методы диагностики и лечения данного заболевания. За последние годы в РК была проведена большая работа, направленная на улучшение диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с БГ. С 2009 года пациенты обеспечиваются лекарственными препаратами для проведения патогенетического лечения из средств республиканского бюджета. В 2010 г. была налажена ферментная и генетическая диагностика БГ по образцам сухой крови в референс-лабораториях Германии и Австрии. Ежегодно проводятся обучающие мастер-классы и семинары среди врачей ПМСП. Но, не смотря на столь значительную проведенную работу, выявляемость пациентов с БГ среди казахстанской популяции остается низкой. Частота встречаемости БГ в Казахстане составляет 1:300 000, что значительно отличается с общемировыми показателями 1:60 000 – 1:100 000.

Значимость ранней диагностики БГ нельзя переоценить, так как БГ может приводить к инвалидизации при позднем начале ферментозаместительной терапии (ФЗТ). При прогрессировании БГ может развиться портальная гипертензия, цирроз печени [1, 10, 11], однако наиболее значимыми осложнениями, приводящими к тяжелой инвалидизации, являются костные поражения. Спектр вовлечения костей чрезвычайно широк: остеопения и остеопороз, нарушения в ремоделировании костной ткани, остеонекроз, остеолитический [9, 12, 13].

В нашем исследовании представлен анализ наиболее часто встречающихся клинических проявлений БГ у детей в казахстанской популяции и на основании полученных данных приведены рекомендации для практического здравоохранения с целью улучшения ранней диагностики БГ.

**Целью** нашего исследования явилось изучить особенности инициальных клинико-лабораторных данных у детей с БГ в Казахстане.

### Материалы и методы

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ данных историй болезни и амбулаторных карт у 15 детей с БГ в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 3 года 8 месяцев, медиана – 3 года. Всем детям диагноз БГ был подтвержден в НЦПДХ на основании клинических симптомов и снижения уровня активности фермента  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в образцах сухой крови. Лабораторная диагностика ферментативной активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы и генетический анализ проводились в референс-лабораториях Германии и Австрии. Генетический анализ методом прямого автоматического секвенирования был проведен 14 (93%) детям из 15. Были исследованы все кодирующие экзоны гена (GBA), а также прилегающие интронные области.



В ходе исследования проводился анализ инициальных показателей антропометрических данных (вес и рост), общего анализа крови (ОАК), ультразвуковой диагностики печени и селезенки, описано проявление геморрагического синдрома и костных болей. Оценка антропометрических данных проводилась с помощью графиков веса (кг) и роста (см) в зависимости от возраста ребенка и пола, разработанных институтом педиатрии США (Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000).

ОАК проводился ручным методом. Оценка показателя гемоглобина: выше 110 г/л - норма, 90-110 г/л – анемия 1 степени, 70-90 г/л анемия 2 степени, ниже 70 г/л – анемия 3 степени.

Оценка показателя тромбоцитов: выше  $150 \times 10^9/\text{л}$  - норма,  $20-150 \times 10^9/\text{л}$  – тромбоцитопения 1 степени,  $10-20 \times 10^9/\text{л}$  – тромбоцитопения 2 степени, менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  – тромбоцитопения 3 степени.

Оценка показателя лейкоцитов: выше  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  – норма,  $1,5-4,0 \times 10^9/\text{л}$  – лейкопения 1 степени,  $0,5-1,5 \times 10^9/\text{л}$  – лейкопения 2 степени, менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  – лейкопения 3 степени. С помощью программы Microsoft Excel построены графики инициального уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов.

Интерпретация данных ультразвуковой диагностики печени и селезенки проводилась по нормативам разработанными профессором Пыковым М.И. [14]. Учитывались вертикальные размеры левой (ВЛД) и правой (ВПД) доли печени, площадь селезенки. Исследование миелограммы проводилось в лаборатории НЦПДХ, окраска по Романовскому – Гимзе. Мазки просматривались под малым увеличением микроскопа ( $\times 100$ ), затем под большим увеличением микроскопа ( $\times 1000$ ) с иммерсией.

### Результаты исследования

Частота встречаемости БГ в Казахстане составляет 1:300 000, что разнится с общемировыми показателями 1:60 000 – 1:100 000 [15]. Частота встречаемости БГ по регионам РК значительно варьирует. Так в Северо-Казахстанской области отмечается наиболее высокая выявляемость пациентов с БГ 1:80 000, а в Южно-Казахстанской области наиболее низкая, данный показатель здесь составил 1:1 280 000.

Среди 15 пациентов, вошедших в исследование, 12 детей с I типом (80%), трое с III типом (20%). При распределении по национальному признаку составили 13 человек (86%), русский – 1 (7%), кореец – 1 (7%).

Из 15 детей 14 был проведен цитогенетический анализ, который показал, что наиболее часто встречающимися мутациями среди казахстанской популяции являются L444P – 10 (37%), F213I - 4 (15%), N370S - 3 (11%), E272D – 2 (7%), другие мутации – 8 (30%). У одного пациента выявлена только одна мутация, что вероятно связано с возможностями примененного цитогенетического метода исследования, так как клиническая картина, снижение активности фермента глюкоцереброзидазы и положительной динамики на фоне ФЗТ, подтверждают данный диагноз.

Анализ антропометрических показателей, таких как вес и рост, выявил отставание в физическом развитии у 14 детей из 15 (93%). Показатель роста был в пределах нормы у одного ребенка (7%), в области ниже среднего у двух детей (13%), в области низких величин у троих детей (20%), в области очень низких величин у 9 детей (60%). Показатель веса был в пределах нормы у одного ребенка (7%), в области ниже среднего у одного ребенка (7%), в области низких величин у 4 детей (26%), в области очень низких величин у 9 детей (60%) (рис. 1 и 2).

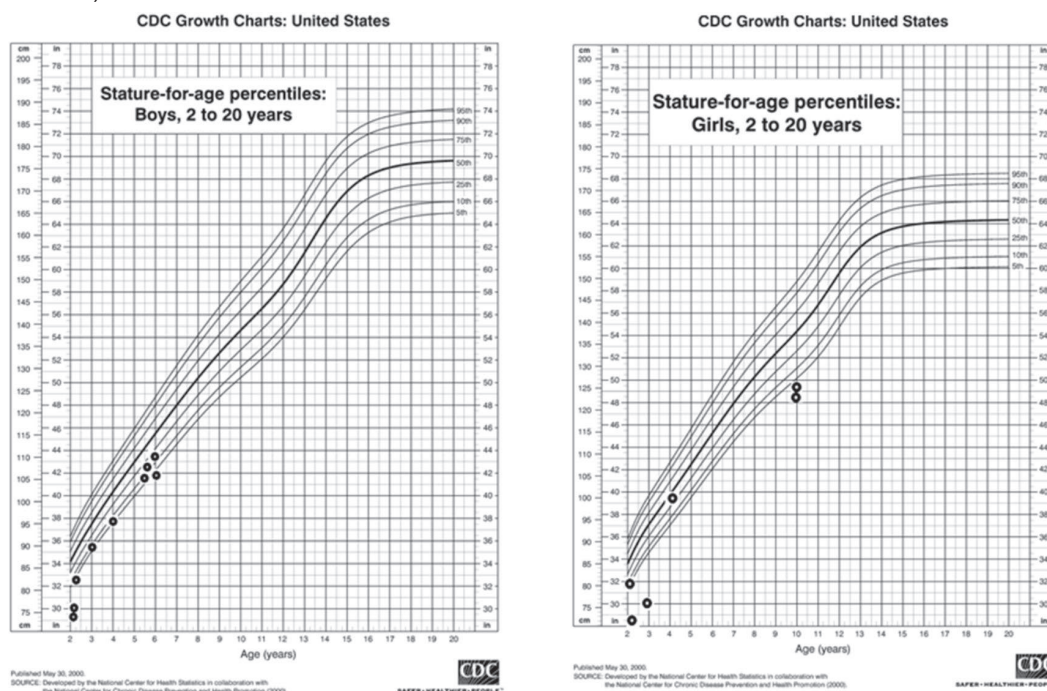
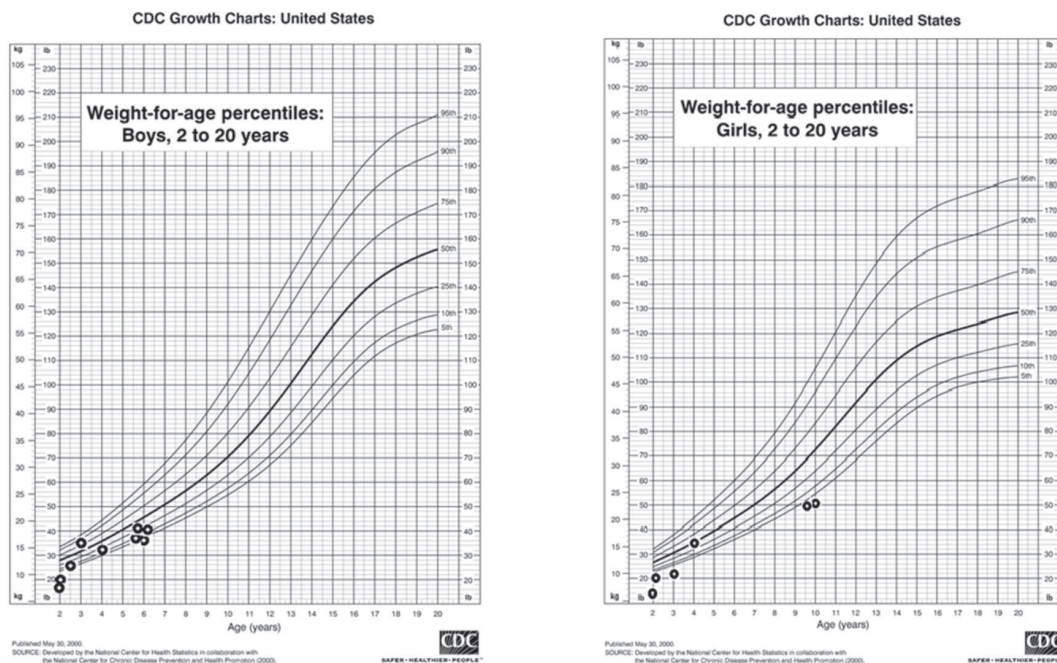


Рисунок 1. Инициальные показатели роста у детей с БГ





**Рисунок 2.** Инициальные показатели веса у детей с БГ

Геморрагический синдром отмечался у 11 детей (73%), из которых у двух в виде кровотечений и кожного синдрома, у 8 только в виде носовых кровотечений и у одного в виде носовых и десневых кровотечений.

Костные боли ощущали 5 детей (33%), у одного из них отмечался эпизод костного криза в виде выраженных болей в правом коленном суставе, отеком и покраснением сустава, гипертермией.

У всех детей на момент верификации диагноза выявлена гепатоспленомегалия. Увеличение размеров печени во всех случаях не превышало более чем в 2 раза. Увеличение правой доли печени у 11 детей в 1,5-2 раза, у 4 детей меньше чем в 1,5 раза. Увеличение левой доли печени в 1,5-2 раза у 6 детей, меньше чем в 1,5 раза у трех детей, у 6 детей данный показатель оставался в пределах нормы. Спленомегалия имела более выраженный характер. У 5 детей селезенка была увеличена в 1,5 раза (33%), у 7 детей в 2 раза (47%), у трех детей в 3 раза (20%) (таб.1). По данным клинического осмотра у 11 детей (73%) нижний полюс селезенки находился в малом тазу, у 4 селезенка пальпировалась на 4,0-6,0 см ниже края левой реберной дуги.

**Таблица 1.** Инициальные данные УЗИ исследования печени и селезенки у детей с БГ

Пациент	Возраст на момент исследования	УЗИ печени		УЗИ селезенки (см <sup>2</sup> )
		ВПД (мм)	ВЛД (мм)	
1	3 года	114	92	94
2	5 лет	121	100	57
3	2 года	115	46	120
4	2,5 года	128	63	113
5	3 года	141	87	81
6	3 года	113	67	130
7	4 года	106	42	105
8	5 лет	129	70	72
9	6 лет	116	81	73
10	2 года	121	70	82
11	2 года	117	72	116
12	9 лет	124	45	133
13	1,5 года	96	42	83
14	4 года	104	39	68
15	3 года	104	44	54

Снижение показателей крови выявлено у 13 детей из 15 (87%). Анемия I степени выявлена у двух детей (13%), анемия II степени у 9 детей (60%), анемия III степени у трех детей (20%), показатель гемоглобина был в пределах нормы только у одного ребенка (7%) (Рис 3). Анемия имела во всех случаях гипохромный характер, цветовой показатель (ЦП) в пределах 0,56-0,8. Лейкопения легкой степени отмечалась у 7 детей (47%) (Рис. 4). Тромбоцитопения легкой степени была у 11 детей (73%) (Рис.5).



### Инициальные показатели Hb у детей с БГ

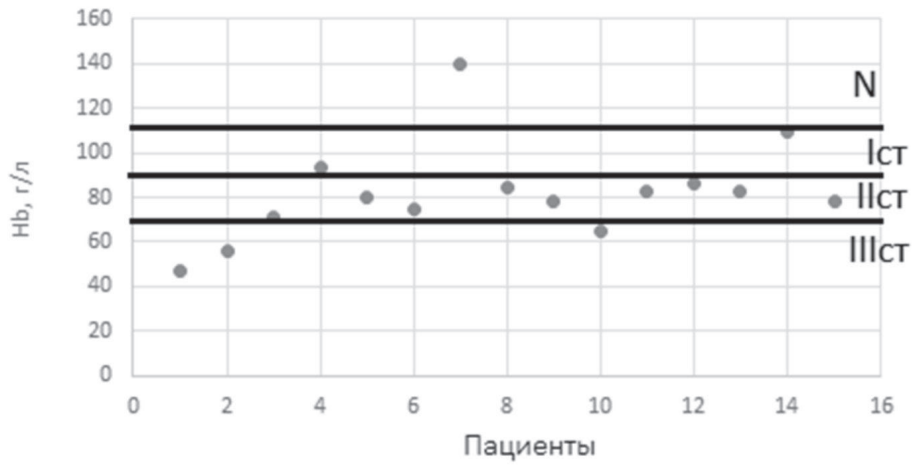


Рисунок 3. Инициальные показатели гемоглобина у детей с БГ

### Инициальные показатели лейкоцитов у детей с БГ

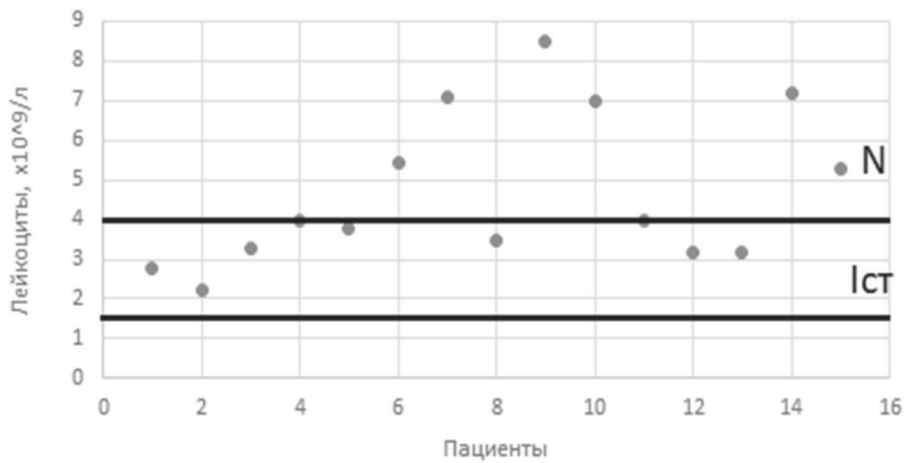


Рисунок 4. Инициальные показатели лейкоцитов у детей с БГ

### Инициальные показатели тромбоцитов у детей с БГ

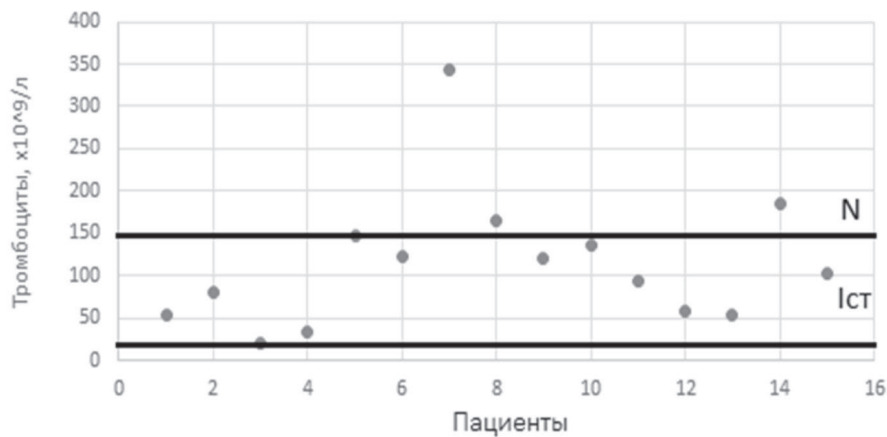


Рисунок 5. Инициальные показатели тромбоцитов у детей с БГ



Миелограмма была проведена 13 пациентам из 15 (87%). Клетки Гоше обнаружены у 9 детей (69%).

Всем пациентам было проведено исследование активности фермента  $\beta$ -глюкоцереброзидазы. В каждом случае было диагностировано снижение активности данного фермента, что подтверждало диагноз БГ. Значения результатов анализа составили от 0,01 до 0,5  $\mu\text{mol/l/h}$  ( $>2,5$ ).

### **Выводы**

По результатам наших исследований в 80% случаев пациентам был выставлен диагноз БГ, тип 1. Но, по результатам генетического исследования в 52% выявлены мутации L444P и F213I. В литературе эти мутации более характерны для БГ, тип III [15]. Данное несоответствие может быть связано с ранним возрастом детей на момент постановки диагноза и более поздним проявлением неврологической симптоматики.

Инициальными клинико-лабораторными проявлениями у детей с БГ в РК были: гепатоспленомегалия в 100 %, отставание в физическом развитии в 93%, гипохромная анемия в 87%, тромбоцитопения легкой степени в 73%, геморрагический синдром в 73%, костные боли встречались только в 33%.

Миелограмма не является достоверным методом исследования при БГ, так как более чем в  $\frac{1}{4}$  случаев (69%), в миелограмме клетки Гоше не были обнаружены.

В 73% случаев спленомегалия имела выраженный характер, нижний полюс селезенки находился в малом тазу, что говорит о поздней диагностике БГ в Казахстане и малой настороженности педиатров к данной патологии.

### **Рекомендации для практического здравоохранения**

При выявлении гипохромной анемии необходимо обязательно проводить дифференциальную диагностику между железодефицитной анемией и БГ. Для этого обязательно проведение развернутого клинического анализа крови, в котором часто можно выявить лейкопению и тромбоцитопению, а также исследование показателей метаболизма железа в биохимическом анализе крови. Хотя в нашем исследовании не всем пациентам был проведен анализ на сывороточное железо, по литературным источникам для БГ характерен нормальный уровень железа в крови и повышение ферритина [1, 11].

При диагностике БГ нельзя исключать данный диагноз ориентируясь только на показателях миелограммы. Золотым стандартом для диагностики болезни Гоше является выявление низкой активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови [1, 4, 16].

Отставание в физическом развитии (вес и рост) является частым проявлением БГ и требует углубленного обследования ребенка при его выявлении.

Пальпация печени и селезенки должна проводиться в каждом случае профилактического осмотра детей и особенно при наличии изменений в показателях крови. Данный метод клинического обследования является доступным, не требует финансовых затрат и позволяет предотвратить позднюю диагностику БГ.

### **Список литературы:**

1. Абдилова Г.К., Боранбаева Р.З., Омарова К.О., Манжуова Л.Н., Киялбекова Ж.А., Жайлаубаева А.С., Мусатаева А.А. Современная диагностика и лечение болезни Гоше у детей в Казахстане. Методические рекомендации НЦПидХ, - Алматы, 2014, 25 с.
2. Е.А. Лукина. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение // Клиническая онкогематология. -2009г.- Том 2- №2.- стр 196-199
3. Ari Zimran. How I treat Gaucher disease // BLOOD.- 2011.- №6.- Vol. 118.- p.1463-1471
4. Claus Niederau. Gaucher disease.- 2nd edition – Bremen:UNI-MED. -2009.
5. Зуб Н. В., Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии.-2010.-136 стр.
6. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. Genet Test 1997; 1:5.
7. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 2000; 160:2835.
8. Tytki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Sub-registry. J Inherit Metab Dis 2010; 33:339.
9. Павлова Е.В. Динамика печеночных и костных изменений на фоне комплексной терапии болезни Гоше у детей. – Москва. – 2003г. – 144 стр
10. Болезнь Гоше / Е.А. Лукина. — М.: Литтерра. — 2011. — 64 с.
11. Гундобина О.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Белогурова М.Б., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. – 2015г. – 27 стр
12. Silvia Linari and Giancarlo Castaman. Clinical manifestations and management of Gaucher disease // Clinical Cases Miner Bone Metabolism/ - 2015. - Volume 12. - Issue 2. - pp 157–164
13. М.Б. Белогурова. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше // Педиатрия и детская хирургия. -2010.-№3.- стр 43-48
14. Детская ультрозвуковая диагностика/ М.И. Пыков. – Том 1. – М: Видар. – 2014. – 256 с.
15. Gaucher Disease / Eds. A.H. Futerman and A. Zimran. – Taylor & Francis Group, LLC, 2007.– 528 p.
16. Pramod K. Mistry, Joel A. Weinthal, Neal J. Weinreb. Disease State Awareness in Gaucher Disease: A Q&A Expert Roundtable Discussion // Clinical Advances in Hematology & Oncology.- June 2012.-Vol.10.- Issue 6.- Suppl.-15p



## ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛИЧНОСТЬ ВРАЧЕЙ ОНКОЛОГОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.

Сагадиев А.С., Боранбаева Р.З., Асимов М.А., Николаев Е.Л.,  
Багиярова Ф.А.

Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы

Работа в среде «человек-человек» предъявляет к личности трудящегося некоторые специфические требования. В работах академика Климова Е. А., основоположника учения об индивидуальном стиле деятельности, на первый план выделены такие качества, как: толерантность, ресурсность, коммуникативность, эмпатийность<sup>(1)</sup>. Анализ нагрузки в стационарах и амбулаториях Республики Казахстан показал, что в поликлиниках на одного врача общей практики приходится в среднем 2020 (125 в неделю) пациентов (по состоянию на февраль 2017 года) в стационарах педиатрического профиля – 22-23 (около 100 в неделю) пациента<sup>(2,4)</sup>. Для сравнения в амбулаториях Евросоюза норма работы врача амбулатории составляет 64 приема в неделю. Если учесть нехватку кадров в стационарах, то эти цифры вырастают. По данным доклада Центра экономических и политических реформ Российской Федерации, высокая нагрузка, низкие заработные платы, которые повсеместно встречаются в странах СНГ сочетаются с высокой нагрузкой. В виду вышеописанного, к качествам, выдвинутым Климовым Е. А., стоит добавить и альтруистичность, ведь в данных сферах деятельности большинство занятых являются бюджетными работниками. Помимо вознаграждения труда, вся область медицинской деятельности связана с грузом ответственности врача, сопереживанием за больного (и, порой за его родственников)<sup>(3)</sup>. Особо выделяется область онкологии в педиатрии. Начинающие специалисты зачастую задаются вопросом о справедливости мироздания, сомневаются в правильности выбора профессии, когда очередной ребенок трудно поддается лечению, либо не отвечает на лечение вовсе. Горе родителей, в поисках защиты от психологических страданий, часто обвиняющих врача в некачественном лечении (в том числе и совершенно не обоснованно) только ухудшает и без того трудное положение медицинских работников. Это основная база развития специфических изменений личности врача онколога в педиатрии – их профессиональной деформации, развития синдрома эмоционального выгорания и, даже, нарушений адаптации и стресса на работе<sup>(5)</sup>. Феномен деформации активно используется в прикладной школе психологии – телесной терапии<sup>(6)</sup>. Телесные терапевты сравнивают человека с тенсегрити – особой архитектурной структурой, состоящей из жестких конструкций и эластичных элементов. Благодаря своему строению, тенсегрити крайне трудно сломать – оно деформируется, подстраиваясь под условия окружающей среды: гравитации, давления, тряски. Так и организм: единая структура телесного и психического, деформируется в целях адаптации к окружению. Определенные черты характера (цинизм, стрессоустойчивость, чёрствость) развиваются, либо усиливаются, другие (альтруизм, мягкость, чуткость) – редуцируются<sup>(7,8)</sup>. Важно отметить, что врач, как специалист в сфере «человек-человек» в первую очередь, является полноценной и по умолчанию здоровой личностью. Для врача любой специальности необходимо иметь две основные составляющие: профессиональные знания/умения и коммуникативные навыки - языковые знания, умение правильно и четко изъясняться, умение понять собеседника, эмпатия, толерантность, чувство собственного достоинства, энтузиазм помогать людям, умение абстрагироваться от собственных проблем, навык самопрезентации, активное слушание, умение контролировать и вести беседу и т.д. Таким образом, коммуникация как непосредственный продукт психической деятельности – ключевое понятие в профессиональной компетенции<sup>(9)</sup>. А психика врача – как один инструментов работы врача требует защиты и гигиены. В отношении психологической защиты у врача (как и у любой другой зрелой и здоровой личности) есть целый арсенал приемов, выработанных как эволюционно (механизмы психологической защиты по З. Фрейду), так и филогенетически (броня характера, копинг стратегии)<sup>(10, 11, 12, 13, 14)</sup>. Встает вопрос о психогигиене труда и жизнедеятельности врача. Существуют стандарты профилактики многих заболеваний, в особенности инфекционных, но во всемирной литературе нет четкого соглашения в отношении психогигиены<sup>(15, 16, 17)</sup>. Есть множество работ, посвященных психогигиене в армии, в частности в специализированных войсках, существует масса разновидностей кодексов работы психотерапевтов и психиатров (как отдельных школ, так и интегративных специалистов) но данных касательно психогигиены врача – мало.<sup>(18, 19, 20, 21, 22, 23)</sup> Каждый шаг в работе врача строится исходя из протоколов диагностики и лечения, использование и уход за медицинскими приборами, от перчаток и скальпелей до сложной цифровой техники, контролируется санитарными правилами и нормами, а такой важный инструмент работы, как личность – не регламентируется. Этот параметр требует особого рассмотрения в силу своей важности, которую играет коммуникативная компетентность в деятельности типа «человек - человек», значительное внимание следует уделить изучению коммуникативного параметра личности в профессиональной деятель-



ности врача<sup>(9, 24, 25, 38)</sup>. Высокая роль (психического процесса) эмпатии, как важного аспекта коммуникативной компетентности врача в процессе лечения и выздоровления пациента, выдвинула ее в число первоочередных составляющих изучения врачебной деятельности различных групп специалистов.<sup>(26, 27, 28, 29)</sup> На наш взгляд недостаточно уделяется внимания области онкологии. Множество работ посвящено помощи пациентам, что бесспорно играет важнейшую роль. Но помощи врачам, которые находятся с больными детьми в стационарах больше, чем с собственными, видя страдания их родителей – недостаточно. Частые эмоциональные переживания медицинских работников способствуют подрыву их здоровья и, психика, как важнейший механизм адаптации стремится организовать защиту – развивается эмоциональное выгорание<sup>(28, 29, 30)</sup>. Своеобразная броня против эмоциональных потрясений.

Проблема влияния профессиональной деятельности на формирование личности занимало умы ещё древних философов. В каждой стране, в каждом культурном пласте существуют закрепившиеся в сознании людей образы-клише того или иного индивидуума занимающегося определенной деятельностью. Начиная с высокого искусства, такого как кинематограф, литература, и даже изобразительное искусство, заканчивая «народной молвой» (анекдоты, городские легенды) есть строгие рамки для отражения влияния сферы деятельности на характер человека, ею занимающегося. Не стоит доказывать тот факт, что становление человека в профессии несет в себе глубокий след на его личностных особенностях. Социолог и политический деятель начала 20 века Питирим Сорокин дал объяснение этим изменениям, назвав их «профессиональной деформацией»<sup>(31)</sup>. Таким образом, было положено начало большим изысканиям в психологии, социологии, психиатрии под названием «влияние профессиональной сферы на личность», куда входят и собственно стойкие изменения личности под воздействием профессиональной деятельности («профессиональная деформация») и более грозная реакция – синдром эмоционального выгорания, складывающаяся из множества факторов. Синдром «выгорания» – многообразный феномен, выражающийся в психических и соматических реакциях, возникающих вследствие истощения энергии у специалистов помогающих профессий, чья работа связана с каждодневным и вынужденным общением с большим количеством людей<sup>(27, 28, 29, 32)</sup>.

Следует подчеркнуть, что проблема эмоционального выгорания носит не столько психологический, сколько психосоматический характер<sup>(27, 28, 33)</sup>. Некоторые исследователи рассматривают изучаемое явление как резко выраженный синдром, проявляющийся эмоциональным истощением, психосоматическими нарушениями. Медицинский работник в области онкологии, даже обладая всеми необходимыми профессиональными навыками, рискует получить эмоциональное выгорание по причине высокой стрессогенности труда. Как правило, выгорание исследуют у работающих специалистов, в том числе на ранних этапах профессионального становления<sup>(29)</sup>. Однако необходимость профилактики данного синдрома возникает еще раньше – в процессе профессиональной подготовки врача, клинического психолога и специалиста по социальной работе<sup>(7, 9, 26, 27)</sup>.

На Европейской конференции ВОЗ, проходившей в январе 2005 года в г. Хельсинки, отмечено, что стресс, связанный с работой, является важной проблемой примерно для одной трети трудящихся стран Европейского союза и стоимость решения проблем с психическим здоровьем в связи с этим составляет в среднем 3-4% валового национального дохода<sup>(35)</sup>.

**Решение проблемы.** За основные принципы осуществления выбора теоретических оснований при разработке технологий психопрофилактики для врачей онкологических отделений педиатрического профиля, могут быть приняты: принцип адаптации, принцип универсальности применения технологии, принцип операциональности теоретического материала. Принцип адаптации уже внедренных исследовательских моделей по проблемам выгорания к Казахстанским реалиям предполагает, что из опыта применения каждой из моделей выбираются наиболее жизнеспособные в научном плане аспекты. В 2015, 2016 годах в Алматы прошла серия обучающих тренингов по авторской методике профессора Лейпцигского университета К. Решеке «Стрессменеджмент. Управляй стрессом с оптимизмом»<sup>(36)</sup>. Школьные психологи взяли на вооружение эту методику для работы со школьными учителями. Метод «Стрессменеджмент» эффективен как при переживании стресса, так и для его профилактики. Но в рассматриваемой нами теме, стресс играет, хоть и не маловажную, но все же не первостепенную роль. Поэтому стоит рассмотреть более масштабно проблему эмоционального выгорания. Однофакторная модель эмоционального выгорания Д. Пайнз и А. Аронсона рассматривает истощение в качестве причины, а дисгармонию переживаний и поведения – в качестве следствия выгорания. Двухфакторная модель Д. Дирендонк, В. Шауфели и Х. Сиксма дает возможность дифференцировать компоненты синдрома выгорания на аффективный и собственно установочный. Трехфакторная модель К. Маслач и С. Джексона позволяет анализировать синдром психического выгорания по компонентам: истощение, деперсонализация, личностная редукция. Процессуальная модель М. Бугриша дает возможность проследить развитие синдрома по стадиям проявления, а динамическая модель Б. Перлмана и Е. Хартмана предоставляет интерпретационный материал для наполнения каждой из стадий различными содержательными характеристиками. Принцип универсальности применения теоретических разработок к различным группам испытуемых – медицинских работников различных специальностей (а так же прочих



немедицинских специальностей сферы деятельности «человек-человек»: учителей, менеджеров, военных и т.д.) позволит создать многофакторную открытую концепцию, которая будет легко приложима к решению исследовательских и психотерапевтических задач. Принцип операциональности теоретического материала является обязательным требованием для создания и применения диагностических методик<sup>(27, 29)</sup>.

Опыт нашей работы с медицинскими работниками различных специальностей показывает нам, что интегративный метод, разработанный на кафедре коммуникативных навыков Казахского национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова под руководством профессора Асимова М. А. под названием «Самосовладание по Асимову», сочетающий в себе и психогигиенические мероприятия и психотерапевтическое воздействие имеет хорошие перспективы в качестве универсального способа психопрофилактики в сфере деятельности «человек-человек». Пять шагов, которые необходимо пройти для освоения данной методики обучающемуся (а в нашем случае это врачи, медицинские сестры онкогематологических отделений педиатрического профиля) позволяют выработать навык самонаблюдения, особенно, в ситуациях эмоционального напряжения (гнева, страха, тоски и т.д.), распознавания своего душевного состояния, контроля чувств и, как следствие этого – «экологичное поведение». При работе с людьми самых разных специальностей, разного уровня образования и возраста, мы выявили, что пяти занятий достаточно, чтобы клиент уже почувствовал изменения в себе<sup>(37, 38)</sup>. Занятия по самосовладанию строятся в виде групповых сессий по 50 минут, на каждый шаг требуется обычно не более двух сессий. Метод основан на нескольких общепринятых взглядах: символдрама, гештальт-терапия, телесно-ориентированная терапия, когнитивная психотерапия, а так же включает в себя приемы нейро-лингвистического программирования и транзактного анализа. Использование метода на практике не требует особых материальных энергозатрат. Требуется еще достаточно много работы для внедрения данного метода в качестве универсального способа профилактики эмоционального выгорания, нарушений адаптации и личностных проблем, связанных с работой у медицинских работников. Доступность понимания данного метода позволит без затруднений обучить медицинских психологов в лечебно-профилактических учреждениях для дальнейшего его применения в работе как с пациентами и их родственниками, так и с медицинским персоналом.

#### Список литературы:

1. Климов Е. А. О слове и мысли в психологии. Пособие для изучающих учебную и справочную литературу о психологии в ходе профессионального становления. — М., 2008. — 240 с.
2. О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 238 от 7 апреля 2010 года «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения».
3. Карвасарский Б. Д. Клиническая психология 4-е издание. Учебник для вузов. — Спб. Питер., 2011 — 859 с.
4. Ежегодный отчет Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан за 2017 год ([http://stat.gov.kz/faces/wcnav\\_externalId/homeNumbersLabor?\\_adf.ctrl-state=b4mnu0eus\\_63&\\_afLoop=1530855697450934](http://stat.gov.kz/faces/wcnav_externalId/homeNumbersLabor?_adf.ctrl-state=b4mnu0eus_63&_afLoop=1530855697450934)).
5. Галимов А. Р. Стресс на работе у врачей-хирургов и его профилактика: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.00.50 – Медицина труда. – Москва. 2006 год. 156 с.
6. A. Lowen Depression and the body. – 1993. 320 с.
7. E. F. Oliva Costa, Sh. A. Santos, A. R. Abreu Santos, E. V. Melo, and T. M. de Andrade. Burnout Syndrome and associated factors among medical students: a cross-sectional study. 2012 Hospital das Clínicas da FMUSP Clinics (Sao Paulo).
8. Ptacek R., Stefano G.B., Kuzelova H., Raboch J., Harsa P., Kream R.M. Burnout syndrome in medical professionals: a manifestation of chronic stress with counterintuitive passive characteristics. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(4):259-64.
9. Асимов М.А., Марданова Ш.С. Психологические основы формирования коммуникативной компетентности современного врача. *Медицинская психология в России* №6 (29). 2014 г.
10. Freud S. The neuro-psychoses of defence. 1894.
11. Фрейд А. «Психология Я и защитные механизмы». Пер с англ. М.: Педагогика, 1993 г. (глава 4. «Защитные механизмы»).
12. Мак-Вильямс, Нэнси. глава 5: «Первичные (примитивные) защитные процессы» и глава 6: «Вторичные (высшего порядка) защитные механизмы» // *Психоаналитическая диагностика: Понимание структуры личности в клиническом процессе* — Москва: Класс, 1998. — 480 с.
13. Schwarzer R. & Scholz U. (2000). Cross-cultural assessment of coping resources: the general perceived self-efficacy scale. Paper presented at the Asian Congress of Health Psychology 2000: Health Psychology and Culture, Tokyo, Japan, August 28-29.



14. Одинцова М. А. Психология жизнестойкости. М.: Флинта. 2015.
15. Hedri A. Significance of psychohygiene in prevention. Z Allgemeinmed. 1969 Oct 10;45(28):1318-20.
16. Krupskaya D. Psychological and hygienical state of medical workers.
17. Фонарев, А.Р. Формы становления личности в процессе ее профессионализации. Вопросы психологии. №2, 1997.
18. А.М. Кожина, Г.А. Самардакова, В.И. Коростий, В.М. Синайко, Т.П. Мозговая, И.М. Соколова, Л.М. Гайчук, Н.В. Георгиевская, М.Н. Хаустов, И.Н. Стрельникова, А.А. Черкасова, Ш.Д. Таравнех. Медицинская психология: методические указания для самостоятельной работы студентов– Харьков, 2014. – 103с.
19. Litvintsev SV. Law basis of psychohygiene and psychoprophylaxis in the military personnel. Voen Med Zh. 2002 Apr; 323(4):63-5.
20. Paul H. Military group psychohygiene in war and war captivity. Acta Psychother Psychosom Orthopaedagog. 1959;7(Suppl)Pt 2:302-19.
21. Lazarev PL, Khalatov SK. Experience with work in psychoprophylaxis and psychohygiene in inland military personnel. Voen Med Zh. 1977 Jun;(6):71-2.
22. Этический кодекс психолога. Российское психологическое сообщество. – 2012 г. – 8 с.
23. Этический кодекс психолога. Казахстанская ассоциация психологов. – 10 с.
24. Ф. М. Литвинко. Коммуникативная компетенция: принципы, методы, приемы формирования: сборник научных статей. Белорус. гос.ун-т; в авт. ред. – Мн., 2009. – Вып. 9. – 102 с.
25. А.В. Литвинов. О структуре межкультурной компетенции. Язык, сознание, коммуникация: Сб. статей М.: МАКС Пресс, 2004. Вып. 28. 192 с.
26. Андронов В.П. Проблема формирования профессионального мышления врача. Проблемы психологии творчества в работе с людьми. Тезисы докладов и выступлений на Всесоюзной научной конференции. Гродно, 1990. ч.П. С.5-9.
27. Большакова Т. В. Личностные детерминанты и организационные факторы возникновения психического выгорания у медицинских работников: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 19.00.03 – Психология труда. – Ярославль. 2004 год. 187 с.
28. Водопьянова Н. Е. Практическая психология. Синдром выгорания. – СПб. Питер, 2008. – 336 с.
29. Черникова Т.В., Болучевская В.В., Новикова Ю.Г. Эмоциональное выгорание специалистов помогающих профессий в медицине: возможности ранней психопрофилактики в процессе обучения в вузе. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2011. N 5. URL: [http:// medpsy.ru](http://medpsy.ru).
30. Л.И. Земская, Е.И. Моисеенко. Психологические проблемы врачей, работающих с тяжело больными детьми. НИИ Детской онкологии и гематологии ОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва. – 2000 г.
31. Сорокин П. А. Социологические теории современности: Всесоюз. межвед. центр наук о человеке при президиуме АН СССР. — М.: ИНИОН, 1992. — 193
32. Абабков, В.А. Адаптация к стрессу. Основы теории, диагностики, терапии/ В.А. Абабков, М. Перре. – СПб.: Речь, 2004. – 166 с.
33. A. Shirom and Y. Ezrachi. On the Discriminant Validity of Burnout, Depression and Anxiety: A Re-examination of the Burnout Measure. Faculty of Management, Tel Aviv University.
34. Freudenberger, Herbert; Richelson Géraldine. Burn Out: The High Cost of High Achievement. What it is and how to survive it. Bantam Books. – 1980.
35. Отчет о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения, Хельсинки, 2005.
36. Бердібаева С.Қ., Гарбер А.И., Жұбаназарова Н.С., Камзанова А.Т., Алимжанова А.Ш. Оқыту процесіндегі денсаулықты сақтаушы технологиялар және стрессменеджмент. 47-ші ғылыми-әдістемелік конференциясының материалдары 2017 жылдың 26-27 қаңтары.
37. М.А. Асимов, Ф.А. Багиярова. Роль медицинского психолога в лечении табачной зависимости - новые подходы и методы психокоррекции. УДК 616.89 – 008.441.13 – 085.
38. Ф.А. Багиярова, А.О. Курбанова Проблемы формирования коммуникативных навыков в педиатрической практике. Вестник КазНМУ. 2014. №3-2



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ. НАГНОИВШИЕСЯ КИСТОАДЕНОМАТОЗЫ НИЖНЕЙ ДОЛИ ЛЕВОГО ЛЕГКОГО У РЕБЕНКА.

Сагымбаева А.А., Сагымбаева А.А.

Казакхский медицинский университет непрерывного образования,  
г. Алматы

**Актуальность.** Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация (ВКАМЛ) представляет собой аномалию развития легкого, которая впервые описана в 1949 году Ch'in и Tang как отдельное заболевание [1]. Вначале данное заболевание классифицировалось на 3 подтипа, в 1977 году [2] классификация ВКАМЛ расширилась до 5 типов, в 2002 году Stocker вышеуказанную аномалию назвал, как врожденные пороки развития легких [3]. От 80% до 85% случаев встречается у детей в первые 2 года жизни, в литературах описаны единичные случаи встречаемости ВКАМЛ у взрослых [4]. В основном у взрослых кистозно-аденоматозная мальформация легкого осложняется легочными бактериальными инфекциями и нагноением кисты легкого [5]. Нагноение кистозно-аденоматозной мальформации легкого у ребенка встречается крайне редко, поэтому в данной статье мы описали случай ВКАМЛ у ребенка 1 года 4 месяцев.

28.12.2017г. в приемный покой «Центра детской неотложной медицинской помощи» («ЦДНМП») г. Алматы обратились родители ребенка Н. А. 1 года 4 месяцев с жалобами на кашель, повышение температуры тела до 40° С, вялость, одышку.

**Из анамнеза заболевания** известно, что ребенок болеет с 15.12.2017г., заболевание началось с повышения температуры тела до 38°С, за медицинской помощью не обращались, принимали самостоятельно нурофен, цефекон. 16.12.2017г. вызвали врача поликлиники, назначены интерфероновая мазь, цефекон. В динамике состояние не улучшилось, присоединился кашель, повышение температуры тела сохранялось. Вызывали скорую медицинскую помощь, оставлены дома, дополнительно назначены абитракс, виферон, линекс, амбробене, ингаляции с амбробене. Тем не менее состояние ухудшилось, температура повысилась до 40°С. Обращались в частную клинику, откуда направлены в «Детскую инфекционную больницу» («ДИБ»), где ребенок находился на стационарном лечении. 25.12.2017г. доставлен на консультацию в «ЦДНМП», где заподозрен: Врожденный порок развития легких. Кистоаденоматоз левого легкого. Рекомендован осмотр фтизиатра. Для дальнейшей диагностики и тактики лечения 28.12.2017г. переведен в «ЦДНМП».

**Из анамнеза жизни** известно, что ребенок от 1 беременности, 1-ых родов. Беременность протекала на фоне ОРВИ в 1 триместре, токсикоза. Роды физиологическим путем, в сроке 39 недель. Родился в «Центре перинатологии и детской кардиохирургии» с массой тела 3380 грамм, ростом 52 см. Переведен в ОРИТ в течение 6 часов. С родильного дома выписан в возрасте 1,5 месяцев. Профилактические прививки - медотвод. На «Диспансерном учете» состоит у кардиолога с диагнозом: Врожденный порок сердца. Дефект межпредсердной перегородки. Аневризма межпредсердной перегородки. Открытый артериальный порок. Недостаточность кровообращения 1; у пульмонолога: Врожденный порок легких. Кистозно-аденоматозная мальформация нижней доли левого легкого; у невролога: Гипертензионный синдром.

Из дополнительного анамнеза известно, что ребенок в апреле 2017г. находился на лечении в «ЦДНМП» с диагнозом: Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга. Линейный перелом лобной кости.

Аллергоанамнез: со слов матери аллергии пищевой и медикаментозной не отмечалось.

Эпиданамнез: Контакт с больными туберкулезом, вирусный гепатит В,С, венерическими заболеваниями, ВИЧ больными отрицает. Эпидемиологический анамнез: переведен из «ДИБ», карантина нет. Наследственный анамнез: у бабушки сахарный диабет.

При объективном осмотре состояние ребенка крайне тяжелое, за счет интоксикации и дыхательной недостаточности 2 степени. В сознании, вялый, гиподинамичный, на осмотр реагирует выраженным беспокойством. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Со стороны костно-мышечной системы патологии нет. Кожные покровы бледной окраски, акроцианоз кистей и стоп, носогубного треугольника, чистые от сыпи. Тургор кожи удовлетворительный. Зев умеренно гиперемирован. Миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Границы сердца смещены вправо, расширены в поперечнике. Сердечные тоны приглушены, систолический шум во всех точках выслушивания. Тахикардия выраженная, ЧСС 136 ударов в 1 минуту. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Печень пальпируется ниже края реберной дуги +1,0, +0,5, +0,5 см. Селезенка не пальпируется. Стула на момент осмотра не было. Мочеиспускание адекватное.

**Status localis:** Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением межреберных промежутков. Отмечается асимметрия грудной клетки. Экскурсия грудной клетки слева отстаёт. Одышка смешан-





ного характера с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, ЧД 40 в 1 минуту. Аускультативно: дыхание в легких слева в нижних отделах не выслушивается. Справа дыхание проводится, выслушиваются единичные хрипы.

**Инструментальные исследования:** На компьютерной томографии органов грудной клетки от 25.12.2017г. - обширное затемнение нижней доли левого легкого, усиление легочного рисунка (Рисунок-1).



**Рисунок 1.** Компьютерная томография легких.

Были проведены консультации специалистов НМЦФ - исключается туберкулезная этиология процесса; консультация кардиохирурга – Врожденный порок сердца. Дефект межпредсердной перегородки. Аневризма синуса Вальсальвы с недостаточностью 2 степени. Синдром Марфана? Противопоказаний к оперативному лечению со стороны врожденного порока сердца нет; консультация ЛОР - данных за ЛОР патологии нет; консультация онколога - данных за злокачественного образования нет; консультация гематолога - анемия 2 степени смешанного генеза.

На основании вышеизложенного выставлен **предварительный диагноз:** *Врожденный порок развития легких. Инфицированный кистоаденоматоз нижней доли левого легкого. Острая дыхательная недостаточность 2 степени. Острая сердечно-сосудистая недостаточность 2 степени. Токсический миокардит, гепатит. Врожденный порок сердца. Дефект межпредсердной перегородки. Аневризма синуса Вальсальвы с недостаточностью 2 степени. Анемия 2 степени смешанного генеза.*

В связи с тяжестью состояния ребенок госпитализирован в реанимационное отделение. Проводилась интенсивная терапия. 29.12.2017 г. консилиумом врачей было решено: учитывая, тяжесть состояния ребенка обусловленным гнойно-воспалительным процессом множественных аденоматозных кист нижней доли левого легкого, отсутствие эффекта от консервативного лечения без удаления гнойных очагов, показано оперативное лечение в экстренном порядке по жизненным показаниям. Проведена беседа с родителями.

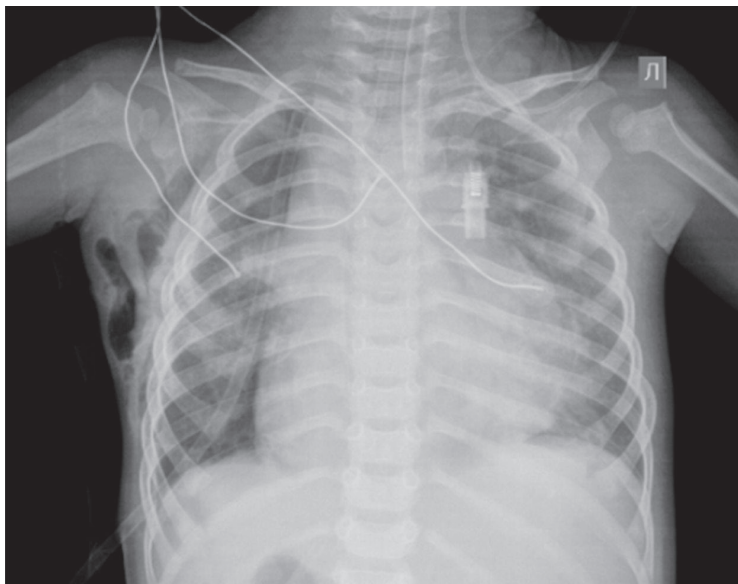
29.12.2017г. произведена операция – левосторонняя заднебоковая торакотомия, резекция нижней доли левого легкого, санация, дренирование плевральной полости. В условиях операционного, под общим интубационным наркозом, на правом боку, после обработки операционного поля, на 5-межреберье произведена левосторонняя заднебоковая торакотомия. Плевра утолщена в нижнем отделе. Верхняя доля левого легкого бледно-розовой окраски воздушная, активно участвует в акте дыхания. Большая часть нижней доли темно-бурого цвета, состоит **из множественных напряженных кистозных образований с густым гнойным содержимым**, которые плотно припаяны к париетальной плевре со всех сторон и к диафрагме. Кисты освобождены от спаек, опорожнены, содержимые – гной аспирирован электроотсосом, взят на бактериологический посев. Ткань легкого плотно-эластической консистенции, безвоздушные и не участвует в акте дыхания. Нижняя доля освобождена от окружающих тканей острым и тупым путем, после по отдельности перевязаны сосуды, культя бронха ушита отдельными узловыми не рассасывающимися швами (этибонт №3), после чего удалена нижняя доля левого легкого. Проверка на герметичность: культя бронха – герметичная. Верхняя доля расправилась полностью. Также удалены увеличенные до размеров фасоли прикорневые лимфатические узлы (3 шт.) Гемостаз. Послойные швы на рану. Йод. Спиртовая повязка.



*Рисунок 2. Макропрепарат нижней доли левого легкого*

**Макропрепарат:** Нижняя доля левого легкого темно-бурого цвета, спавшие, плотно-эластической консистенции, безвоздушные и не участвует в акте дыхания, состоит из множественных кистозных образований, заполненные гнойным содержимым (Рисунок-2).

**Послеоперационный диагноз:** Врожденный порок развития легких. Нагноившиеся аденоматозные кисты нижней доли левого легкого. Острая двусторонняя очагово-сливная пневмония. Острая дыхательная недостаточность 2 степени. Острая сердечно-сосудистая недостаточность 2 степени. Токсический миокардит, гепатит. Врожденный порок сердца. Дефект межпредсердной перегородки. Аневризма синуса Вальсальвы с недостаточностью 2 степени. Анемия 2 степени смешанного генеза.



*Рисунок 3. Рентгенография легких после операции.*

На контрольной рентгенограмме после операции в прямой проекции лёгочные поля воздушные. Сосудисто-корневой рисунок нечеткий. Тень средостения смещена вправо. КТИ 0,64. Очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Синусы свободные. Диафрагма на IX ребре. В плевральной полости слева визуализируется тень дренажной трубки. В мягких тканях подмышечной области слева определяются очаги просветления. Заключение: Состояние после операции. Макрокардия. Эмфизема мягких тканей подмышечной области слева (Рисунок-3).



**Рисунок 4.** Контрольная рентгенография легкого

Послеоперационный период протекал благоприятно. На контрольной рентгенографии легких отмечалась положительная динамика (Рисунок-4).

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, рана зажила первичным натяжением. На 20 сутки после хирургического лечения ребенок в удовлетворительном состоянии с рекомендациями выписан домой под наблюдением детского хирурга и участкового педиатра.

**Вывод.** В диагностике врожденных пороков развития легких немаловажную роль играет антенатальная диагностика, так как дальнейшая тактика ведения пациентов с данным заболеванием и профилактика возможных осложнений зависит от сроков выявления данной патологии. При осложненном течении данного порока развития показано – оперативное лечение.

#### Список литературы:

1. Ch'in KY, Tang MY. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. Arch Pathol (Chic) 1949;48:221–229.
2. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977;8:155–171. doi: 10.1016/S0046-8177(77)80078-6.
3. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology. 2002;41:424–431.
4. Rosado-de-Christenson ML, Stocker JT. Congenital cystic adenomatoid malformation. Radiographics. 1991;11:865–866.
5. Collins AM, Ridgway PF, Killeen RP, Dodd JD, Tolan M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: hazards of delayed diagnosis. Respiriology. 2009;14:1058–1060. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01603.x.



## ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Садыкова А.Ж., Качурина Д.Р.

Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г.Алматы, Казахстан

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала цитомегаловирусную инфекцию как СПИД-индикаторную болезнь [1]. На сегодня во всех странах мира отмечается рост заболеваемости ЦМВИ, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом инфекции [2]. В большинстве стран мира уровень инфицированности населения цитомегаловирусной инфекцией колеблется в пределах от 50% до 90%. Более высокая инфицированность наблюдается в развивающихся странах Азии, Африки, а в Индии-80-100%, по сравнению с экономически развитыми странами Европы и Америки [3]. Согласно различным статистическим данным, в России численность инфицированных людей колеблется от 32 до 94% - у взрослых и от 13 до 90% - среди детей, продолжая увеличиваться с каждым годом [4]. По данным Xiao-YingZheng в Китае цитомегаловирусная инфекция является одной из самых распространенных врожденных инфекций, которая выявляется у 0,9%-3,5% [5].

В Казахстане также выросла роль внутриутробной инфекции, по данным Катарбаев А.К., 2006 г. в структуре перинатальной смертности до сих пор она занимает второе место [7]. Однако в Казахстане частота ЦМВИ у новорожденных детей официально не регистрируется, и широкомасштабных популяционных исследований по изучению ее распространенности не проводилось, поэтому научно обоснованной статистики по ЦМВИ инфекции у новорожденных и детей раннего возраста нет.

Особую опасность ЦМВИ приобретает у беременных женщин, вызывая у плода различные врожденные пороки развития, т.к по тератогенной значимости ЦМВИ занимает 2-е место после вируса краснухи. На сегодняшний день можно говорить о пандемии ЦМВИ у женщин, на основании выявляемости специфических антител к цитомегаловирусу (ЦМВ) у 40% в развитых и у 100% в развивающихся странах [8]. Частота трансплацентарной передачи ЦМВ установлена в пределах 0,2-2,2%, в среднем составляя около 1% в популяции [8].

Клинические проявления ЦМВИ большей частью стертые (Кудашов Н.И., 2006 г.), особенно у беременных женщин, протекая в виде острой респираторно-вирусной инфекции. Следовательно, своевременная диагностика данного заболевания затруднена. Специфически особо не проявляясь у беременной, у плода она может вызывать различные пороки развития, например, центральной нервной системы, сердца, почек [9].

Летальность от ЦМВИ в мире остается по-прежнему на высоких цифрах. ЦМВ инфекция является ведущей врожденной инфекцией среди новорожденных в развитых странах. Учитывая данные статистики Министерства здравоохранения США, каждый год от ЦМВ-инфекции погибают более 8000–10 000 новорожденных [10]. По оценкам экспертов ежегодно в Америке у 28 000 младенцев регистрируется врожденная ЦМВ инфекция, из них 150 умирают, а у более 5 500 детей развивается глухота, умственная отсталость, психомоторная задержка, разговорная и языковая задержка развития, поведенческие расстройства, нарушения зрения и ДЦП [11].

Как известно, заболеваемость у недоношенных детей повышена, по сравнению с доношенными новорожденными, поэтому они представляют группу высокого риска. У недоношенных детей ЦМВИ может стать причиной быстрого летального исхода.

ЦМВ поражает практически все органы и ткани, распространяясь гематогенным путем повсеместно. Особой тропностью ЦМВ обладает к эпителию, более всего к эпителию выводных протоков слюнных желез, желчных протоков, дистальных отделов почечного нефрона, эндимы желудочков мозга [12].

Способность вируса к длительной персистенции в ЦНС приводит к развитию у плода специфического энцефалита, в исходе которого нередко формируются неврологические дефекты в виде умственной отсталости, эпилепсии, сенсорно-невральной глухоты. У многих выживших детей длительно, а иногда в течение всей жизни, сохраняются осложнения: у 28% – отставание в умственном развитии, у 58% – нейромышечные нарушения, в том числе церебральный паралич, а также соматосенсорная недостаточность, у 20% – потеря слуха, у 24% – нарушения зрения. Все это привело Европейское региональное бюро ВОЗ в 1984 году к решению включить ЦМВИ в группу заболеваний, которые определяют будущее инфекционной патологии [24].

Клинический спектр проявлений ЦМВИ в периоде новорожденности отличаются большим полиморфизмом. Наиболее частыми проявлениями являются: тромбоцитопеническая пурпура (76%), желтуха (67%), гепатоспленомегалия (60%), микроцефалия (53%), гипотрофия (50%), недоношенность (34%), гепатит (20%), значительно реже - энцефалит, хориоретинит [16].



Особенное влияние ЦМВИ оказывает на сенсорные органы новорожденного, в особенности у недоношенных детей. Всем известна тесная взаимосвязь между ЦМВИ и тугоухостью у детей, которая установлена уже более 40 лет назад. Обобщенная статистика длительных наблюдений детей показывает, что от 30 до 50% детей с врожденными клиническими проявлениями ЦМВИ и 8-12% детей с первоначально бессимптомным течением инфекции имеют в последствие хроническую сенсоневральную тугоухость [23].

Вместе с тем в данное время зарубежными учеными рассматривается положение вероятного влияния вируса цитомегалии даже на ретинопатию недоношенных.

Следует обратить особое внимание на результаты исследования зарубежных авторов (Irene Wilkerson, Joshua Laban, Johnathan Mitchell, Nader Sheibani and Donald J Alcendor, 2015г.), которые, указывают на то, что цитомегаловирус оказывается может обладать и тропностью к перицитам сетчатки и к эндотелию сосудов, вызывая их воспаление и пролиферацию [13]. Интересным является тот факт, что в ходе их гистологического исследования о связи перицитов сетчатки и ЦМВИ вызванных ретинопатий, они установили, что именно перициты, выстилающие эндотелий сосудов сетчатки более всего подвержены поражению ЦМВИ. При возникновении вирусемии цитомегаловирусом происходит воспалительная реакция на клеточном уровне сетчатки, повышается ее проницаемость, начинает продуцироваться фактор роста эндотелия сосудов (VEGF- Vascular endothelial growth factor), который как известно является одним из факторов, контролирующих васкулогенез сетчатки, и способствует ее проангиогенезной активности, в результате чего провоцируется новый рост сосудов. Также ими было установлена связь между влиянием высокого титра ЦМВИ и неоваскулярной возрастной дегенерацией желтого пятна [13].

Автор PatriziaCarosio (2012 г.) в своей работе указывает на связь между развитием ЦМВ инфекцией и ростом таких сосудистых заболеваний, как атеросклероз и васкулопатия в трансплантированных органах [15].

В республике Казахстан вопрос ретинопатии недоношенных сейчас стоит особенно остро. С 2015 года в РК отмечается резкое увеличение частоты тяжелых пролиферативных и молниеносных форм ретинопатий недоношенных, а значит и инвалидизации детей с раннего детства. В 2012 году частота таких форм была на уровне 6,06%, а в 2016 уже резко возросла до 21,8 [20].

Согласно же литературным данным в США ретинопатия недоношенных ежегодно поражает около 14 000 недоношенных детей, из них становятся слепыми от 400 до 600 детей [17, 18]. В Германии от 5 до 30% всех недоношенных детей имеют ретинопатию, около 5-10% из них затем полностью слепнут [17, 19].

Ретинопатия недоношенных является мультифакториальным заболеванием.

В связи с повсеместной пораженностью ЦМВИ населения земного шара риск преждевременных родов и ретинопатии недоношенных может увеличиться, а с учетом влияния вируса на сетчатку недоношенных прогнозируемое количество тяжелых форм РН соответственно возрастет.

Тем более, что в последнее время продолжают проводиться исследования по теме влияния ЦМВИ на сетчатку. Так, например, коллектив японских авторов Tagami, Honda и Morigioka не отрицает возможной связи с врожденной ЦМВИ и ретинопатией. Имеются единичные работы в доступной литературе (Япония, 2016 г.), где у недоношенного ребенка с врожденными проявлениями ЦМВИ, у которого была диагностирована ретинопатия недоношенных, регрессировавшая после применения орального ганцикловира [21].

Особого внимания заслуживает работа авторов Martins и Yamamoto (2016 г.), которые проанализировали ЦМВ-серопозитивных мам и их инфицированных недоношенных детей со сроком гестации до 33 недель и выявили, что у последних с положительной ЦМВИ наблюдались наиболее тяжелые стадии РН [22].

Таким образом, в настоящее время ЦМВИ уделяется особое внимание в связи с тем, что она является одной из наиболее распространенных внутриутробных инфекций, встречается чаще у недоношенных детей, имеет разнообразие клинических проявлений, а также на основании вышеизложенного анализа современных литературных данных можно еще и судить, что ЦМВИ может являться одним из факторов риска ретинопатии недоношенных. Сам механизм влияния ЦМВИ на структуру сетчатки остается пока неизвестным, безусловно, требуя дополнительных исследований.

#### Список литературы:

1. Артемчик Т.А., Германенко И.Г. Цитомегаловирусная инфекция у детей: актуальность и диагностические возможности УО «Белорусский государственный медицинский университет»
2. Керимова Ж.Н. Клиническая структура манифестных форм цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста и эффективность противовирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — ПИУВ, Саратов. — 2009. — 27 с.
3. Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Цитомегаловирусная инфекция (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика)-Электргорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011 г. С-3-4



4. Смирнова А.И., Россихина Е.В., Дюпина Н.С. Роль цитомегаловирусов в акушерской патологии и неонатологии. Вятский медицинский вестник, 2010.-N 4.-С.41-47
5. Xiao-Ying Zheng, Ting Zhang, Yi-Fei Wang, Chen Xu, Gong Chen, Ruo-Lei Xin, Jia-Peng Chen, Xu-Mei Hu, Qing Yang, Xin-Ming Song, Li-Hua Pang, Ying Ji, Hong-Mei Sun, Lei Zhang, Ju-Fen Liu, Yan-LingGuo and Yanzhang: Intrauterine Infections and Birth Defects. Biomedical and Environmental Sciences., 17: 476-91, 2004.
6. Божбанбаева Н.С. Оценка и прогноз заболеваемости у детей с внутриутробными инфекциями //Дис. докт. мед.наук /- Алматы, 2010. с 4.
7. Катарбаев А.К. Структура причин младенческой и детской смертности // Мед.картотека. - 2003. - № 7-8. - С. 34-37.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. — 2007. — № 1. — 46-49.
9. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение.03/062006-03-31 00:00:00 Лечащий врач журнал
10. Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, И.Г. Самойленко, А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Газета «Новости медицины и фармации» 2008.09.11
11. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis. 2010;50:1439-47.
12. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. - Детские инфекции. - 2004. -№ 1.-С. 49-55
13. Irene Wilkerson, Joshua Laban, Johnathan M Mitchell, Nader Sheibani, and Donald J Alcendor. Retinal pericytes and cytomegalovirus infectivity: implications for HCMV-induced retinopathy and congenital ocular disease. Journal Neuroinflammation. 2015; 12: 2. Published online 2015 Jan 9. doi: 10.1186/s12974-014-0219-y
14. Gustafsson RK, Jeffery HC, Yaiw KC, Wilhelmi V, Kostopoulou ON, Davoudi B, Rahbar A, Benard M, Renné T, Söderberg-Nauclér C, Butler LM. Direct infection of primary endothelial cells with human cytomegalovirus prevents angiogenesis and migration. J Gen Virol. 2015 Dec; 96(12): 3598-3612.
15. Patrizia Caposio, Susan L. Orloff, and Daniel N. Streblov The Role of Cytomegalovirus in Angiogenesis. Virus Res. 2011 May; 157(2): 204-211. Published online 2010 Oct 1. D
16. Воронцова Ю.Н. Дифференцированный подход к ведению недоношенных детей с перинатальной цитомегаловирусной инфекцией: дис. канд. мед.наук/ Воронцова Ю.Н - Москва, 2005. - 7-18 с.
17. Власова Е.В. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с риском развития ретинопатии и критерии прогнозирования заболевания: дис.канд.мед.наук /Власова Е.В.- Екатеринбург, 2010.- С.-14-24
18. Alice L. Bashinsky. Retinopathy of Prematurity // N C Med J. 2017; 78(2):124-128.
19. Шарипова А.У. Распространенность и этиопатогенетические аспекты ретинопатии недоношенных // Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней / Алматы
20. Ботабекова Т.К., Абдрахимова Д.Б., Шарипова А.У., Тулетова А.С., Кейкина Л.К. Ретинопатия недоношенных (классификация, диагностика и современные принципы скрининга и мониторинга заболевания). Методические рекомендации, Алматы, 2012 г. С 5-13
21. Mizuki Tagami, Shigeru Honda, Ichiro Morioka, Kazumotolijima, Hideto Yamada, and Makoto Nakamura. An unusual case of congenital cytomegalovirus infection-related retinopathy. BMC Ophthalmol. 2016; 16: 81. Published online 2016 Jun 7. doi: 10.1186/s12886-016-0246-9 PMCID: PMC4896032
22. Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, do Nascimento SD, Lima EV, Di Giovanni CM, Quadrado ER, Barta R, Aragon DC, do Prado SI, de Almeida MF, Mussi-Pinhata MM. Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection Among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Highly Seropositive Population. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1; 63(7): 929-36.
23. <http://surdolog-audiolog.blogspot.com/2015/03/i.html>
24. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. - Детские инфекции. - 2004. -№ 1.- С. 49-55



## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Сарсенбаев К. К., Дюсенова С.Б., Кузгибекова А.Б.

Карагандинский государственный медицинский университет, г.Караганда

**Актуальность.** Учитывая широкое распространение хронической патологии почек у детей и высокий риск развития тХПН (терминальная хроническая почечная недостаточность) вопросы, связанные с детальным изучением и выявлением факторов риска, разработкой способов прогнозирования для формирования групп риска и эффективных мероприятий ранней профилактики, по-прежнему, сохраняют свою актуальность. Частая встречаемость хронической болезни почек у детей Карагандинской области определяет необходимость углубленного изучения этой клинической проблемы. Профилактика хронической болезни почек у детей может быть успешной только в случае возможности прогнозирования этих осложнений [1,2,3].

**Цель исследования.** Определение ранних клинико-лабораторных критериев диагностики и прогнозирования хронической болезни почек (ХБП) у детей.

**Материал и методы исследования.** Изучены частота, клинико-лабораторная характеристика и клиническая картина хронической болезни почек у 460 детей, в возрасте от рождения до 18 лет (девочек – 258, мальчиков - 202); все дети лечились в нефрологическом отделении областной детской клинической больницы (ОДКБ). Контрольную группу составили 175 детей из поликлиники №4 г.Караганды. Диагностика хронической болезни почек (ХБП) осуществлялась в соответствии с существующими критериями и их классификацией [4].

**Статическая обработка** Статическая обработка полученных цифровых результатов проводилась в программе «Биостатистика 9,0».

С целью клинического прогнозирования риска развития хронической болезни почек у детей использована последовательная диагностическая процедура [5]. При этом анализу подвергались наиболее простые, доступные для учреждений всех уровней клинические показатели. Ошибкой первого рода (ложная гипердиагностика ХБП) принята величина  $\alpha = 0,1$  (10%), ошибкой второго рода (ложная диагностика отсутствия ХБП) принята величина  $\beta = 0,1$  (10%). Таким образом, порог А (необходимая минимальная сумма баллов для прогнозирования риска развития ХБП с вероятностью 90%) составил  $10 \lg \frac{1-\alpha}{\beta} = 10 \lg \frac{1-0,1}{0,1} = +13$ . Порог В (необхо-

димая сумма баллов для отвергания развития ХБП с вероятностью 90%) составил  $10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta} = 10 \lg \frac{0,1}{1-0,1} = -13$

Для отбора наиболее значимых в смысле развития прогнозирования риска развития ХБП определена информативность каждого признака (таблица 1).

Информативность каждого признака ( $J(x_j)$ ) определялась как сумма информативностей каждого диапазона (i) признака (j):  $\sum J(x_j^i)$ . Информативность (J) диапазона (i) признака (j) определялась по формуле

Кульбака:  $J(x_j^i) = DK(x_j^i) * \frac{1}{2} \left| P\left(\frac{x_j^i}{A}\right) - P\left(\frac{x_j^i}{B}\right) \right|$ , где DK - диагностический коэффициент диапазона i признака j,

определяемый по формуле:  $DK = 10 \lg \frac{P\left(\frac{x_j^i}{A}\right)}{P\left(\frac{x_j^i}{B}\right)}$ ,  $P\left(\frac{x_j^i}{A}\right)$  - частота диапазона i признака j в группе детей с

мозговыми осложнениями А;  $P\left(\frac{x_j^i}{B}\right)$  - частота диапазона i признака j в группе детей ХБП (В).

### Результаты исследования.

Установлено, что в развитии хронической болезни почек у детей имеют значение ряд предрасполагающих факторов: неблагоприятное течение беременности, течение беременности, искусственного вскармливания, нефрологическая патология на первом году жизни, принадлежность к группе часто и длительно болеющих, аллергологический анамнез, место проживания, состав семьи) и разрешающих: наличие болевого синдрома, дизурический синдром, стигмы дизэмбриогенеза, отечный синдром, микрогематурия. Важным с точки зрения прогнозирования ХБП является, во-первых, определение диагностической значимости каждого фактора и, во-вторых, обязательный учет установленных факторов в совокупности.

Из числа представленных в таблице -1 признаков для включения в диагностическую таблицу отобраны только те, информативность которых составила более 0,50.

Диагностическая ценность разработанной таблицы изучена путем определения таких наиболее важных операционных характеристик при исследовании того или иного диагностического метода, как чувствительность и специфичность [5].



**Таблица 1. Прогностические критерии риска развития хронической болезни почек у детей**

Факторы риска	Градации фактора	Пороговый Коэффициент (ПК)
Течение беременности	- без осложнений;	-8,92
	- гестоз 1 и/или 2 половины беременности;	+10,62
	- анемия	+3,56
	- гипертоническая болезнь у матери	+9,87
	- пиелонефрит беременной у матери	+6,74
	- ВПР ОМС у отца	-5,0
	- МКБ у матери	-3,4
	- МКБ у отца	0
	- угроза прерывания	+2,86
	- ОРВИ	+3,54
2. Течение родов у матери	- профессиональные вредности у матери	+3,21
	- осложненное	+2,99
3. Искусственного Вскармливания	- не осложненное	-2,08
	- да	-3,45
4. Нефрологическая патология на первом году жизни	- нет	+7,56
	- есть;	+3,58
5. Аллергологический анамнез	- нет.	-2,99
	- отягощен;	+3,65
6. Принадлежность к группе часто и длительно болеющих	- не отягощен.	-1,87
	- принадлежит;	+4,84
7. Место проживания	- не принадлежит.	-4,18
	- в центре города	+5,04
	- на окраине	-4,36
8. Состав семьи	- вблизи предприятия	+18,1
	- неполная	+4,74
9. Давление	- полная.	-5,73
	- нормальное	-4,87
	- гипотония	+7,79
10. Наличие болевого синдрома	- гипертония	+3,9
	- не имеется	-3,68
	- имеется	+6,12
11. Дизурический синдром	- имеется	+9,3
	- не имеется	-11,4
12. Стигмы дизэмбриогенеза	- имеется	+9,5
	- не имеется	-1,7
13. Отечный синдром	- имеется	+8,5
	- не имеется	-2,9
14. Микрогематурии	- имеется	+7,2
	- не имеется	-11,4

С этой целью разработанная таблица использовалась при поступлении в стационар ОДКБ детей раннего возраста с ХБП. Всего анализировано 460 случаев ХБП до 2018 года.

При пользовании составленной таблицей для прогнозирования ХБП у ребенка необходимо найти алгебраическую сумму по всем 14-ти признакам. При сумме баллов +13 и более с вероятностью 90% можно прогнозировать ХБП у ребенка, при сумме -13 и менее отвергать прогноз такого ХБП с той же вероятностью. При получении суммы баллов в диапазоне от -13 до +13 прогноз в отношении изучаемой патологии почек остается неопределенным, что требует дальнейшего наблюдения и использования разработанной таблицы в динамике болезни.





Профилактика хронической болезни почек у детей может быть успешной только в случае возможности прогнозирования риска развития ХБП. В основу создания любой системы прогнозирования всегда положены несколько взаимосвязанных процессов:

- выбор оптимального количества параметров, позволяющих достаточно полно характеризовать исследуемый процесс;
- выбор математического аппарата, который позволит объединить выделенные факторы в общую математическую схему;
- эффективность предложенного способа прогнозирования будет зависеть не только от достаточного выбора информации по каждому клиническому случаю, но и от возможностей математического обеспечения. Прогнозирование любой патологии требует комплексного подхода, позволяющего учитывать максимальное число факторов риска, способствующих возникновению той или иной патологии.

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных прогнозированию ХБП у детей. В связи с этим мы разработали простой и доступный метод прогнозирования, позволяющих определить риск развития ХБП у детей.

**Выводы.** На основе комплексной клинической оценки данных с учетом прогноза нами выделены три группы риска развития ХБП у детей:

Группа «высокого риска» - группа неблагоприятного прогноза. В нее входят дети, страдающие ХБП, у которых сумма баллов ПК более 13, а вероятность возникновения этих факторов превышает 90%.

Группа «среднего риска» - «группа внимания» - сюда входят дети, из группы риска, у которых сумма баллов ПК для прогнозирования развития ХБП составляет в пределах 8-13, что соответствует вероятности возникновения этих осложнений в 50-90% случаев.

Группа «минимального риска» - группа куда входят дети, имеющие сумму баллов ПК для развития ХБП меньше 8. Возможность возникновения ХБП в этих случаях меньше 50%. Система предусматривает проведение динамического анализа, что служит дополнительным критерием эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Для динамического анализа необходимо суммы ПК отмечать в картах развития ребенка и проведение лечебно-профилактических мероприятий. Особого внимания заслуживает третья группа, так называемого «минимального риска», от качества лечебно-профилактических мероприятий которой, может в дальнейшем, зависеть исход заболеваний почек у детей.

#### Список литературы:

1. Протокол «Инфекция мочевой системы у детей» Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения РК протокол №10 от «04» июля 2014 г.
2. Протоколы заседаний Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК, 2014.
3. Э. Лойман, А.Н.Цыгин, А.А.Саркисян. Детская нефрология. Практическое руководство. Москва, 2010 года.
4. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема общественного здоровья / Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А. //Медицина- 2009.–9.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. //- М. –Практика. –1998. – 459с.



## БОЛЕЗНЬ ОЛЬЕ У РЕБЕНКА 13 ЛЕТ

**Серикова Г. Ж., Ерёмичева Г.Г., Абеуова Б.А.,  
Кузгибекова А.Б., Жумаканова К.С., Станбекова Р.К.**  
Карагандинский государственный медицинский университет,  
Областная детская клиническая больница, г. Караганда

**Болезнь Олье** - редко встречающееся заболевание, для которой характерно аномальное развитие костного скелета в виде дисплазии. Эта патология может дебютировать у детей с рождения, но чаще болезнь манифестирует в раннем возрасте, когда отмечаются деформации костей или аномалии в развитии конечностей: в первую очередь поражаются кости, хрящи в суставах рук и ног, преимущественно в метафизах костей. Патологические изменения могут так же развиваться в костях таза, в ребрах, грудине, в редких случаях поражаются кости черепа.

Клинические признаки болезни Олье проявляются в виде нароста хряща в длинных костях рук и ног, при этом наружный (кортикальный) слой кости становится тонким и более хрупким. Эти наросты хряща могут развиваться в любой возрастной период и чаще всего являются доброкачественными опухолями (энхондромы), однако в редких случаях возможна злокачественная трансформация их в хондросаркому.

Основные клинические проявления болезни Олье у детей младшего возраста - деформированные или медленно растущие руки и ноги, при поражении обеих ног у детей развивается низкорослость, поражение одной ноги приводит к хромоте. Поскольку болезнь Олье приводит к нарушению процессов окостенения, эти больные страдают частыми переломами, которые в большинстве случаев протекают без осложнений. Этиология болезни Олье не известна, некоторые авторы указывают на аутосомно-доминантный тип наследования заболевания. Диагностируют болезнь на основании проведения биопсии кости, рентгенологического исследования и проведения магнитно-резонансной томографии. Основным методом лечения – хирургический, из консервативного лечения – симптоматическая и поддерживающая терапия. Приводим случай болезни Олье у ребенка лет из нашей клинической практики. Ребенок К. 13 лет, проживающая в г. Караганде, поступила в эндокринологическое отделение Областной детской клинической больницы с жалобами на отставание в физическом развитии от сверстников, периодические боли в коленных суставах. Из анамнеза болезни известно, что отставание в физическом развитии отмечается на протяжении нескольких лет. В октябре 2017 года осмотрена эндокринологом, при обследовании выявлены данные за гипофизарно-церебральный нанизм. Проведено кариотипирование для исключения синдрома Шерешевского-Тернера: кариотип 46.ХХ. Хромосомной патологии не выявлено. Консультирована хирургом.

Заключение: Остеопороз. Деформация костей кисти. Поступает в стационар с целью проведения клофелиновой пробы для исключения дефицита гормона роста.

Ребенок от 4 беременности, 4 срочных родов. Беременность протекала физиологически. Родилась с весом 4100 гр, ростом 54 см. Закричала сразу. К груди приложена в родильном зале. Выписана из роддома на 4 сутки. С рождения находилась на искусственном вскармливании. Росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний – нечастые ОРВИ, 2 года назад перенесла корь. В течение последних лет отмечает темпы снижения роста. Аллергологический анамнез – спокоен. Наследственный анамнез не отягощен.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. ЧД-20 в 1 мин. ЧСС-92 ударов в 1 минуту. АД-90 и 60 мм. рт. ст. Самочувствие страдает из-за болей в коленных суставах. Сознание ясное. Правильного телосложения.

Кожные покровы смуглые, сухие, отмечаются фокальные пятна на передней поверхности брюшной стенки, на лице - участки депигментации, на коже спины - участки гиперпигментации. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается деформация 2,4,5 пальцев правой руки, искривление нижней трети лучевой кости, укорочение 2 пальца правой стопы, при пальпации костные разрастания на 5-м пальце левой руки, 2-го пальца правой стопы. Дыхание через нос свободное. Высокое готическое небо. Зев спокоен. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Язык суховат, чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул 1 раз в 2-3 дня, оформленный.

Эндокринный статус: возраст ребенка 13 лет, вес 29 кг, рост 130 см.

Физическое развитие среднее, на 9 лет. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластичной консистенции, при пальпации безболезненная. Половое развитие по Таннеру 1. Наружные гениталии сформированы правильно по женскому типу. Мenses отсутствуют. Диагностические исследования проведенные в стационаре:



Общий анализ крови: Hb - 131 г/л, эр. –  $5,2 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП – 0,75, тромбоциты –  $281 \cdot 10^9$  /л, лейкоц. –  $7,0 \cdot 10^9$ /л, нейтр- 50,2%, лимф.37,1%, мон. 5,3%, эоз- 6,7%, базоф-0,7%, СОЭ - 6 мм/ч, длительность кровотечения- 45 сек, время свертывания- 4 мин. 38 сек. Биохимический анализ крови: общий белок – 81 г/л, мочевины – 2,76 ммоль/л, креатинин – 38 мкмоль/л, АлаТ – 11 ед/л, АсаТ – 30 ед/л, билирубин общий – 12,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 3,0 мкмоль/л, амилаза- 135, щелочная фосфатаза – 139, сахар-4,1 ммоль/л, холестерин – 4,8 ммоль/л, СРБ- 0,60, АСЛ-О -465, РФ –отрицательно. Электролиты крови:

натрий -143, калий-4,9, кальций ионизированный -1,04, хлориды- 106 ммоль/л. Общий анализ мочи: количество - 60,0 мл, цвет-св/желт, прозрачная, отн. плотность- 1008, белок - нет, сахар- нет, лейкоциты-5-6 в п/зр, пл.эпителий – 1-0 в п /зр.

Клофелиновая проба: СТГ: 8:00- 0,12 нг/мл, 8:30- 0,16 нг/мл, 9:00- 13,2 нг/мл, 9:30- 7,8 нг/мл, 10:00- 7,3 нг/мл – в норме. По результатам пробы ребенок не нуждается в лечении гормоном роста.

Рентгенограмма обеих кистей в прямой проекции с захватом лучезапястных костей: Длинные трубчатые кости кистей асимметричны, с обеих сторон деформированы за счет вздутия в метадиафизарной зоне, однокамерных и многокамерных. На их уровне резко истончен корковый слой, содержащее вздутий хрящевое, с мелкими включениями обызвествлений.

Аналогичные изменения определяются в метафизе лучевой и диафизе локтевой костях справа. Заключение: Хрящевая дисплазия. Множественный хондроматоз костей (болезнь Олье). Костный возраст соответствует 8-ми годам (рис. 1).



**Рисунок 1. Рентгенография кистей ребенка К., 13 лет**

На рентгенограммах бедер, голени, стоп в прямой проекции - аналогичные рентгенологические изменения определяются в области малого вертела правого бедра, в метафизах, большеберцовой кости правой голени, в метадиафизе малоберцовой кости левой голени, в плюсневых костях и фалангах обеих стоп (рис.2).

На рентгенограммах плечевых и локтевых суставов в 2-х проекциях - аналогичные рентгенологические изменения костной ткани определяются в проксимальном метафизе правого плеча, в диафизе правой локтевой кости, в дистальном метафизе левой лучевой кости.



**Рисунок 2.** Рентгенография стоп ребенка К., 13 лет

УЗИ гастродуоденальной зоны: Печень нормальных размеров.

Эхоструктура однородная, порталная вена 5 мм, желчный пузырь 69x17 мм, много желчи, стенка 1 мм, холедох 2 мм. Поджелудочная железа: головка 19 мм, тело 8 мм, хвост 17 мм, контуры четкие, структура неоднородная, экзогенность смешанная. Заключение: УЗ картина ДЖВП. Реактивный панкреатит.

УЗИ почек и мочевого пузыря от 23.11.17г: Почки расположены типично. Правая 86 x 30 мм, лев 88 x 31 мм. Подвижность достаточная. Паренхима уплотнена. Соотношение 1:1. ЧЛС уплотнена, яркие гиперэхогенные включения без акустической дорожки. Лоханка лев 4 мм, пр 14 мм.

Заключение: УЗ картина ДМН. Пиелозктазия справа. УЗИ молочных желез: При сонографии молочных желез лоцируются фрагменты железистой и протоковой системы. Сосок инфантильного вида, распластан. В подкожной области фрагменты жировой ткани. Заключение: УЗ картина предпубертатной молочной железы.

Консультация генетика. Заключение: Для исключения синдрома

Шерешевского- Тернера необходимо провести кариотипирование. Консультация детского травматолога – ортопеда. Заключение: Хрящевая дисплазия пальцев правой кисти. Множественный хондроматоз. Болезнь Олье. Консультация нефролога. Заключение: ХБП 1 стадии на фоне основного заболевания.

Ребенку выставлен клинический диагноз: Нанизм смешанного генеза. Хрящевая дисплазия пальцев правой кисти. Множественный хондроматоз.

Болезнь Олье. Дисфункция билиарного тракта по смешанному типу.

Реактивный панкреатит. Хроническая болезнь почек 1 стадии.

Получала лечение в эндокринологическом отделении: Режим щадящий, диета стол №5, клофелин 150 мкг перорально (проведение клофелиновой пробы).

Выписана на амбулаторный этап наблюдения и лечения по месту жительства с рекомендациями.

Представленный случай представляет клинический интерес для врачей-педиатров, хирургов, эндокринологов, как редко встречающееся заболевание в детском возрасте.

#### Список литературы:

1. Шавырин Александр Борисович. - Хондроматоз костей: клиника, диагностика, хирургическое лечение. – автореф. дисс. к. м. н. - Москва. - 1992.- 19 с.
2. Chun K. A. Enchondroma of the Foot / K. A. Chun, S. Stephanie, J. Y. Choi [et al.] // J. Foot Ankle Surg. – 2015. – Vol. 54 (5). – P. 836-839.
3. Cerny M. Clinical images: enchondromatosis (Ollier disease) / M. Cerny, H. A. Rudiger, B. Aubry-Rozier [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65 (11). – P. 2886.
4. Hergert G. W. Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up / G. W. Hergert, P. Strohm, C. Rottenburger [et al.] // Neoplasma. – 2014. – Vol. 61 (4). – P. 365-78.
5. Khan S. H. Bone scintigraphy in Ollier's disease: A rare case report / S. H. Khan, T. A. Rather, P. A. Koul [et al.] // Indian J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 28 (4). – P. 226-229.
6. Kumar A. Ollier Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Management / A. Kumar, V. K. Jain, M. Bharadwaj, R. K. Arya // Orthopedics. – 2015. – Vol. 38 (6). – P. 497-506.



## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГИРШСПРУНГА У ДЕТЕЙ

Сивак И.Д., Кубайдуллаев А.Р., Кабаев Р.Т., Латыпов Н.И.  
Западно-Казахстанский государственный медицинский университет  
им. Марата Оспанова, г.Актобе

**Актуальность.** Согласно современным представлениям, основанным на морфологических, функциональных и других высокоинформативных методах исследования, в основе болезни Гиршпрунга лежит порок развития элементов стенки толстой кишки в дистальном отделе, сущность которого сводится к полному отсутствию или дефициту интрамуральных нервных ганглиев и нарушению проводимости в нервно-рефлекторных дугах. Вторично изменяется мышечный и подслизистый слои, слизистая оболочка. Данный участок кишки (аганглионарная зона, или сегмент) служит препятствием для нормального пассажа кишечного содержимого, вследствие чего компенсаторно расширяются вышележащие отделы ободочной кишки.

Болезнь Гиршпрунга – сравнительно распространенное у детей заболевание. Частота его (ежегодное число всех выявленных случаев, деленное на ежегодное число рожденных) составляет, по последним данным, 1:5000. Мальчики болеют в 5 раз чаще, чем девочки.

Вопросы хирургического лечения болезни Гиршпрунга до настоящего времени остаются актуальными в детской хирургии, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, посвященные разработке новых методов диагностики, способов оперативного лечения, оценке результатов хирургической коррекции этого тяжелого порока развития толстой кишки.

Методы диагностики, способы и сроки оперативной коррекции болезни Гиршпрунга, оценка результатов хирургического лечения являются предметом непрекращающихся дискуссии на страницах медицинской печати, а также на представительных форумах детских хирургов, в том числе международных.

### **Цель исследования.**

Изучить клиническое течение болезни Гиршпрунга в современных условиях, оценить применяющиеся методы диагностики и лечения.

### **Материал и методы исследования.**

Обследовано до оперативной коррекции болезни Гиршпрунга, в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах 120 детей в возрасте от 5 месяцев до 5 лет (лиц мужского пола было 102, женского – у 18).

При обследовании уделяли внимание физическому статусу, состоянию психоземotionalной сферы, пальцевому исследованию прямой кишки обследуемых, характеру и частоте стула. Проводились антропометрические измерения, сфинктерометрия, УЗИ, МРТ, КТ, рентгенологические и гистоморфологические исследования желудочно-кишечного тракта до и после операции, что позволило точно определиться в диагнозе и изучить эвакуаторную функцию и участие оставшихся отделов толстой кишки в процессах адаптации, компенсации.

С 1981 по 2016 год оперировано 120 детей с болезнью Гиршпрунга в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в Актюбинской областной детской клинической больнице. Операция Соаве-Ленюшкина применена у 105 больных, с 2013 года 15 пациентам выполнена операция Джордсона. Возраст оперированных по первой методике от 1,5 до 5 лет. Операция Джордсона проводилась детям от 6 месяцев до 1 года. Авторы, применявшие операцию Джордсона, отмечают, что она совмещает в себе радикальность, меньшую травматичность при хирургическом лечении аганглиоза толстой кишки у детей, проходит с меньшей кровопотерей, обеспечивает быстрое восстановление физической активности, уменьшает сроки адаптации и реабилитации, и рассматривается как «золотой стандарт» в лечении болезни Гиршпрунга.

### **Результаты исследования.**

Нами определено, что запоры у больных грудного возраста в большинстве случаев по 1-2 дня, у детей старшего возраста продолжительностью 3-4 дня. Эффективность консервативных мероприятий (очистительные клизмы, массаж живота, введение газоотводной трубки) зависит от регулярности, систематичности предпринимаемых родителями мер. В большинстве случаев удается удержать состояние больных в стадии компенсации, реже болезнь переходит в субкомпенсированную и еще реже в декомпенсированную, что мы связываем, безусловно, с развитием специализированной службы, ранней диагностикой, санитарной культурой населения, работой первичного звена медицинских учреждений.

Наши наблюдения свидетельствуют, что в ряде случаев больные с длинной аганглионарной зоной поступали в клинику в сравнительно удовлетворительном состоянии т.е. в стадии компенсации и, наоборот, тяжелые субкомпенсированные и декомпенсированные стадии наблюдались при ректальной форме и ультракоротком сегменте.



На сегодняшний день диагностика болезни Гиршпрунга в большинстве своем не трудна: ретроградное контрастирование толстой кишки бариевой взвесью и рентгенография позволяют поставить диагноз. Наличие суженной зоны, расширение вышележащего отдела в виде воронкообразного перехода являются достоверными патогномичными признаками имеющейся болезни. Затруднения возникают при ректальной форме болезни и особенно при ультракоротком сегменте ее. В данных случаях возникает необходимость в дополнительных исследованиях: УЗИ, МРТ, КТ и биопсия слизистой с определением тканевой ацетилхолинэстеразы, определение ганглионарных клеток парасимпатического сплетения. Обилие дополнительных методов, проводимые колодинамические, электромиографические исследования не гарантируют 100% достоверности. Возможна гипер и гиподиагностика болезни. Достоверности можно добиться при тщательном изучении анамнеза, клинического наблюдения и сопоставления всех имеющихся рентгенологических, ультразвуковых, функциональных и гистохимических исследований.

В наших наблюдениях 80% пациентов находились в стадии компенсации, 15% - в состоянии субкомпенсации и лишь 5% - в декомпенсированной. Дети с декомпенсированной стадией болезни Гиршпрунга поступали чаще всего из родильного дома, после выписки из роддома или из отдаленных районов региона, где консервативные мероприятия не проводились в полной мере или вообще не проводились, что не давало желаемого эффекта. Всем им накладывалась временная колостома. Последняя сформировывалась в переходной зоне в виде отдельной по Пенья. Вопрос о радикальной операции, методах ее, сроках проведения на сегодняшний день стоит на повестке дня. Анализ литературы свидетельствует, что имеется тенденция смещения нижней границы возраста проведения операции от периода новорожденности до 1 года. Обоснованность этого объясняется трудностями ухода, обязательным проведением консервативных мероприятий, отсутствием эффекта от проводимых лечебных мер, ожидаемыми осложнениями, присоединением диарей. В ряде случаев родители упорно настаивают на раннем проведении оперативного вмешательства. Возражениями против сдвига сроков операции к этому возрасту являются повышенный операционный риск, трудности определения границы аганглиоза и супрастенотического расширения, технические моменты, всевозможные пороки со стороны других органов и систем.

При комплексном исследовании результаты лечения оценивали по трехбалльной системе: хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Хорошими считали результаты у лиц, не предъявляющих жалоб, хорошо удерживающих стул и газы, имеющих регулярный самостоятельный стул, ничем не отличающиеся от сверстников и ведущие образ жизни, соответствующий возрасту; удовлетворительными - в тех случаях, когда на фоне общего хорошего развития и регулярного самостоятельного стула эпизодически появлялся запор или отмечалось непроизвольное отхождение небольших порции кала до 3-4 раз в сутки; неудовлетворительными - при более или менее постоянном неудержании кала и газов, учащении стула до 5-6 раз в сутки, рецидив болезни или полное недержание кала и газов. Среди обследованных нами пациентов оперированных по методу Соаве-Ленюшкина хорошие результаты отмечены у 100 (83%), удовлетворительные - у 15 (13%), неудовлетворительные - в 5 (4%), ранее погибли 2 ребенка по причинам не связанным с техникой операции. Следует заметить, что более или менее выраженные функциональные расстройства дефекации отмечались у 1/3 оперированных. В группе оперированных в возрасте до 1 года по методу Джордсона отмечается несколько больший процент хороших результатов (86%), удовлетворительные - 14%, неудовлетворительных результатов не зафиксировано. Однако и в этой группе отмечались функциональные отклонения. Проведенные наблюдения показали, что причин функциональных отклонений после радикального лечения болезни Гиршпрунга может быть несколько. Эпизодический запор, недержание кала могут быть связаны с недостаточной резекцией супрастенотически расширенной кишки, возможным гипоганглиозом этих отделов, что подтверждено рентгенологическими и электромиографическими исследованиями отсутствие гаустрации и снижение перистальтики в нижних отделах низведенной кишки, отсутствие полного опорожнения сформированной прямой кишки.

Удельный вес хороших и удовлетворительных результатов повышается со временем продолжительности наблюдения и проводимыми целенаправленными реабилитационными мероприятиями. У 15 больных четкой зависимости функциональных отклонений от оперативной тактики и возраста установить не удалось. В большей степени это относится к группе обследованных с удовлетворительными результатами. Комплексные обследования показали, что эта группа в физическом и психическом развитии не отличается от сверстников. Пальцевое исследование у них не позволили выявить у них слабости сфинктера или резидуального стеноза, с чем предположительно связывают причину запора или длительного неудержания кала и газов. Однако рентгенологически толстая кишка остается несколько расширенной, гипотоничной, гаустрация как при заполнении, так и при опорожнении от бариевой взвеси выражена слабо опорожнение неполное. Исходя из клинко-рентгенологических данных, можно считать что причина длительных функциональных расстройств у детей этой группы заключается в замедленном развитии компенсаторных процессов, обусловленном функциональной неполноценностью оставшихся отделов толстой кишки.



В связи с этим большое значение приобретает вопрос о восстановительном периоде после радикальных корректирующих операций при болезни Гиршпрунга. Продолжительность его зависит от ряда факторов: возраста оперируемого, полученных им навыков опорожнения кишечника, формы заболевания, распространенности аганглиоза-и гипоганглиоза. Точно установить рамки восстановительного периода не представляется возможным. Если минимальный срок после операции можно назвать более менее точно - 6 месяцев – 1 год, то максимальный варьирует в широких пределах вплоть до взрослого состояния.

Изменения консистенции и частоты стула считается одним из основных критериев, используемых большинством исследователей для суждения о состоянии кишечника и даже степени компенсации после обширных резекции. Среди обследованных нами пациентов в первый месяц после операции практически у всех больных отмечалось учащение стула до 5-10 раз в сутки, что особенно выражено у лиц перенесших обширную резекцию толстой кишки в возрасте до 3 лет. Затем частота стула в пределах 3-5 раз в сутки держалась до 4-6 месяцев, а в дальнейшем нормализация деятельности кишечника наступала в разные сроки. Диарея как правило не наблюдалась. Данное обстоятельство, мы связываем с тем, что мы в ходе подготовки к операции и послеоперационном периоде большое внимание уделяли состоянию кишечной флоры, т.е. лечили Гиршпрунг -ассоциированный энтероколит. Постепенная нормализация стула, по нашему мнению, отражает компенсаторные механизмы оставшихся отделов толстой кишки. Чем больший срок прошел после операции, тем лучше результаты.

Ретроспективный анализ свидетельствует, что примерно лишь половину оперированных можно считать полностью здоровыми к концу 2 года после операции. В остальных наблюдениях адаптационно-компенсаторные процессы развиваются более медленно. Это подтверждает, в частности, „рентгенологическое исследование: нормализация диаметра толстой кишки и ее тонуса происходит постепенно в течение нескольких лет.

Реабилитационные мероприятия, направленные на быстрейшую нормализацию функции пищеварительного тракта, должны быть строго индивидуализированными и включать психотерапию, ЛФК, тренировочные клизмы, бужирование вновь созданной прямой кишки, электростимуляцию кишечника и мышц промежности .

Среди обследованных нами пациентов реабилитационные мероприятия проводились у 42, нерегулярно и не в полной мере – у 58, вообще не проводились у 20 детей. При этом четко прослеживается закономерность: у больных, которым эти мероприятия проводились, нормализация функции кишечника клинически наступала в более короткие сроки.

#### **Выводы:**

1. В клинической картине болезни Гиршпрунга у детей произошли изменения: увеличился процент ректальной формы заболевания, соответственно проявления болезни стали « мягче», чаще стал встречаться Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит.

2. Ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения болезни Гиршпрунга у детей вне зависимости от метода имеют характер резидуальных функциональных расстройств деятельности кишечника и связаны с отсутствием дооперационного навыка опорожнения кишечника и замедлением развития адаптационно-компенсаторных процессов на фоне функциональной неполноценности оставшихся после резекции отделов толстой кишки.

3. Послеоперационный восстановительный период длится от 5-6 месяцев до нескольких лет. Для ускорения нормализации деятельности кишечника необходимо проводить программированные реабилитационные мероприятия.



## ЧАСТОТА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РЕЦИДИВЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Туленбетова А.Г., Боранбаева Р.З., Манжуова Л.Н., Эм А.,  
Исатилла М., Иминджанов Р.

Научный центр педиатрии и детской хирургии, г.Алматы

В структуре педиатрической онкологической патологии во всем мире доля острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов. Заболеваемость ОЛЛ претерпевает существенные географические вариации, составляя в среднем 30–40 случаев на 1 млн населения в год [1]. В Казахстане гемобластозы составляют 44–45,0% в структуре всех злокачественных новообразований у детей. ОЛЛ среди них представлен в 76,4%. Общая пятилетняя выживаемость при ОЛЛ у детей составила в РК 75,43% [2]. Данные результаты приближены к результатам зарубежных авторов.

Несмотря на совершенствование и оптимизацию химиотерапии рецидивы острых лейкозов остаются все еще актуальной проблемой современной онкогематологии детского возраста. Актуальность обусловлена высокой агрессивностью опухолевого процесса, как правило, резистентного к химиопрепаратам, большой кумулятивной токсичностью проведенной химиотерапии, а также выраженным иммуносупрессивным фоном [3,4].

Особенности острого лейкоза (ОЛ) и факторы, обусловленные спецификой терапии, создают предпосылки для возникновения и развития инфекционных осложнений и способствуют нетипичному их течению. Инфекционные осложнения остаются основной причиной неудач лечения и смерти у детей с онкологическими заболеваниями, несмотря на совершенствование систем профилактики, мониторинга и медикаментозного контроля [5]. Частота инфекционных осложнений при цитостатической терапии гемобластозов составляет 80% и более. Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера [6]. Летальность от инфекционных осложнений в период химиотерапии у детей с ОЛ составляет от 5 до 20% [7].

Несмотря на ряд исследований, изучающих инфекционные осложнения при ОЛ, многое в патогенезе инфекционных осложнений при рецидиве гемобластозов остается неизученным. Наш научный интерес направлен преимущественно на изучение особенностей течения инфекционных осложнений у детей с рецидивом ОЛЛ.

**Целью нашего исследования** является определение частоты и характера инфекционных осложнений, а также факторов к ним предрасполагающим у детей с рецидивом ОЛЛ.

### Материалы и методы

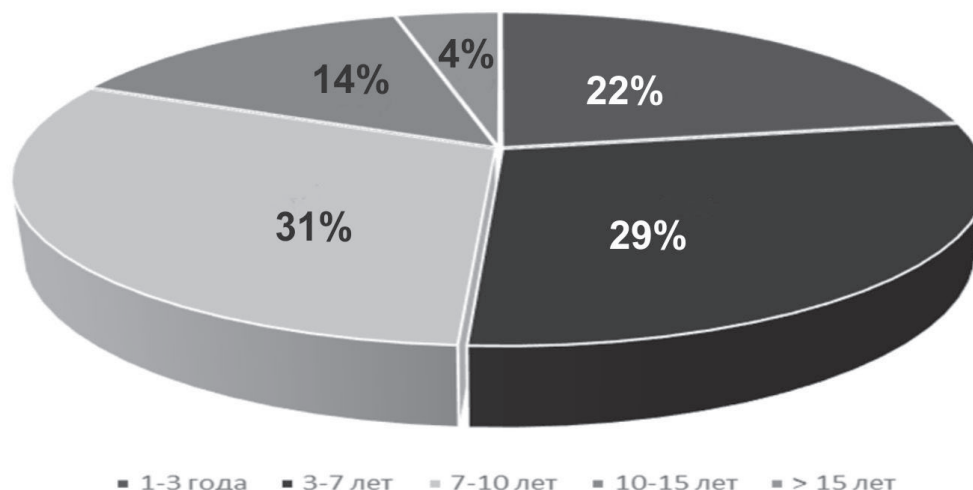
Проведен ретроспективный анализ 85 истории болезни 49 пациентов с рецидивом ОЛЛ, получавших противорецидивную терапию по блокам F1 и F2 программы ALL Rez BFM 2002 в онкогематологических отделениях Научного центра Педиатрии и Детской Хирургии за период 2015-2016 годов. Критерием для включения клинического случая в исследование явилось следующее: лабораторно и клинически верифицированный рецидив ОЛЛ, лечение рецидива по одному из протоколов F1 и F2. Из 49 пациентов, включенных в исследование, 25 получали лечение по протоколу F1, 24 – по протоколу F2.

Статус нейтропении устанавливался при снижении абсолютного количества нейтрофилов менее 1000 клеток в мкл. Инфекционные осложнения диагностировались с учетом состояния больных при ежедневном их наблюдении в дневниках истории болезни, а также с применением дополнительных лабораторно-инструментальных исследований.

По результатам исследования на персональном компьютере была сформирована база данных в Excel. Результаты статистической обработки сведены в таблицах и использованы в графиках.

В результате сравнительного анализа выявлено, что рецидив был диагностирован у мальчиков (65,3%) в 2 раза чаще, чем у девочек (34,7%). Распределение пациентов по возрасту показало, что чаще встречались дети от 3 до 10 лет (рисунок 1).





**Рисунок 1.** Распределение пациентов с рецидивом ОЛЛ по возрасту

Наиболее частой локализацией были изолированные костномозговые рецидивы, которые наблюдались у 30 детей (61,2%), изолированный нейролейкоз встречался у 7 детей (14,3% случаев), изолированный тестикулярный рецидив был у 2 детей (4%). У одного ребенка был рецидив внекостномозговой с изолированным поражением мягких тканей глаза. Комбинированные рецидивы составили 18,36% случаев (наблюдались у 9 детей). Из них у 5 детей было комбинированное поражение костного мозга с центральной нервной системой, у 4 детей диагностирован комбинированный рецидив костномозговой+тестикулярный.

#### Результаты и обсуждения:

В целом инфекционные осложнения при рецидивах ОЛЛ отмечены у 29 детей, что составило 59,2% от всех изученных случаев.

Анализ частоты инфекционных осложнений на момент верификации рецидива показал, что при изолированных костномозговых и изолированных внекостномозговых рецидивах частота встречаемости инфекционных осложнений составила по 30% в каждой отдельно взятой группе пациентов, у детей с комбинированным рецидивом инфекционные осложнения отмечены у 2 детей из 9, что составило 22,2%. То есть, значимой зависимости возникновения инфекционного осложнения от локализации рецидива нами не замечено.

Среди наблюдаемых больных отмечено преобладание количества инфекционных осложнений у детей до 7 лет (таблица 1). Такое явление может быть связано с одним из критических периодов жизни в становлении иммунной системы. В 4-6 лет отмечается второй перекрест в содержании форменных элементов крови. Система местного иммунитета у большинства детей завершает свое развитие, и данный период характеризуется повышением частоты аллергических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний [8].

**Таблица 1.** Частота инфекционных осложнений при рецидивах ОЛЛ в зависимости от возраста.

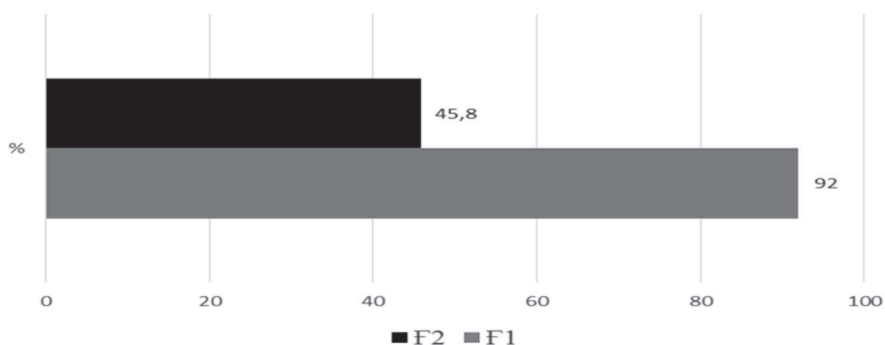
Возрастные категории	Количество детей в группе	Количество случаев инфекционных осложнений	
		абс	%
1-3 года	11	8	72,7
3-7 лет	14	8	72,7
7-10 лет	15	10	66,7
10-15 лет	7	3	42,9
старше 15 лет	2	0	0
<b>Всего</b>	<b>49</b>	<b>29</b>	<b>59,2</b>

Нами проведен сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений у детей на блоках F1 и F2. Эти блоки являются индукционными в противорецидивной программе химиотерапии, проводятся при активном проявлении опухолевого процесса, соответственно при выраженном иммунодефицитном состоянии.

Известно что, противоопухолевые препараты у ряда детей достаточно часто вызывают серьезные осложнения со стороны многих систем жизнеобеспечения. Это связано с массивным распадом опухолевых клеток в период цитостатического удара, что приводит к накоплению в организме избыточного количества промежуточных продуктов обмена, оказывающих токсическое воздействие на функционирование некоторых систем организма [9].



Инфекционные осложнения встречались чаще после терапии по протоколу F1. Так, на фоне этого протокола химиотерапии и после него инфекции различных локализаций отмечались у 23 детей, что составило 92% случаев (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Частота инфекционных осложнений в зависимости от блоков химиотерапии

Объясняется такая разница тем, что к началу терапии по протоколу F2 66,7% детей были уже в состоянии ремиссии, то есть вероятнее всего имела место некоторая иммунная реконституция.

Во время лечения по блоку F1 преобладали инфекционные осложнения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - у 18 детей (72%). Из них гастриты наблюдались у 2 детей (6,1%), стоматиты – у 16 (48,4%), энтеропатии – у 4 (12,1%), эзофагиты в 3 случаях (9,1%).

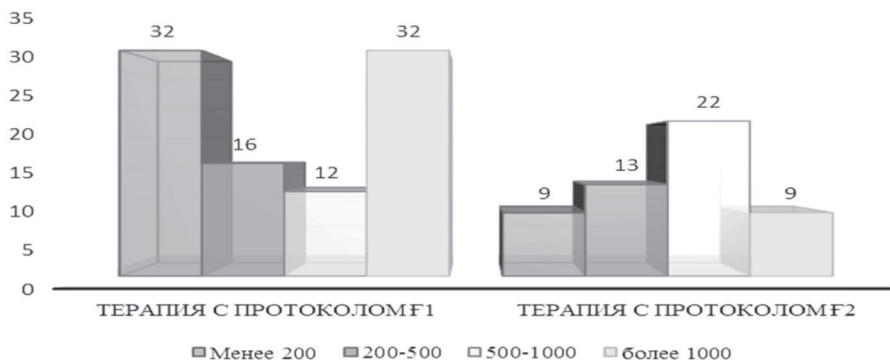
По исследованиям многих авторов доказано, что клетки эпителия ЖКТ являются быстро делящимися и особо чувствительными к воздействию цитостатической терапии. К тому же сам желудочно-кишечный тракт является резервуаром бактерий и некоторых видов дрожжевых грибов. Вследствие повреждения поверхности и инфицирования развивается воспаление мембран слизистой оболочки. Из-за этого инфекционные осложнения ЖКТ чаще встречаются во время терапии ОЛЛ. В структуре инфекционных осложнений чаще встречались стоматиты и энтероколиты [10,11].

Со стороны сердечно-сосудистой системы инфекционные осложнения были только у одного пациента (4%), выявленные в виде миокардита и перикардита. Инфекции органов дыхания замечены у 5 детей (20%), из них бронхит у 1 ребенка (4%), пневмония была у 3 детей (12,5%).

После блока F2 различные инфекционные осложнения зарегистрированы у 11 пациентов, частота встречаемости составила 45,8%.

Анализ частоты поражения различных систем после терапии по блоку F2 показал что, инфекционные осложнения со стороны ЖКТ были у 7 детей (30%), из них гастриты в 2 (8%) случаях, стоматиты у 4 (16%) детей, энтеропатии у 2 (8%) детей, эзофагит у 1(4%) ребенка. Рецидивирование миокардита с перикардитом наблюдалось у того же ребенка, у которого были аналогичные осложнения после терапии по блоку F1. Со стороны органов дыхания разница оказалась незначительной по сравнению с протоколом F1, а именно – 4 случая (17%), которые были представлены бронхитами.

Нейтропения при проведении химиотерапевтического лечения больному с ОЛЛ - осложнение, которое наблюдается у всех пациентов [7]. Клинически это было подтверждено в исследовании J.P.Vodey, показавшем, что риск инфекционных осложнений превышает 50% при уменьшении числа нейтрофилов в крови ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Причин для снижения числа циркулирующих нейтрофилов может быть много: вытеснение миелоидных предшественников костного мозга злокачественным клоном (лейкозы), нарушение процессов созревания нейтрофилов (идиопатическая и врожденная нейтропения); однако чаще всего нейтропения встречается как осложнение химиотерапии и лечебного облучения большого объема гемопоэтически активного костного мозга [7].



**Рисунок 3.** Зависимость инфекционных осложнений от уровня абсолютного количества нейтрофилов.



Изучено что, эпизоды нейтропении в терапии с протоколом F1 при абсолютном количестве нейтрофилов (АКН) менее 200 клеток встречались в 8 (32%) случаях, АКН 200-500 клеток в 4 (16%), АКН 500-1000 клеток в 3 (12%) случаях и АКН более 1000 клеток у 8 (32%) детей. При терапии по протоколу F2 эпизоды нейтропении с АКН менее 200 клеток были в 2 (9%) случаях, АКН 200-500 клеток в 3 (13%), АКН 500-1000 клеток в 5 (22%) случаях и АКН более 1000 клеток у 2 случаев, что составило 9% (рисунок 3). То есть, нейтропения была более выраженной на терапии по протоколу F1.

Проведен анализ зависимости частоты инфекционных осложнений от АКН у детей на протоколе F1.

**Таблица 2.** Зависимость инфекционных осложнений от уровня абсолютного количества нейтрофилов на протоколе F1.

АКН Кл/мкл	Количество детей с данной степенью АКН	Инфекционное осложнение		Всего %
		ЖКТ	ДС	
Менее 200	3	3	0	100
200-500	3	2	1	100
500-1000	3	2	0	75
Более 1000	16	11	1	75

Как видно из таблицы 2, существует прямая зависимость риска присоединения инфекционного осложнения от степени нейтропении. Наибольший риск инфекционно-септических осложнений наблюдается при АКН ниже 500 клеток в 1 мкл.

Нами были изучены данные микробиологических исследований из различных локусов больных на фоне терапии по блокам F1 и F2. Чаще положительные результаты наблюдались из зева – 79,6%, из носа в 47%. Бактериологический посев крови на флору и на грибы не дал положительных результатов в большинстве случаев (положительные высевы были лишь в 8,2% случаев).

По данным литературы, изучение этиологической структуры бактериемий у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями за четыре десятилетия регулярных наблюдений свидетельствует о драматическом изменении спектра возбудителей. Если в 60-х годах XX века главной причиной летальных исходов пациентов с лейкемиями, находящихся в индуцированной аплазии кроветворения после курсов химиотерапии, были золотистые стафилококки, то в 70-х годах с появлением пенициллиназоустойчивых полусинтетических пенициллинов - метициллина и его аналогов, стали доминировать грамотрицательные бактерии – *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. В 80-е годы XX века спектр доминирующих возбудителей вновь изменился в сторону грамположительных бактерий, что было обусловлено успехами в лечении инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, широким использованием длительно стоящих центральных венозных катетеров, профилактическим применением фторхинолонов и использованием противоопухолевых препаратов, вызывающих некротические поражения полости рта [11,12].

В настоящее время вновь появилась тенденция к увеличению роли грамотрицательных микроорганизмов в этиологии бактериемий у пациентов с нейтропенией. Г.А. Клясовой (2009 г.) проведено первое в России многоцентровое исследование по изучению возбудителей сепсиса у взрослых больных гемобластозами и депрессиями кроветворения, которое показало, что среди них преобладают грамотрицательные бактерии (49,1%), далее следуют грамположительные бактерии (43,4%), реже выявляют грибы (7,3%) и анаэробные бактерии (0,2%). Определено, что основными микроорганизмами являются *Escherichia coli* (18,6%) и коагулазонегативный стафилококк (18,0%). Отмечена высокая частота выделения энтеробактерий с продукцией бета - лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [13].

По данным наших исследований, анализ микробного спектра (таблица 3) показал превалирование Грамм положительной флоры в 43 случаях (87,8%). Из них стрептококки в 23 случаях (46,9%), стафилококки в 20 случаях (40,8%). Грамм отрицательная флора встречалась только в одном случае (*Ps. aeruginosa*), что составило 2%. Бактериологическое исследование на грибы из зева отмечено в единственном случае (2%). Комбинированная флора наблюдалась в 10 случаях (20%).

**Таблица 3.** Этиологическая структура возбудителей у детей с рецидивом ОЛЛ.

Возбудитель	Локусы			Всего	
	Зев	Нос	Кровь	абс	%
Стрептококки	22	1	---	23	46,9
Стафилококки	3	15	2	20	40,8
Candida	1	---	---	1	2
Комбинированные	8	2	---	10	20
Грамм -	1	---	---	1	2
Грамм +	25	16	2	43	87,8



У пациентов с онкологическими заболеваниями и связанным с ними или с проводимым лечением иммунодефицитом, сложно уравновесить необходимость назначения им антимикробных препаратов широкого спектра действия для предупреждения или лечения инфекций и риском появления и селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, крайне сложно поддающихся последующему лечению [14].

Нами изучена резистентность высеваемой флоры к определенным группам антибактериальных препаратов. Мультирезистентностью считается устойчивость флоры к 3 и более группам антибиотиков. По данным нашего исследования мультирезистентность выявлена в более половины случаев всех положительных высевов (54,7%). Резистентность чаще отмечалась на цефалоспориновую группу в 31 (63,26%) случае, в 10 случаях (20,4%) резистентность отмечалась на карбапенемы, на макролиды в 20 (41%) случаях и в 10 (20,4%) случаях на фторхинолоны.

**Таким образом, анализ исследования инфекционных осложнений у детей с рецидивами ОЛЛ показал:**

У детей с рецидивом острого лимфобластного лейкоза на начальных блоках химиотерапии частота инфекционных осложнений высокая и составила 59,2%.

Чаще инфекционные осложнения отмечены у детей на терапии по протоколу F1, который является первым индукционным курсом химиотерапии в противорецидивной программе терапии. Замечена прямая зависимость частоты инфекционных осложнений от степени выраженности нейтропении, при АКН ниже 500 клеток в мкл частота осложнений составила 100%. После достижения ремиссии на последующих блоках химиотерапии снижается степень выраженности нейтропении и соответственно уменьшается частота развития эпизодов инфекций – 49%.

На блоках химиотерапии чаще встречались инфекционные осложнения со стороны ЖКТ (на блоке F1 в 72% и F2 в 30%), среди которых преобладали стоматиты и энтероколиты.

Анализ микробного спектра по данным бактериологических исследований показал преобладание Грамм положительной флоры. В более половины случаев флора оказалась мультирезистентной к антибиотикам.

#### **Список литературы:**

1. Spector L.G., Ross J.A., Robinson L.L. Epidemiology and Etiology. In: Childhood leukemias, C.-H. Pui (ed.), 2nd ed. Cambridge University Press, 2006.
2. Омарова К.О., Абдилова Г.К., Тулебаева А.Б., Нургалиев Д.Ж., Мусатаева А.А., Базарбаева А.А. Анализ состояния гематологической службы в Республике Казахстан «Педиатрия и детская хирургия Казахстана» Алматы, №2, 2009. – С. 8-10.
3. Садуова А.Т. Иммунофенотипические и генетические особенности рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей на протоколах ВФМ. // Автореферат, дис.кан.мед.наук. //Алматы., 2005г.//с – 8-9.
4. Алейникова О.В., Быданов О.М., Зборовская А.А., Борисевич Н.В., Ромашевская И.П., Шумкина А.Е., Афанасьев В.А., Опалева Н.В., Виривская М.В., Радулеску Г.Г., Грядская Т.В., Коршунова Т.Е., Омарова К.О. // Результаты лечения первого рецидива острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков: данные ретроспективного мультицентрового исследования (Беларусь–Россия–Казахстан), 2004 – 15-20с.// Гематология и трансфузиология №4 //2009.
5. Омарова К.О., Манжуова Л.Н., Абдилова Г.К. Инвазивные микозные инфекции во время программной химиотерапии острых лейкозов у детей.// Педиатрия и детская хирургия, №3//2014, с.22-25.
6. Л.Ф.Иванова, Н.В.Дмитриева, Н.С.Багирова, Л.А.Дурнов// Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у онкологических больных// Российский онкологический журнал ,№4// Москва ,2001.
7. Bodey, G.P. The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Fever and neutropenia: the early years. / Bodey G.P. // J Antimicrob Chemother. – 2009. - Vol.63 (suppl\_1). – P.3-13.
8. Щербина А. Ю. Пашанова Е. Д. Иммунология детского возраста. Москва 2006, Т.8 74с.
9. Кадричева Татьяна Геннадьевна / диссертация ... кандидата медицинских наук Инфекционные осложнения острого лимфобластного лейкоза у детей: клиническая картина и функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови :: 14.01.08 / [Место защиты: ГОУВПО «Красноярская государственная медицинская академия»].- Красноярск, 2011.- 132 с.
10. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE, COALL study group: Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. Leukemia : 2010, 24: 298.
11. Santolaya, M.E. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. / Santolaya M.E., Alvarez A.M., Becker A., Cofré J., Enríquez N., O’Ryan M., et al. // J Clin Oncol. – 2001. – Vol. 19(14). – P.3415-3421.
12. Castagnola, E. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. / Castagnola E., Caviglia I., Pistorio A., Fioredda F., Micalizzi C., Viscoli C., et al. // Eur J Cancer. – 2005. – Vol.41(10). – P.1439-1445
13. Панина Мария Владимировна //Этиологическая структура, лечение и исходы бактериемий у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения// Диссертация на соискание к.м.н.,// Москва, 2017 год.
14. Балашева И.И., Десятова Л.Ф. // Осложнения химиотерапии при проведении програмного лечения ОЛЛ у детей //Сибирский онкологический журнал ,№2// Томск., 2002г. 118-119с.



# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РЕЦИДИВЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Туленбетова А.Г., Боранбаева Р.З., Манжуова Л.Н., Эм А., Исатилла М.,  
Иминджанов Р.

Научный центр педиатрии и детской хирургии, г.Алматы

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самой многочисленной подгруппой лейкозов у детей и составляет 70-80% от их общего числа. Смертность от лейкозов является лидирующей в структуре смертности от злокачественных новообразований в детском возрасте. [1]. Заболеваемость ОЛЛ претерпевает существенные географические вариации, составляя в среднем 30–40 случаев на 1 млн населения в год. Характерной особенностью является так называемый младенческий пик – увеличение заболеваемости ОЛЛ до 75 на млн в год в возрасте от 2 до 5 лет. Чаще заболевают мальчики (соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ)[2].

В Казахстане гемобластозы составляют 44-45,0% в общей структуре всех злокачественных новообразований, встречаются от 220 до 250 вновь выявленных случаев в год. Наибольший удельный вес в этой структуре принадлежит лейкозам, которые регистрируются 185 — 220 случаев в год. По данным иммунофенотипических исследований ОЛЛ у детей в Казахстане представлен в 76,4% среди всех острых лейкозов. Если в 1992 году распространенность ОЛ в РК составляла 2,6 на 100 тыс.д.н., то в 2008 г. этот показатель вырос за счет накопления детей находящиеся в ремиссии, и составил 13,4 на 100 тыс. детского населения. Общая пятилетняя выживаемость при ОЛЛ у детей составила в РК-75,43% [3]. Тем не менее, риск развития рецидива остается высоким (40-50%) [4].

Рецидивом считают состояние, когда имеется возврат активной стадии заболевания после полной ремиссии и один из следующих признаков [5]:

- количество бластов в костном мозге более 20 %;
- наличие экстрамедуллярных очагов поражения (ЦНС, половые железы и т.д.) при содержании бластных клеток в костном мозге менее 5 %;
- наличие 5 и более лейкозных клеток в 1 мкл ликвора.

Несмотря на значительный прогресс в лечении ОЛЛ за последние годы повторное проведение химиотерапии при возникновении рецидива ослабляют иммунную систему ребенка, повышая риск возникновения инфекционных осложнений. Смертность детей, связанная с осложнениями терапии, которые возникают в условиях иммуносупрессии, одним из проявлений которых является инфекционные, составляет львиную долю неудач в терапии основного заболевания [6,7,8]. По данным разных авторов, инфекционные осложнения отмечаются у 40 -70% больных, является наиболее частой причиной смерти [5,9]. Инфекционные осложнения с одинаковой частотой встречаются при остром лимфобластном и остром миелобластном вариантах лейкоза, однако в последнем случае они протекают значительно тяжелее [10].

По результатам ретроспективного исследования, проведенному в отделениях онкогематологии Научного центра педиатрии и детской хирургии в 2014 году из 540 проанализированных медицинских карт детей с острым лейкозом у 422 пациентов (78,1%) наблюдались различные инфекционные осложнения. У 86 детей (15,9%) подобные осложнения проявлялись по 2 и более раза за период одной госпитализации, при этом у одного и того же ребенка могли быть проявления и стоматита, и пневмонии, и миокардита одновременно. Это были в основном дети на этапах индукционной терапии (I протокол программы ALL IC BFM 2002, протоколы индукции ADE и HAM программы AML BFM 2004), или дети с рецидивами острого лейкоза после блока высокодозной химиотерапии, т.е. дети, не достигшие клинко-гематологической ремиссии [11].

Современное лечение острых лейкозов в детском возрасте невозможно без применения жестких программ химиотерапии, которые влекут за собой депрессию гемопоэза, развитие глубоких нейтропений и агранулоцитоза. В результате химиотерапии снижается и без того угнетенный иммунитет, что может увеличить частоту инфекционных осложнений, которые в свою очередь могут привести к летальному исходу потенциально излечимого больного. В этот момент нарушаются ритмичность введения цитостатиков, что снижает эффективность химиотерапии и качество жизни больных [10].

Дети с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения подвержены наивысшему риску тяжелых бактериальных инфекций. Основными факторами, предрасполагающими онкогематологических больных к инфекционным осложнениям, являются: повреждение анатомических барьеров - слизистых оболочек и кожи, нейтропения, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, различные опухолевые обструктивные синдромы (кишечная непроходимость, нарушения пассажа мочи, нарушения проходимости бронхов), а также различные инвазивные манипуляции и имплантируемые устройства. Все виды лечения – хирургическое вмешательство, лучевая терапия, иммуносупрессивная и полихимиотерапия нарушают естественные биологические барьеры, обеспечивающие устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды или приводят к изменению патогенности сапрофитов, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках. Резко возрастает риск возникновения серьезных и, особенно, нозокомиальных



инфекций у больных, находящихся в стационаре [12,13,14]. Доказана способность многих препаратов вызывать поражения кожи, особенно при этом важно, на каком участке кожных покровов нарушена целостность. Поражение кожи в перианальной области сопровождается более высокой летальностью от синегнойного сепсиса, чем при повреждениях других места кожи. Вследствие химиотерапии в 75% случаев у больных гемобластозами выявляются различные дисфункции ЖКТ, у 40% развиваются стоматиты, у 75% - проктиты, у 56% - эзофагиты, часто развиваются энтеропатии, а мукозиты считаются неизбежным осложнением.

Лечение острого лейкоза проводится только в условиях специализированного стационара при наличии изоляторов, отделения переливания крови и реанимационного оборудования. Поскольку применение специфических лекарственных препаратов приводит к полному угнетению иммунитета, наиболее важным моментом, обеспечивающим выживаемость больных, является их полная изоляция [15].

Снижение иммунологических защитных сил организма связано как со спецификой развивающегося лейкозного процесса, так и с иммуно-депрессивными действиями химиотерапии. Причем иммунологические дефекты наблюдаются во всех звеньях неспецифической реактивности. Имеются нарушения в гуморальном звене иммунитета. Цитостатическая терапия приводит к снижению концентрации иммуноглобулинов. Иммунологическая недостаточность организма определяет ряд особенностей возникновения и течения инфекционно-воспалительных процессов. Значительно тяжелее влияют на течение лейкозного процесса инфекции, вызванные вирусами гепатита, простого герпеса, ветряной оспы, опоясывающего лишая, кори, цитомегаловирусом [10].

Возникновение инфекционного процесса совпадает с развитием панцитопении и агранулоцитоза, падением иммунологической реактивности организма на высоте цитостатической терапии. Нейтропения при проведении химиотерапевтического лечения больному с ОЛЛ - осложнение, которое наблюдается у всех пациентов [5]. Существует прямая связь между степенью длительности снижения нейтрофилов в сочетании с повреждением клеточного и гуморального иммунитета, дефектом анатомических барьеров с числом развития инфекционных эпизодов [16]. Клинически это было подтверждено в исследовании J.P.Bodey, показавшем, что риск инфекционных осложнений превышает 50% при уменьшении числа нейтрофилов в крови ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Причин для снижения числа циркулирующих нейтрофилов может быть много: вытеснение миелоидных предшественников костного мозга злокачественным клоном (лейкозы), нарушение процессов созревания нейтрофилов (идиопатическая и врожденная нейтропения); однако чаще всего нейтропения встречается как осложнение химиотерапии и лечебного облучения большого объема гемопоэтически активного костного мозга [17]. Риск развития инфекционных осложнений при длительности нейтропении от 7 до 14 дней возрастает до 41% [18].

Как правило, инфекционно-воспалительные осложнения появляются без манифестных признаков. Течение характеризуется сглаженностью и атипизмом клинической картины. Ранняя диагностика бывает затруднена, так как процесс развивается исподволь, отсутствуют общие признаки воспалительных заболеваний — нарушение общего состояния, температурная реакция и т. д. Общий фон — иммунологическая дефектность организма — способствует быстрой генерализации процесса с поражением нескольких органов и систем.

Многие авторы указывают на сложность ранней и дифференциальной диагностики инфекционных осложнений. Нередко первый признак инфекции — повышение температуры — трудно отифференцировать от возможной реакции на химиотерапию, гемотрансфузию. Тем не менее всякое повышение температуры, даже если не выявлен очаг заболевания, указывает на развитие инфекционного процесса и требует немедленного лечения. Терапия инфекционно-воспалительных осложнений острого лейкоза чрезвычайно сложна и в ряде случаев может оказаться неэффективной [10].

Фебрильные нейтропении развиваются почти у 100% детей с острым лейкозом на протяжении всего периода программного лечения. Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний фебрильную нейтропению определяют как однократное повышение температуры тела более  $38,3^{\circ}\text{C}$  или ее двукратное повышение более  $38,0^{\circ}\text{C}$  с интервалом в один час при содержании нейтрофилов крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  или менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  при тенденции к быстрому снижению [18].

Этиология инфекционных осложнений является немаловажным фактором. Изменения этиологического спектра бактериемий являются динамичным процессом: за последние четыре десятилетия изучения этиологии инфекционных осложнений у пациентов было зафиксировано несколько сменяющих друг друга паттернов: в 60-х годах XX века доминирующим этиологическим агентом бактериемий у пациентов, получавших миелотоксическую химиотерапию, являлись золотистые стафилококки, в 70-х годах XX века – грамотрицательные бактерии, в 80-х годах века и начале 90-х годов XX века – коагулазонегативные стафилококки и зеленящие стрептококки [19]. За последние 15 лет наблюдается увеличение доли инфекций, вызванных плесневыми грибами, а также инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами грамотрицательных возбудителей. [20,21,22]. Кроме того, в различных стационарах спектр возбудителей инфекционных осложнений существенно варьирует. Таким образом, изучение микробиологического пейзажа в конкретной стране, регионе и стационаре актуально для выработки быстрой и адекватной стратегии инфекционного контроля и в частности эмпирической антимикробной терапии.

У пациентов с онкологическими заболеваниями и связанным с ними или с проводимым лечением иммунодефицитом, сложно уравновесить необходимость назначения им антимикробных препаратов широкого спектра действия для предупреждения или лечения инфекций и риском появления и селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, крайне сложно поддающихся последующему лечению [23].



Особую опасность в последние годы представляют инфекции, вызванные грамположительными патогенами, особенно метициллинрезистентными штаммами стафилококков. Особенно угрожающим выглядит появление у пациентов с нейтропенией ванкомицинрезистентных стрептококков и энтерококков. В различных стационарах спектр возбудителей и частота их выделения существенно варьируют [24].

Системные грибковые инфекции являются частыми осложнениями современной полихимиотерапии острых лейкозов. По данным литературы, в онкогематологии частота инвазивных микозов достигает 50% [25,26,27,28].

Диагностика грибковых инфекций нередко является сложной проблемой. Клинические признаки микозов часто неспецифичны, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Культуральные исследования малоэффективны и связаны с временными затратами. Таким образом, решение о назначении системной противогрибковой терапии зачастую приходится принимать на основании клинической картины [28,29].

Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением. По данным разных авторов, летальность от системных грибковых инфекций составляет от 40 до 80% в зависимости от вида возбудителя инфекции [28,30,31]. Важнейшим условием успешного лечения микозов является ранняя и интенсивная антифунгальная терапия, в ряде случаев сама показавшая высокую токсичность. При анализе литературы отмечается вариабельность данных в отношении их эффективности и безопасности при одновременном применении цитостатиков, иммунодепрессантов и других лекарственных средств [32,33].

Эндогенное инфицирование условно патогенной флорой ЖКТ является ведущим звеном в патогенезе развития инфекционных осложнений у детей с острым лейкозом. По исследованиям многих авторов доказано, что клетки эпителия ЖКТ являются быстро делящимися и особо чувствительными к воздействию цитостатической терапии. К тому же сам желудочно-кишечный тракт является резервуаром бактерий и некоторых видов дрожжевых грибов [34]. Частое микозное поражение органов ЖКТ объясняется высокой степенью колонизации слизистых дрожжевыми грибами, что подтверждается данными многих исследований [26,29]. Вследствие повреждения поверхности и инфицирования развивается воспаление мембран слизистой оболочки. Из-за этого инфекционные осложнения ЖКТ чаще встречаются во время терапии ОЛЛ. В структуре инфекционных осложнений чаще встречались стоматиты и энтероколиты [33-35].

Вирусные инфекции не являются основной причиной инфекционных осложнений у детей с острым лейкозом [10].

За последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении больных с инфекцией на фоне снижения уровня нейтрофилов. Использование современных схем антибиотикотерапии позволило более чем в 10 раз сократить летальность от этих опасных осложнений [36].

Таким образом, инфекционные осложнения у детей с рецидивом ОЛЛ повсеместно остаются сложной клинико-диагностической и терапевтической проблемой. Несмотря на большие достижения в диагностике и терапии, остается по сей день актуальным изучение этиологической структуры, частоты, характера различных инфекционных осложнений, чтобы выбрать адекватную стратегию лечения у детей с ОЛЛ.

#### Список литературы:

1. E.Steliarova /International Incidence of Childhood //Foucher et al. Lancet Oncol 18 (6), 719-731., 2017.
2. Spector L.G., Ross J.A., Robinson L.L. //Epidemiology and Etiology. In: Childhood leukemias, C.-H. Pui (ed.), 2nd ed. Cambridge University Press, 2006.
3. Омарова К.О., Абдилова Г.К, Тулебаева А.Б., Нургалиев Д.Ж., Мусатаева А.А., Базарбаева А.А. / Анализ состояния гематологической службы в Республике Казахстан «Педиатрия и детская хирургия Казахстана» Алматы, №2, 2009. – С. 8-10.
4. Bloomfield C.D., Byrd J.C. / Cancer Res.-1998.Vol. 58, N 18.- P.4713-4719
5. Н.А. Алексеева . / Гематология и иммунология детского возраста СПб.: Гиппократ,2009.-1044с.
6. Blennow, O. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. / Blennow O, Ljungman P, Sparreliid E, Mattsson J, Remberger M. // Transpl Infect Dis. – 2014. – Vol.16(1).
7. Gudiol, C. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. / Gudiol C., Bodro M., Simonetti A., Tubau F., González-Barca E., Cisnal M., et al. // ClinMicrobiol Infect. – 2013. - 19(5). – P.474-479.
8. Haeusler, G.M. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. / Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, et al. // Pediatr Infect Dis J. – 2013. – Vol.32(7). – P.723-726.
9. Иванова Л.Ф. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами: авторреф. Д.м.н.- М, 2001.-31с.
10. Резник Б.Я., Зубаренко А.В. Практическая гематология детского возраста.// Киев: Здоров'я, 1989. -400с.
11. Омарова К.О., Манжуова Л.Н., Абдилова Г.К. Инвазивные грибковые инфекции на программной химиотерапии острых лейкозов у детей. «Педиатрия и детская хирургия Казахстана», Алматы, №3.,22-25с.



12. Glauser, M.P. «Management of Infections in Immunocompromised Patients». / Glauser M.P., Pizzo P.A. // W.B.Saunders Comp Ltd. – 2000. – P.473.
13. Pizzo, P.A. Fever in immunosuppressed patients. / Pizzo P.A. // N Eng J Med. - 1999. – Vol. 341. - P. 893–900
14. Scevola, D. La profilassi antibiotica nella practica chirurgica e medica. / Scevola D. // Ed.Micom. – 1998. – P.128
15. Исакова А.С. Патогенетические особенности инфекционных осложнений и их лечение у детей с острым лейкозом на программной терапии: Автореф. Дисс. ... д-р.мед.наук – Алматы, 2007. – 32 с.
16. Маякова С.А., Попа А.В., Гаврилова И.Е., Кулага Е.В., Курдюков Б.В., Иванова Л.Ф., Божьева М.Г., Кузнецова С.С. // Фебрильные нейтропении у детей с острыми лейкозами на фоне программной химиотерапии (успехи в лечении инфекционных осложнений). // Издание: Детская онкология 2003.-N 1.-С.15-18.
17. Bodey, G.P. The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Fever and neutropenia: the early years. / Bodey G.P. // J Antimicrob Chemother. – 2009. - Vol.63 (suppl\_1). – P.3-13.
18. Иванова Л.Ф. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами : автореф. Д.м.н –М,2001.-31с.
19. Castagnola, E. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. / Castagnola E., Caviglia I., Pistorio A., Fioredda F., Micalizzi C., Viscoli C., et al. // Eur J Cancer. – 2005. – Vol.41(10). – P.1439-1445
20. Miedema, K.G. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia-species distribution and susceptibility patterns. / Miedema K.G., Winter R.H., Ammann R.A., Droz S., Spanjaard L., de Bont E.S., Kamps W.A., van de Wetering M.D., Tissing W.J. // Support Care Cancer. – 2013. – Vol. 21(9). – P. 2417-2426.
21. Solís, Y. Bloodstream infections in children with cancer and high risk fever and neutropenia episodes in six hospitals of Santiago, Chile between 2004 and 2009. / Solís Y., Álvarez A.M., Fuentes D., de la Barra D., Avilés C.L., Becker A., et al. // Rev Chilena Infectol. - 2012. – Vol.29(2). – P.156-162
22. Yadegarynia, D. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. / Yadegarynia D., Tarrand J., Raad I., Rolston K. // Clin Infect Dis. – 2003. - Vol.37(8). – P. 1144–1145.
23. Румянцев А.Г. Чернов В.М. Специализированная помощь детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Российской Федерации: организация и эффективность //Гематология и трансфузиология 2001. - №3. - С. 42-47.
24. De Paw В.Е., Voogaerts M.A., Goldstone A.H. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. 1995, J.Antimicrob.Chemother, 36, 185–200.
25. Pauw В. Epidemiology and frequency of systemic fungal infections. In book: Serious Candida infections: diagnosis, treatment and prevention Ed В.Pauw, G.Bodey, 1998, p.1-3.
26. Клясова, Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение / Г.А. Клясова // Инфекции и антимикробная терапия,- 2000. № 6-С .184-189.
27. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
28. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук.– М., 2009. – 47 с.
29. Харазова Л.В. Особенности клинических проявлений и возможности диагностики инвазивных микозов у детей с гемобластозами: Автореф.дис. ... канд. мед. наук – Москва, 2005.- 35 с.
30. Paesmans, M. Risk factors assessment in febrile neutropenia // Int. J. Antimicrob. Agents. 2002. - V.16, №2. - P. 107-111.
31. Ю.В.Румянцев, В.Н. Тимофеева, Е.Г. Мансурова и др. Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями // Вопр. гематологии /онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010. - №1. - С. 22-31.
32. А.В.Веселов. Современные возможности фармакотерапии инвазивного кандидоза у детей. Клини. микробиол., антимикробная химиотерапия, том 10, 2008, №4, с.292-304
33. Wang J.L., Chang C.H., Yong-Xu Y., Chan K.A. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. Antimicrob.Agents Chemother. 2010; 54: 2409-19.
34. Wang J.L., Chang C.H., Yong-Xu Y., Chan K.A. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. Antimicrob.Agents Chemother. 2010; 54: 2409-19.
35. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Под редакцией Н.Н.Климко. Москва, 2010.
36. В.В. Птушкин Д.м.н.// Лечение фебрильных нейтропений/ Российский медицинский журнал №22., 1998 -3с.





## БАЛАЛАРДАҒЫ ІСІНУ СИНДРОМЫНЫҢ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ҚИЫНДЫҚТАРЫ

Толғанбаева А.А., Исмаилова Д.Б., Досым С.М., Баякова К.Т., Исаева Н.Д.  
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ.

**Кіріспе.** Балалардағы ісіну соматикалық патологияның дифференциалды диагнозының қиындығын туғызатын симптомдарының бірі болып табылады. Балалардағы ісіну синдромының жиі себептері нефротикалық және нефритикалық синдромдар, созылмалы жүрек жетіспеушілігі, бауыр жетіспеушілігі, нәруыздық ашығу, квашиоркор, целиакия, экссудатиті энтеропатия, Крон ауруы және т.б. болып табылады.

Жүрек жетіспеушілігіндегі ісінулер біртіндеп дамиды, едетте ісінудің алдында еңтігу болады. Созылмалы жүрек жетіспеушілігіндегі ісінулер аяқта, қолда, бел аймағында пайда болады және бүйрекке тән ісінулер таңғы уақытта ұлғайса, жүрекке байланысты ісінулер кешке ұлғаяды. Ісінумен қатар мойын венасының ісінуі және бауырдың іркілуі оң жақ қарыншаның жетіспеушілігінің белгілері болып табылады. Жүрек ісінулерінде тері серпімді, егер ісіну ұзақ сақталса тығыз, суық, цианотикалық болады. Жүректік ісінулер жүретін науқастарда жіліншік және санда, ал төсекте жататын науқастарда бел және сегізкөз тіндерінде, сондай-ақ арқасында симметриялы орналасады. Жиі асцит, оң жақты гидроторакс, сирек гидроторакс анықталады. Науқастарды тексергенде жүрек ауруларының клиникалық және зертханалық белгілері гепатомегалия, никтурия, веноздық қысымның көтерілуі, аз дәрежелі протеинурия, жиі өкпеде іркіліс көріністері байқалады. Айналымдағы қан көлемі ұлғаяды. Жүрек лақтырысы төмендеген, бүйректік қандану азайған, сонымен қатар шумақтық фильтрация төмендеген, натрий мен судың түтікшелік реабсорбциясы ұлғайған. Лимфа ағымы баяулаған, ал капиллярлық өткізгіштік жоғарылаған. Қан сарысуындағы белоктың жалпы құрамы өзгеріске аз ұшырайды. Қан сарысуындағы холестериннің деңгейі төмендейді. Бірақ ағзадағы алмасуға қабілетті натрий құрамы аздап жоғарылаған. Оның қан сарысуындағы концентрациясы асқынбаған жағдайларда қалыпты, ал жасушаларда аздап жоғарылаған. Алмасуға қабілетті калий құрамы төмендеген, кейде аздап гипокалиемия байқалады. Альдостерон секрециясы және қандағы, сондай-ақ зәрдегі антидиуретикалық белсенділік көптеген науқастарда ұлғаяды. Алғашында зәрдің салыстырмалы тығыздығы жоғарылаған, жүрек жетіспеушілігінің дистрофиялық сатысында төмендеген. Ауыр жағдайдағы науқастарда тұрақты олигурияда азотемия дамуы мүмкін.

Бауыр циррозы кезіндегі ісіну постнекротикалық және порталды цирроздың кеш сатысында дамиды. Аяқтағы ісінуге қарағанда жиі айқын көрінетін белгі – асцит; кейде гидроторакс анықталады (оң жақты). Ісінген тері тығыз, жылы болады. Тексергенде негізгі аурудың клиникалық және зертханалық белгілері анықталады. Айналымдағы қан көлемі азаяды. Порталды вена жүйесінен тыс веноздық қысым қалыпты. Бүйректің қандануы және шумақтық фильтрация аздап төмендейді. Су және натрийдің түтікшелік реабсорбциясы күшейеді, ал экскрециясы төмендейді. Қантамыр өткізгіштігі жоғарылайды. Лимфа ағымының жылдамдауына қарамастан, лимфа айналымының динамикалық жеткіліксіздігі байқалады. Қан сарысуындағы жалпы белок қалыпты, альбуминдер төмендеген, глобулиндер жоғарылаған, қан сарысуындағы коллоидты-осмотық қысым қалыпты немесе аздап төмендейді. Қан сарысуындағы натрий, кейде калий концентрациясы төмендейді. Альдостерон және вазопрессин секрециясы жоғарылайды.

Ақуыздық ашығуда ісіну мен гипоальбуминемия бір-бірімен байланысты. Ісінулер кезінде ақуыздық және толық ашығу сұйықтықты еркін пайдалану жағдайында дамиды. Бұл жағдайда ісінулер 3-5 тәулікте пайда болады. Ажырату диагностикасын жүргізгенде тағам күнделігі құралған науқасқа сұрақ қою, оны жүргізу, сондай-ақ гипоальбуминемияның болуы және протеинурияның болмауы маңызды. Ісінулер симметриялық сипатта болады. Жиі аяқта орналасады.

Бүйректік ісінулердің ерекшелігі оның тез ұлғаюуы, бетте орналасуы (әсіресе қабақ айналасында), таңғы уақытта айқын көрінеді. Олигоанурияның ұлғаюуына байланысты аяқтың, алдыңғы құрсақ қуысының ісінуі пайда болады. Ауыр жағдайларда асцит, гидроторакс, гидроторакс дамиды. Бүйректік ісінулерде міндетті түрде зәрлік синдром болады. Нефротикалық және нефритикалық синдромдарды ажыратады. Нефротикалық ісінулерге тән диагностикалық критерийлерлер – массивті протеинурия (3-3,5 г/л жоғары), гипопропротеинемия, гипоальбуминемия (25 г/л төмен), гиперхолестеринемия, ЭТЖ-ң жоғарылауы, жұмсақ ісінулер.

Нефритикалық синдром жиі стрептококкты инфекциядан кейін дамиды, ісінумен қатар артериалды гипертензия, әр түрлі дәрежедегі гематурия және аздаған протеинурия тән. Нефролог дәрігер нефро- және нефритикалық синдромның диагностикалық критерийлерін білсе, ажырату диагностикасын жүргізгенде қателіктер азаяды. Балалар нефрологиясы тәжірибесінде ісінудің ажырату диагностикасының қиындығын көрсететін екі клиникалық жағдайды қарастырамыз.

### №1 мысал.

1 жас 8 айлық қыз бала 28.11. нефрология бөлімшесіне хирургиялық клиникадан бүйрек созылмалы жетіспеушілігі диагнозымен түседі, қабылдау бөлімшесінде нефротикалық синдромды диагностикалаиды. Бала 1-жүктіліктен, анасы эпилепсиямен ауырады, соған байланысты тұрақты түрде конвулекс қабылдайды. Босану өздігінен 37-аптада, туылғандағы салмағы 2800 гр, ерте жасанды тамақтанған, 8 айға дейін денсаулығында айтарлықтай өзгерістер болған жоқ. Ауырғанына бір айдай болған, ЖРВИ ауырып болған соң, әлсіздік, селқостық пайда болды. Салмағын дұрыс қоспады, жағдайының нашарлағанына 1 аптадай болған: ішінде



ауру сезімі, кенеттен бозғылттық, ұйқышылдық, табанында, балтырында ісіну, олигурия пайда болды. Ішіндегі ауру сезімі және есінен тануына байланысты хирургиялық клиниканың реанимация бөлімшесіне жедел жәрдеммен жекізілді. Протеинурия 2,6 г/л, зәрдің салыстырмалы тығыздығы 1015, гипопропротеинемия 56 г/л. ЖҚА-де гемоглобин 93 г/л, лейкоциттер  $10 \times 10^9$ /л, ЭТЖ 10 мм/сағ. Тәуліктік диурез 770 мл. Кеуде қуысының рентгенограммасында кардиомегалия (КТИ – 0,63). Құрсақ қуысының және құрсақтан тыс кеңістіктің компьютерлік томографиясында: гепатомегалия, бауырдың диффузды өзгерісі, асцит. ЭКГ-да синустық тахикардия 162 мин., қарынша миокардының гипоксиясы. Хирургиялық патология жоққа шығарылды. Госпитализациясының 6-күні нефротикалық синдромға күдіктеніп, нефрология бөлімшесіне ауыстырылды.

Нефрология бөлімшесіндегі зерттеулер:

Бала асқынған жүктіліктен. 1 жас 8 айында нервтік-психикалық дамуы айқын артта қалған. (салмағы 8,1 кг, тапшылық 30%).

Ісіну синдромы болғанмен, гломерулярлық зақымдалуға тән мәліметтер жоқ. ЖЗА-де – патологиясыз. Қандағы жалпы белок 88 г/л, холестерин 1,2 ммоль/л. Тәуліктік диурез 700 мл, стимуляциямен. Гиперазотемия анықталған: мочевина 12,65 ммоль/л, қандағы креатинин 81,6 мкмоль/л, ШФЖ 39 мл/мин. Бүйрек УДЗ-де патология жоқ. Осы өзгерістер бүйрек жедел зақымдауының II сатысы (Rifle бойынша) ретінде бағаланды.

Негізінен полиоргандық өзгерістер орын алады.

Жүрек: клиникалық және рентгенологиялық кардиомегалия, жүрек үндерінің тұйықталуы, 165 минутқа дейін тахикардия, АҚҚ 90/60 мм.с.б. ЭхоКГ-да жүректің оң жақ бөлігінің және сол қарыншаның дилатациясы, сол қарыншаның артқы қабырғасының аздаған гипертрофиясы, митралды қақпақшаның жылжуының шектелуі, лақтырыс фракциясының төмендеуі (22%). ЭКГ-да «Р pulmonale», сол жақ қарыншаға жүктеме түсу белгілері, қарынша миокардындағы реполяризация процесінің бұзылуы.

Өкпе: клиникалық тұрғыда – қатаң тыныс, майда көпіршікті сырылдар, рентгенологиялық тұрғыда – іркіліс көріністері.

Бауыр: гепатомегалия, гепатоцитозис АЛТ 123,4 бірл/л, АСТ 139,5 бірл/л, билирубин қалыпты.

Қан жүйесі: гипохромды анемия 3 дәрежелі.

ИФА әдісімен ЦМВ және ВПГ IgG жоғары титрі анықталды.

Жүргізілген зерттеулер клиникалық диагноз қоюға мүмкіндік берді.

**Негізгі:** Ерте құрсақ ішілік кардит, фиброэластоз, ҚЖ II сатысы. Кардиореналды синдром. Бүйректің жедел зақымдалуының II сатысы (Rifle бойынша), пререналды генезді.

**Қосалқы аурулары:** Құрсақ ішілік инфекция: микст инфекция (ЦМВ+ВПГ), персистенген ағымды, жайылған формасы (ОЖЖ зақымдалуы, гепатит, кардит).

Берілген клиникалық жағдайда ерте құрсақ ішілік кардит (фиброэластоз), ҚЖ II б көрінісі орын алған. Тоталды қан айналым бұзылысы нәтижесінде транзиторлы протеинурия 2,6 г/л және БЖЗ пререналды генезі мен ісіну синдромы, «іркілісті бүйрек» дамыды.

## **№2 мысал.**

10 жастағы қыз бала. Бірінші қалыпты өткен жүктіліктен және туыттан. Туылғандағы салмағы 3300 гр, бойы 51 см. 4 жасқа дейін күнтізбеге сәйкес егулерін алған, 1,5 жасында қызылшамен, 5 жасында желшешекпен ауырған. 5 жасында Эпштейн-Барр вирусымен ассоцирленген демиелинирленген энцефалит, қатерлі ағымы, созылмалы гепатит диагностикаланған. Санкт-Петербург қаласында балалар F3И үш рет емделген, үрдіс тұрақталды.

Ауруханаға түспестен 2 апта бұрын жағдайы нашарлаған. Бағана жасушаларына «тесу» жасалған, содан кейін ЖРВИ белгілері пайда болып, фебрильді санға дейін қызу жоғарылаған, олигурия пайда болған және алдыңғы құрсақ қабырғасы ісінген. ЖЗА-де салыстырмалы тығыздығы 1030, белок – 0,033г/л, эритроциттер 10 к/а. Нефрология бөлімшесіне жедел гломерулонефрит диагнозымен госпитализацияланды.

Нефрология бөлімшесінде зерттегенде:

Қасаға үстіндегі ісіну, УДЗ қорытындысы бойынша құрсақ қуысында және кіші жамбас қуысында бос сұйықтық анықталды.

АҚҚ 90/60 мм с.б., микрогематурия, эритроциттер 15-20 к/а., протеинурия жоқ, салыстырмалы тығыздығы 1030, ШФЖ - 58,1 мл/мин.

Жалпы белок - 41,4 г/л, АЛТ - 236 бірл/л, АСТ - 611 бірл/л, жалпы билирубин - 9,42 ммоль/л.

Жүрек үндері тұйықталған, пульс 180 мин., ЭКГ-да синустық тахикардия, төмен вольтажды. Кеуде торының рентгенограммасында жүректің 4-ші доғасының сол жақ контурға ұзаруы.

ИФА-да Эпштейн-Барр вирусына Ig M, Ig G – оң.

Жоғарыдағы мәліметтерге сүйеніп «Созылмалы жайылған Эпштейн-Барр вирусты инфекциясы, белсенді дәрежесі» диагностикаланды, келесі зақымданулармен:

ОЖЖ: демиелинирленген энцефалит, өршіген ағымы.

Бауыр: Созылмалы белсенді гепатит, белок-синтетикалық функциясының төмендеуі мен екіншілік коагулопатияның және асқазанда жара пайда болу үрдісі мен өңеш венасының варикозды кеңею қаупі жоғары.

Жүрек: миокардит, ҚЖ II Б сатысы.

Бүйректің гломерулярлы зақымдалуына тән белгілер жоқ. ШФЖ – 58,1 мл/мин төмендеуі БЖЗ I дәрежесі, пререналды генезіне (гипопротеинемия, АҚҚ төмендеуі) сәйкес.

**Қорытынды:** Балаларда ісіну синдромы әрқашан дифференциалды диагностиканы талап етеді. Бүйректік генезге байланысты ісіну синдромын дәлелдеуге қажет зерттеулер: ЖЗА, АҚҚ өлшеу, қандағы жалпы белокты, альбуминді, холестеринді анықтау.



#### Әдебиеттер тізімі:

1. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Практическое руководство «Детская нефрология» // Литтерра – 2010 – с.123-150
2. Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А. «Нефрология» // Литтерра – 2016 – с.77-97
3. Белоконь Н.А. Острая сердечная недостаточность у детей. // Педиатрия -1987 - №8 – с.70-73
4. Shamberger M.S. Cardiol emergencies in children // Pediatr. Ann - 1996 - №6 – р.336-344.
5. Авдеева Т.Г., Рябухин Ю.В., Парменова Л.П., Крутикова Н.Ю., Жлобницкая Л.А. Детская гастроэнтерология // ГЭОТАР-Медиа. – 2009 –с. 125-136

## ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Уразалиева К. Т., <sup>1</sup>Шеримова М. Е., <sup>1</sup>Сабденбекова А. К.,  
<sup>1</sup>Кубегенова Д. У., <sup>2</sup> Шарипова М.Н.

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова

<sup>2</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии, г.Алматы

Лихорадка – повышение температуры тела выше нормального уровня (больше 38 °С при ректальном измерении, больше 37,2 °С при измерении в аксиллярной области) [1]. Лихорадка является неспецифической защитно-приспособительной реакцией организма в ответ на воздействие патогенных раздражителей, стимулирующая естественную реактивность организма [30]. Причины ее возникновения очень разнообразны. Выделяют две группы причин лихорадки: инфекционные и неинфекционные [2, 30].

У некоторых больных лихорадка становится доминирующим признаком и, когда причина ее возникновения не установлена, такое состояние называют лихорадкой неясного генеза. Основные разногласия в литературе относительно случаев лихорадки неясного генеза (ЛНГ) происходят из-за неправильного выбора критериев, используемых для классификации больных. Впервые критерии для установления диагноза были предложены в 1961 году Petersdorf R.G. и Beeson P.B.:

- наличие у больного температуры 38,3°С (101° F) и выше;
- длительность лихорадки 3 недели и более или периодические подъемы температуры в течение этого срока;
- неясность диагноза после проведения обследования с помощью общепринятых (рутинных) методов [2].

Однако следует учитывать, что в США температуру измеряют в полости рта или прямой кишке [1] в то время как в Казахстане принято температуру тела измерять в подмышечной впадине, где она ниже на 0,5-1°С.

Следовательно, критерием для установления диагноза ЛНГ следует считать температуру выше 37,3°С.

В течение 20-го столетия неоднократно менялось определение ЛНГ. Так, Ю.П. Дерягин с соавт. под термином «Лихорадка неясного генеза» предложили обозначать нередко встречающиеся в клинической практике ситуации, при которых лихорадка является основным или единственным признаком различных заболеваний, диагноз которых остается неясным после проведения обычного, а в ряде случаев и дополнительного обследования [21]. По определению Коровиной Н.А. ЛНГ – это многократное повышение температуры тела выше 38°С в течение более 3-х недель, при невозможности установления диагноза при обследовании пациента в условиях стационара в течение недели [13]. В настоящее время, в русскоязычной литературе, принято пользоваться следующим определением ЛНГ - клинический диагноз, обозначающий патологическое состояние, основным проявлением которого является лихорадка выше 38°С, длительностью 3 недели и более, причину которой не удается установить после проведения обследования с помощью общепринятых (рутинных) методов.

Эпидемиологические данные о встречаемости больных с ЛНГ довольно скудны в связи с определенными трудностями получения и анализа статистических выборок. По данным Iikuni Y. et al., 1994 за период с 1982-го по 1992 г., среди 5245 больных, находившихся в клинике одной из японских университетских больниц, было зарегистрировано 153 больных, отвечавших критериям ЛНГ, что составляло 2,9% [16].

Roth A.R., Basello G.M., 2003 **предложили выделять четыре категории потенциальных причин ЛНГ (таблица):**

- классическая ЛНГ (представлена инфекционными, онкологическими заболеваниями и диффузными заболеваниями соединительной ткани)
- нозокомиальная ЛНГ
- нейтропеническая ЛНГ
- ЛНГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией



**Таблица. Классификация лихорадок неясного генеза (Roth A.R., Basello G.M., 2003)**

Категория ЛНГ	Определение	Частые причины
Классическая	температура > 38,30С длительность > 3 нед. зарегистрирована во время как минимум трех амбулаторных визитов или 3 дня в стационаре	инфекции, опухоли, заболевания со- единительной ткани
Нозокомиальная	температура > 38,30С пациент госпитализирован $\geq$ 24 ч., но не было лихорадки при поступлении оценка, по меньшей мере, 3 дня	Clostridium difficile энтероколит, лекар- ственно-индуцированная, тромбэм- болия легочной артерии, септический тромбофлебит, синусит (у пациентов с назогастральным или назотрахеаль- ным зондом) и др.
Нейтропеническая	температура > 38,30С нейтрофилы $\leq$ 500/мкл оценка, по меньшей мере, 3 дня	оппортунистические бактериальные инфекции, аспергиллез, кандидоз, гер- пес-вирусы
Ассоциированная с ВИЧ-инфекцией	температура > 38,30С длительность > 4 нед. для амбулаторных пациентов, > 3 дней для стационарных ВИЧ-инфекция подтверждена	Cytomegalovirus, Mycobacterium avium- intracellulare complex, пневмоцисты, лекарственно-индуцированная, сарко- ма Капоши, лимфома

По данным Пикуза О.И. и Закирова А.М. (2013г.) в основе длительной ЛНГ в 70% оказывается «большая тройка»:

- 1 – инфекции – 35%,
- 2 – злокачественные опухоли – 20%,
- 3 – системные заболевания соединительной ткани – 15%.

Еще 15-20 % приходится на другие заболевания и, примерно, в 10-15% случаев причина ЛНГ так и оста-  
ется неизвестной [4].

Такие же данные приводятся Муковозовой Л.А. с соав. (2014г.) - наиболее частой причиной ЛНГ являются  
заболевания, которые условно разделены на следующие группы:

- генерализованные или локализованные инфекционно-воспалительные процессы (30-50%);
- опухолевые заболевания (20-30%);
- системные поражения соединительной ткани (10-20%);
- прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, методам диагностики, лечения и прогнозу (10-20%);
- побочные проявления медикаментов в виде лихорадки (3-5%) [5].

В нозологической структуре причин ЛНГ в течение последних десятилетий произошли определенные  
изменения. Если в 50-х годах прошлого столетия инфекционные болезни составляли 40 % от общего числа  
больных с лихорадками неясного генеза, то в 70-х годах в аналогичных группах доля инфекционных болезней  
снизились до 32 %, зато процент опухолей возрос с 20% до 33% [29].

По данным В.Б. Белобородова (2000г.) в структуре ЛНГ инфекционные заболевания, остаются значи-  
тельными (23-36%) [9].

В исследованиях, проведенных в Казахстане установлено, что среди пациентов, госпитализированных с  
диагнозом ЛДГ за период с 2009 по 2012 годы 95,8% случаев составляют инфекционные болезни и локаль-  
ные инфекционно-воспалительные процессы в различных органах и тканях [5].

Аналогичная картина прослеживается и в педиатрической практике. Так, по данным многочисленных ис-  
следований в структуре ЛНГ среди детей основную долю (от 34% до 59%) составляют различные инфекции,  
причем инфекция мочевых путей является нередкой (11,4%) причиной ЛНГ и зачастую протекает в сочетании  
с вирусными инфекциями: аденовирусной (16,7%), первичной Эпштейна Барр вирусной инфекцией (10,4%),  
реактивацией ВЭБ-инфекции (8,3%) [22, 26]. Кроме того, этиология инфекционных заболеваний имеет свои  
особенности, в зависимости от географического места проживания детей. Например, если в Африканском  
континенте наиболее часто встречается лихорадка Денге (30,1%), лептоспироз (7,0%), инфекция вируса  
японского энцефалита (3,5%), сыпной тиф (2,6%), инфекция пятнистой лихорадки (0,9%), неспецифическая  
флавивирусная инфекция (0,9%) и мышинный тиф (0,4%) [19], то в России - кишечный иерсиниоз (10,4%) ,  
сальмонеллез (2,08%), ЭБВ 8,3% [26].



К серьезным затруднениям при установлении причин длительной ЛНГ приводили такие заболевания, как иммунная недостаточность (7,5%), патология соединительной ткани (12,5%), неоплазия (2,5%), болезнь Кавасаки, инородное тело в респираторной системе и болезнь Крона, острый лейкоз - 2,08 %, ревмокардит - 2,08 %, опухоль забрюшинного пространства и ВСД - 2,08 %, термоневроз - 2,08 % [21, 22, 26].

В структуре ЛНГ нередко встречаются такие группы заболеваний, как лихорадка, индуцированная медикаментами – 3,0%, самоиндуцированная лихорадка – 3,0%, привычная гипертермия – 2,5%, разное – 14,5%. причина лихорадки не установлена – 25,6% [3].

Стоит отметить, что верифицировать диагноз не удается в 6,25% - 25,6% случаях [3,24,26].

Клиническое обследование пациента с ЛНГ носит индивидуальный характер. Для исключения наиболее частых инфекций необходимо тщательно собрать подробный анамнез заболевания и жизни, внимательно провести объективные и лабораторные методы исследования.

Кокорева С.П. и соав.(2010г.), используя рекомендации Лоурина М.И., предлагает алгоритм диагностики ЛНГ у детей, который состоит из следующих 3 этапов.

1-й этап: общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, СОЭ; общий анализ мочи; туберкулиновая кожная проба; рентгенография органов грудной клетки; ЭКГ, биохимическое исследование крови 1 раз в неделю; бактериологические посевы кала, мочи на патогенную флору; посевы крови на стерильность трехкратно на высоте температуры, посев крови на гемокультуру; проведение серологических реакций на выявление титров сывороточных антител против сальмонеллеза, брюшного тифа и паратифа; исследование мазка крови на наличие плазмодий малярии.

2-й этап: дополнительные тесты, если диагноз не установлен — общий анализ крови и общий анализ мочи в динамике (каждые 5–7 дней, даже при ранее нормальных показателях); повторные бактериологические посевы крови, включающие специальные среды для выявления как аэробных, так и анаэробных возбудителей; исследование в серологических реакциях титров сывороточных антител против возбудителей инфекционных заболеваний (брюшной тиф повторно, бруцеллез, туляремия, иерсиниозы, лептоспироз, орнитоз, сыпной тиф, болезнь Брилла, Ку-лихорадка, токсоплазмоз, вирусы респираторной группы, энтеровирусы; ВИЧ, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ)); ПЦР ДНК ВЭБ и ЦМВ; маркеры парентеральных гепатитов В, С, D; определение антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, LE-клеток; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; исследование глазного дна; проведение люмбальной пункции.

3-й этап: рентгенологическое (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) исследование костей, параназальных синусов, желудочно-кишечного тракта, внутривенная урография; электроэнцефалография; эхокардиография; стерильная пункция.

Первый этап лабораторных исследований проводят сразу, после постановки рабочего диагноза ЛНГ. Если после этого диагноз установлен, то назначаются тесты 2-го этапа. Инструментальные методы исследования, объединенные в 3-ю группу, делаются в последнюю очередь ввиду их инвазивности (в том числе и лучевой нагрузки). В результате проведенного комплексного клинико-лабораторно-инструментального исследования данный алгоритм позволяет уточнить диагноз в 91 % случаев [26].

Аналогичные исследования для диагностики ЛНГ предлагает Хоменко В.Е. (2013г). Но он акцентирует внимание на значении тщательного сбора анамнеза, физикального обследования с оценкой характера температурной кривой и клинических проявлениях лихорадки. Кроме того, указывает, что нередко причиной ЛНГ могут быть паразитарные заболевания (амебиаз, лямблиоз, токсоплазмоз, трихинеллез, токсокароз), воспалительные болезни кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), аллергический пневмонит, сывороточная болезнь, наследственные болезни (ихтиоз, гипертриглицеридемия), циклическая нейтропения, отравления, тромбозы, тиреотоксикоз; несахарный диабет; болезнь Аддисона; гипоталамо-центральная лихорадка; панкреатит и др [28].

Palestro CJ, Love C (2017г.) считает, что в диагностике причин ЛНГ более информативной является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), по сравнению с УЗИ и КТ, что приводит к своевременной этиопатогенетической терапии [18]. По данным многоцентрового совместного ретроспективного исследования (Naito T., Mizooka M., 2013г), включавшего 121 пациента с ЛНГ проведение ПЭТ позволило установить диагноз в 29,8% случаев [24].

В многоцентровом когортном исследовании 164 пациентов с ЛНГ, этиология заболевания была установлена по данным микробиологии и серологии в 25%, по гистопатологии в 18%, с помощью методов визуализации - 1,3%, на основе клинической эволюции и ответа на лечение - 33% и другими методами в 7,3% случаев. Ультрасонография брюшной полости имела чувствительность 60%, специфичность 70% [27].

Таким образом, ЛНГ нередко встречается в педиатрической практике и представляет собой сложную задачу, в решении которой, кроме опыта специалиста, требуется использование различных современных методов диагностики, в том числе и ПЭТ. В настоящее время для сокращения времени диагностического поиска необходимо использовать стандартизированный подход к установлению причин ЛНГ (алгоритм диагностики и клинический протокол).



## Список литературы:

1. Хоменко В.Е. Лихорадка неизвестного происхождения у детей: диагностика причин//Здоровье ребенка. 2013, 1(44): 131-134
2. Petersdorf R.G., Beeson P.B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1.
3. Bruschi JL., Weinstein L. Fever of unknown origin. *Med Clin No Amer* 1988;72(5):1247–57.
4. Пикуза О.И., Закирова А.М., Учеб. Методич. Пособие для студентов медицинских вузов. – Казань, КГМУ, 2013. – 56 с.
5. Л.А. Муковозова, А.З. Токаева, Б.А. Алиев, Л.Г. Левашова, А.К. Сибиряков, А.В. Сутормина, Н.Ж. Байтулеуова. ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА // Наука и здравоохранение // - Государственный медицинский университет города Семей, КГКП «Инфекционная больница г. Семей». – 2014.
6. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Гипертермия во внутренней клинике// Тер. арх. – 1981. – №10. – С. 4–14.
7. Л.И.Дворецкий. /Лихорадка неясного генеза. Вечная клиническая интрига / 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 176 с.
8. А.А. Самсон, Лихорадка неясного генеза: прошлое, настоящее, будущее//Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск. Рубрики: Семейная медицина/Терапия, Медицина неотложных состояний
9. В.Б. Белобородов. Лихорадка неясного генеза// Клиническая микробиология и антимикробная терапия. №2, 2000г
10. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. – М., 2011
11. Блохин Б.М. Лечение лихорадки у детей // Русский медицинский журнал, 2004; 12 (13): 786–789
12. Лоурин М.И. Лихорадка у детей /пер. с англ. – М.: Медицина, 1985, -255с
13. Коровина Н.А.. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств: руководство для врачей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова. – М.: Медицина, 2000. – 68 с.
14. Илунина Л.М.. Лихорадочные состояния у детей: методические рекомендации / Л.М. Илунина, С.П. Кокорева, А.В. Макарова.– Воронеж: ВГМА, 2008. – 32 с.
15. <http://doctorspb.ru/articles>
16. Y. Iikuni, J. Okada, H. Kondo, S. Kashiwazaki. Current Fever of Unknown Origin 1982-1992// *Internal Medicine*. 1994; 33(2): 67-73
17. Palestro CJ, Love C., Nuclear Medicine Imaging in Fever of Unknown Origin: The New Paradigm.// *Curr Pharm Des*. 2017
18. Chen Y, Jia B, Liu Y, Huang R, Chen J, Wu C., Risk factors associated with fatality of severe fever with thrombocytopenia syndrome: a meta-analysis.// *Oncotarget*. 2017, 8(51):89119-89129.
19. Mayxay M, Sengvilaipaseuth O, Chanthongthip A, Dubot-Pérès A, Rolain JM, Parola P, Craig SB, Tulsiani S, Burns MA, Khanthavong M, Keola S, Pongvongsa T, Raoult D, Dittrich S, Newton PN., Causes of Fever in Rural Southern Laos.// *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93(3):517-20.
20. Ю.П. Дерягин, А.Н. Юрьев, Г.П. Зотина, А.О. Бабушкин. «Первая краевая» // ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия»//
21. Cogulu O1, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C., Evaluation of 80 children with prolonged fever.// *Pediatr Int*. 2003 Oct;45(5):564-9.
22. Akpede GO1, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. // *Paediatr Drugs*. 2001;3(4):247-62.
23. P.Q.Le, L.Goffin, A.Ferster , The Child with Prolonged Fever // *Ferster*, 2009.
24. Naito T., Mizooka M., Mitsumoto F. et al. Diagnostic workup for fe-ver of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ*. 2013; 20: 3: 12
25. Алгоритм: Лихорадка неясного генеза (ред. статья). *Consilium medicum*, 2001; Т. 3,9:404-407.
26. С.П. Кокорева, А.В. Макарова, Л.М. Илунина, Длительные фебрильные лихорадки у детей, газета «Новости медицины и фармации» 17(340) 2010.
27. C.Băicuș, HD Boloșiu, C. Tănăsescu, A.Băicuș Fever of unknown origin in Romania.// *Rev Med ChirSoc Med Nat Iasi*. 2003 Oct-Dec;107(4):772-80.
28. В.Е.Хоменко «Лихорадка неизвестного происхождения у детей: диагностика причин»// Журнал «Здоровье ребенка» // 2013г., 1 (44).
29. Машер Д. Лихорадка неясного происхождения. // Тейлор Р. Трудный диагноз: В 2 т.: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1992. — С. 95-114.
30. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Лихорадка у детей: Дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика. Учебно-методическое пособие для врачей. М., 2006. 66 с.
31. Низов А.А. Лихорадка неясного генеза: учебно-методическое пособие для студентов лечебного факультета / А.А. Низов, Н.С. Асфандиярова, Э.И. Колдынская; ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО РязГМУ, 2015.–137 с.



## ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

<sup>2</sup>Хабланов А.Ш., <sup>1</sup>Боранбаева Р.З., <sup>1</sup>Манжуова Л.Н., <sup>2</sup>Абдикадирова А., <sup>2</sup>Махмудова М., <sup>2</sup>Анарова Д., <sup>2</sup>Бердибекова А., <sup>2</sup>Курманова Ж.

<sup>1</sup>Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г.Алматы

<sup>2</sup>Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы

**Острый лейкоз (ОЛ)** — клональное (онкологическое) заболевание, первично возникающее в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови [1]. Заболевание, считавшееся фатальным несколько десятков лет назад, на сегодняшний день успешно лечится благодаря современным программам полихимиотерапии [2]. Так, по данным К.О.Омаровой с соавторами, 5-летняя бессобытийная выживаемость у детей с острым лимфобластным лейкозом составляет 75,43% [3]. Наблюдаемый на сегодня прогресс в лечении ОЛЛ стал возможен благодаря определению молекулярно-биологических и иммунологических особенностей заболевания, клинико-биологических факторов прогноза и разработке риск-адаптированной терапии [4].

Несмотря на успехи, достигнутые в терапии лейкозов, актуальными остаются высокая летальность от токсических осложнений на этапе ремиссии, проблема нейролейкемии, все еще высокая частота рецидивов заболевания [5]. **Рецидив острых лейкозов** – это вновь возникшее заболевание после первичной диагностики, лечения и достижения ремиссии [1,2].

Установлено, что в основе рецидива лежит размножение лейкозных клеток, выживших после терапии и не выявляемых при стандартном морфологическом исследовании во время полной ремиссии. Эти клетки называются «дремлющими». У одних пациентов они могут находиться в неактивном состоянии в течение длительного времени (до 10 лет и более), у других дают начало рецидиву уже на втором-третьем месяце гематологической ремиссии [2,4,5]. Присутствие в организме пациента минимального количества лейкозных клеток, оставшихся после проведения терапии и сохраняющихся в периоде гематологической ремиссии, обозначается как минимальная остаточная болезнь. Пока не ясно, какие именно изменения «дремлющих» клеток способствуют их переходу в активное состояние [2,4]. По сравнению с результатами лечения первичных больных, выживаемость детей с рецидивами острого лимфолейкоза остаётся низкой, 5-летняя выживаемость этих пациентов не превышает 35-40% [2,5].

**Цель:** изучить возможные причины рецидивов острых лейкозов у детей, получивших лечение в отделении онкогематологии Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) в период с 2015 по 2017 годы.

**Материалы и методы:** Всего за период с 2015 год по 2017 год проанализированы медицинские карты 49 пациентов с рецидивом острого лейкоза, получивших лечение в отделении онкогематологии Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ). Изучались возраст на момент заболевания лейкозом, длительность додиагностического периода, особенности иммунофенотипа лейкоза, наличие цитогенетических и молекулярно-генетических отклонений, особенности индукционного и консолидирующего лечения в периоде первичного заболевания, а также на этапах поддерживающей химиотерапии.

Пациенты отбирались при соблюдении следующих условий, считающимися признаками рецидива [1,6]:

- изолированный костномозговой рецидив диагностируется, если костный мозг содержит > 25% лимфобластов при отсутствии одновременного поражения центральной нервной системы (ЦНС) и/или других экстрамедуллярных очагов;

- комбинированный костномозговой рецидив диагностируется, если костный мозг содержит > 5% лимфобластов и имеется не менее одного экстрамедуллярного очага ОЛЛ;

- ЦНС рецидив диагностируется, если клетки с морфологией лимфобластов определяются в ликворе при плеоцитозе > 5/μl ядерных клеток.

- тестикулярный рецидив диагностируется в случае одно или двухстороннего безболезненного увеличения яичек с инфильтрацией лейкоэмическими клетками, подтвержденной биопсией. В случае, когда контралатеральное яичко клинически не изменено, субклиническое поражение должно исключаться биопсией с последующим гистологическим исследованием;

- рецидивы других локализаций обнаруживаются соответствующими методами и должны подтверждаться биопсией.

**Таблица 1.** Классификация рецидивов по времени развития рецидива [1]

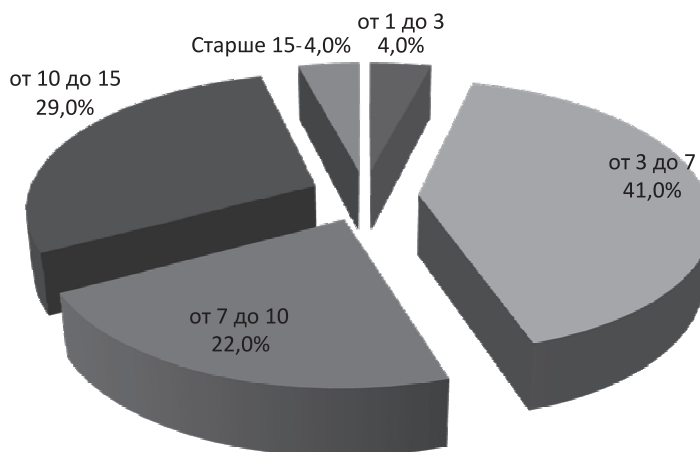
Тип рецидива	Отношение к инициальному диагнозу	Отношение к окончанию поддерживающей терапии
Поздний	Не имеет значения	Более 6 мес.
Ранний	Более 18 мес.	Менее 6 мес.
Очень ранний	Менее 18 мес.	Менее 6 мес.



### Результаты и обсуждение:

Из 49 больных с рецидивом острого лейкоза 32 случая наблюдались у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 16 случаев при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ), 1 – был у ребенка с ОМЛ, позже на этапах поддерживающей химиотерапии давшему трансформацию в ОЛЛ, что было невозможно однозначно отнести к рецидиву лейкоза.

Среди пациентов с рецидивом острого лейкоза мальчиков было 33(67%), девочек 16 (33%), т.е. преобладали мальчики.



**Рисунок 1.** Распределение пациентов с рецидивом ОЛ по возрасту

По данным, представленным в диаграмме 1, рецидивы в большинстве случаев встречались у детей в возрасте от 3 до 7 лет (41%).

При этом у больных чаще наблюдался костно-мозговой рецидив. Среди 41 случая костно-мозгового рецидива 36 (74%) составили изолированные костно-мозговые, у 3 (7%) – был комбинированный костно-мозговой рецидив и нейролейкоз, 2 (4%) – комбинированный костно-мозговой и тестикулярный рецидив. У 7 (15%) детей верифицирован изолированный внекостномозговой рецидив.

**Таблица 2.** Распределение пациентов с рецидивом ОЛ в зависимости от локализации рецидива

Вид рецидива	Костно-мозговой (КМ)	Внекостномозговой		Комбинированный	
		нейролейкоз	орхит	КМ+ нейролейкоз	КМ+ Орхит
Количество пациентов с рецидивом ОЛ	36 (75%)	6 (12,5%)	1 (2,1%)	3 (6,2%)	2 (4,2%)

Рецидивы чаще возникали в первые два года от начала заболевания. Так, сверхранный рецидив случился у 21 пациента (44%), ранний рецидив был у 19 (40%), поздний возник у 8 детей с ОЛЛ (16%). Указанные факты позволяют предположить, что вероятнее всего рецидивы могли быть связаны либо с высокой биологической злокачественностью опухоли, либо с неполным выполнением условий протокола терапии.

Зависимость возникновения рецидива от иммунологического варианта ОЛЛ и морфологического варианта ОМЛ показана в таблице 3.

**Таблица 3.** Зависимость срока возникновения рецидива от иммунофенотипа ОЛЛ

Срок рецидива	Сверхранный	Ранний	Поздний
Common	6 (18%)	7 (22%)	7 (22%)
Pre-B	3 (9%)	4 (11%)	
В-клеточный	3 (9%)		
Т-клеточный	2 (6%)	1 (3%)	
Всего	14 (42%)	12 (36%)	7 (22%)

Таким образом, среди изначально неблагоприятных фенотипических вариантов (pre-B и зрелоклеточные В и Т варианты ОЛЛ) преобладали сверхранные рецидивы. Однако рецидивы в группе детей с благоприятным по литературным данным common вариантом ОЛЛ оказались неожиданными.





В этой связи мы подвергли более подробному анализу возможные причины рецидивов у этих больных. Результат изучения медицинских карт в дебюте заболевания показал, что 30% (6) детей с рецидивом common-варианта ОЛЛ были в возрасте 1-3 лет, 60% (12) – в возрасте 3-7 лет, 10% (2) – в возрасте 7-10 лет. То есть, лишь треть детей заболели лейкозом в более раннем возрастном периоде. Из этих 6 пациентов 3 ребенка дали сверхранный рецидив, 2 детей – ранний и у 1 мальчика отмечался поздний рецидив, что подтверждает факт о значении возраста ребенка на прогноз острого лейкоза.

В группе 14 детей, впервые заболевших острым лейкозом в прогностически «благоприятном» возрасте (3-10 лет), у 9 (64,3%) иммунологический вариант соответствовал common варианту с коэкспрессией миелоидных антигенов. Всего же среди 20 случаев рецидивов у детей с common вариантом, у более половины (11 детей – 55%) была сопутствующая коэкспрессия миелоидных антигенов, что по исследованиям других авторов расценивается как прогностически неблагоприятный фактор [6]. Из этих 11 детей у двоих была выявлена генетическая аномалия BCR/ABL, 1 ребенок был с синдромом Дауна, то есть у них были изначально неблагоприятные хромосомные перестройки.

Таким образом, 3 ребенка в данном исследовании заболели в относительно благоприятном возрасте и имели изначально исключительно common вариант и у них не было обнаружено каких-либо хромосомных перестроек. В данной группе 1 ребенок не завершил индукционную терапию в связи с отказом родителей от лечения.

У 7 (35%) пациентов с common вариантом диагноз ОЛ был установлен в период более 1 месяца с момента первых проявлений заболевания, из них 1 ребенок оказался из группы с изначально благоприятным прогнозом. Период от начала первых клинических проявлений до верифицированного диагноза острого лейкоза не рассматривается в качестве прогностического фактора, однако нам представляется, что сам факт не может быть не учтен.

Проведен анализ периода достижения ремиссии на этапах терапии: у 11 (55%) детей гематологическая ремиссия была достигнута уже к 15-му дню протокола I, что соответствует литературным данным. У 8 детей ремиссия была зарегистрирована к 33-му дню протокола, и лишь у 1 ребенка ремиссия не была достигнута даже к 33-му дню.

Было предположено, что не был выдержан тайминг в проведении химиотерапии, однако выяснилось, что в этой группе лишь у 3 пациентов были перерывы в терапии, связанные с возникшими различными осложнениями, т.е. связи с рецидивом и невыполнением условий протокола химиотерапии не установлено.

Анализ полноценности поддерживающей терапии показал, что 6 (18,7%) пациентов получали поддерживающую химиотерапию в неполном объеме (были перерывы в терапии, отказ от поддерживающей химиотерапии на определенном этапе), 2 (6,3%) ребенка не принимали поддерживающую химиотерапию вообще.

Таким образом, можно считать, что ухудшение результатов терапии у пациентов с common вариантом ОЛЛ было связано во многом с сопутствующей коэкспрессией миелоидных маркеров. Возникновение рецидивов у 6 детей, изначально заболевшим острым лейкозом в возрасте до 3 лет, еще раз подчеркивает прогностически неблагоприятную значимость возраста. Снижению безрецидивной выживаемости у больных способствовало нарушение режимов поддерживающей химиотерапии, отказ от терапии на индукционных этапах. Кроме того, вероятно, неблагоприятным прогностическим фактором оказалась поздняя (более чем через 1 месяц после появления симптомов заболевания) диагностика острого лейкоза в дебюте.

Минимальная остаточная болезнь в данном исследовании не изучалась, но исключить полностью наличие остаточного клона патологических клеток у детей с заблаговременно благоприятным иммунологическим вариантом не представляется возможным.

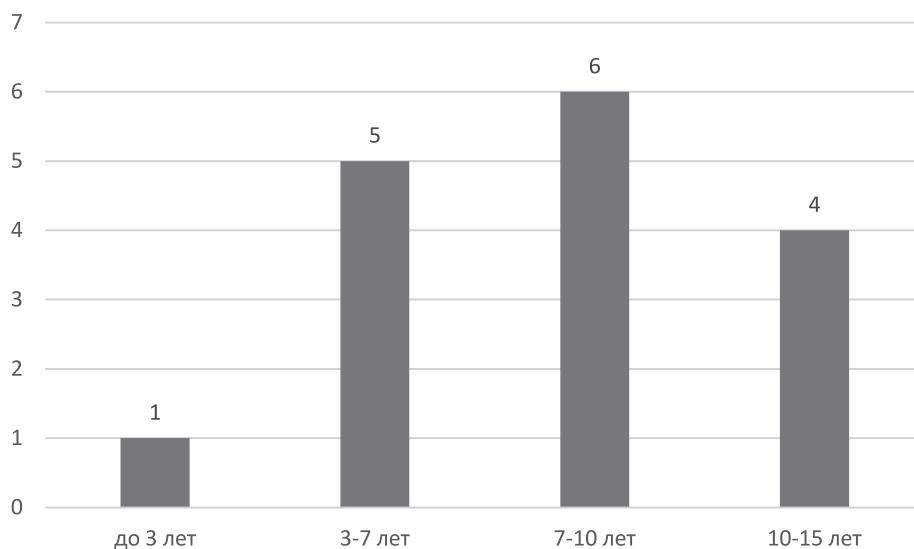
Среди случаев рецидива у детей с ОМЛ преобладал M2 вариант ОМЛ у 12 детей, что составило 75% (таблица 4).

**Таблица 4. Зависимость сроков возникновения рецидива от иммунофенотипа ОМЛ**

Вариант ОМЛ	Сверхранный	Ранний	Поздний
M <sub>1</sub>	2(13%)	1(6%)	-
M <sub>2</sub>	5(31%)	7(44%)	-
M <sub>4-5</sub>	1(6%)	-	-
ВСЕГО	8	8	-

По данным иммунофенотипирования бластных клеток при рецидиве ОМЛ изолированный M<sub>2</sub> вариант зарегистрирован в 6 случаях (36%) и также было выявлено 6 случаев M<sub>2</sub> варианта ОМЛ с коэкспрессией лимфоидных антигенов (36%). Выявлен 1 случай рецидива M<sub>4-5</sub> варианта ОМЛ с коэкспрессией миелоидных антигенов (5%) сверхраннего рецидива. У 1 ребенка с M7 вариантом ОМЛ при возникновении сверхраннего рецидива произошла трансформация в ОЛЛ, T-клеточный вариант, поэтому данный пациент не учтен в таблице.

Как видно из таблицы 2, при ОМЛ практически не наблюдались поздние рецидивы. Превалировали сверхранные рецидивы ОМЛ.



**Рисунок 2.** Распределение пациентов с рецидивом ОМЛ по возрасту на период диагностики лейкоза

Как видно из рисунка 2, пациенты с рецидивом ОМЛ на момент первичного заболевания лейкозом были в более старшем возрасте, нежели пациенты с рецидивом ОЛЛ.

Известна зависимость прогноза ОМЛ от различных хромосомных транслокаций и генетических мутаций [4,7]. Анализ наличия хромосомных мутаций выявил наличие транслокации в 8 случаях рецидивов ОМЛ (50%). Из них у 2 детей была транслокация t(8;21), которая при условии достижения ремиссии после первого протокола индукционной терапии, рандомизируется как стандартная (низкая) группа риска. Однако у 1 ребенка с транслокацией t(8;21) обнаружена сопутствующая хромосомная абберация – моносомия по половой хромосоме. Необходимо отметить, что негативное влияние на прогноз, в том числе у больных с благоприятными цитогенетическими аномалиями, оказывают активирующие мутации III класса тирозинкиназ c-kit Flt-3 [6,7], что у детей в данной группе не исследовалось.

У обоих детей с транслокацией t(8;21) исследование иммунологических особенностей выявило наличие коэкспрессии лимфоидных антигенов. Всего в группе больных с рецидивом ОМЛ наличие лимфоидных поверхностных антигенов на бластных клетках выявлено в 7 случаях (43,8%). В научной литературе нам не встречалась информация о прогностической значимости коэкспрессии лимфоидных маркеров на бластных клетках при ОМЛ. Приводятся данные о неблагоприятной прогностической значимости двунаправленной дифференцировки острого лейкоза, или бифенотипического лейкоза, состояния, при котором сумма баллов миелоидной линии дифференцировки на бластных клетках, равная или превышающая 2, в сочетании не менее чем с 2 баллами одного из лимфоидных маркеров [8].

Острый миелобластный лейкоз отличается выраженной миелосупрессией, сопровождающейся тяжелыми инфекционными и токсическими осложнениями, при наличии которых проведение интенсивной химиотерапии в высокодозных режимах не представляется возможным [7]. Согласно протоколу AML-BFM 2004 [8] длительность межблочных перерывов не должна превышать более 4 недель. Нами проведен анализ длительности перерывов между блоками высокодозной химиотерапии на начальном протоколе. У 5 детей из 16 (31,2%) отмечались перерывы в терапии, превышающие 4 недели, то есть у трети пациентов не был выдержан тайминг терапии. Основная причина отсроченного начала очередного блока химиотерапии – развитие тяжелых инфекционных осложнений на фоне полного агранулоцитоза. У 3 пациентов в данной группе возник сверхранный рецидив заболевания, у 2 остальных – ранние рецидивы.

**Таблица 3.** Анализ полноты поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия	Количество пациентов	
	Абс.	%
Не принимали	5	31,2
Прервали терапию	3	18,8
Были перерывы в терапии	5	31,2
Принимали в полном объеме	3	18,8
всего	16	100



Как видно из таблицы 3, в 81,2% случаев рецидива были нарушения поддерживающей терапии, из них 5 пациентов не получали поддерживающую терапию вообще. Прерывание поддерживающей химиотерапии в 2 случаях из 3 было связано с возникновением рецидива заболевания, 1 ребенку терапия прервана в связи с отказом родителей от терапии. У 5 пациентов (31,2%) были перерывы в поддерживающей терапии, связанные с возникавшими инфекционными осложнениями на фоне глубокой цитопении.

Таким образом, полностью был выдержан протокол химиотерапии только у 3 детей. Анализ причин рецидивов у этих детей показал, что один ребенок заболел впервые лейкозом в возрасте 1 года, у одного ребенка были хромосомные аномалии в дебюте заболевания. один из трех детей имел благоприятную транслокацию t(8;21), но имел коэкспрессию лимфоидных антигенов.

Выше приведенное позволяет сделать выводы о том, что вероятность рецидива острого лейкоза значительно выше при несоблюдении режимов химиотерапии, а также у детей с наличием хромосомных аномалий.

#### **Выводы:**

1. Среди пациентов с рецидивом острого лейкоза преобладали мальчики – 67%.
2. По локализации рецидивов острых лейкозов чаще возникали изолированные костно-мозговые рецидивы – 75%.
3. Рецидивы в большинстве случаев возникали в первые 1,5 года после установления первичного диагноза, что составляет – 81,6%, при этом ранний рецидив составил 47,5%, сверхранный – 52,5%.
4. Среди рецидивов ОЛЛ преобладал *compon* вариант – 62,5%. Ухудшению прогноза при данном иммунологическом варианте способствовала коэкспрессия миелоидных антигенов (в 55% случаев) и прогностически неблагоприятный ранний возраст от 1 года до 3-х лет (в 30%).
5. У больных с рецидивами ОМЛ прогностически неблагоприятным фактором оказалось в 50% случаев наличие хромосомных аномалий, а также неполное выполнение условий протокола терапии (задержки в межблочный период, неполная поддерживающая терапия, отказ от лечения на разных этапах терапии).
6. У всех пациентов с рецидивом острого лейкоза в 51% случаях имела место поздняя диагностика острого лейкоза в дебюте заболевания, составляющая 1 месяц от начала первых клинических симптомов.

#### **Список литературы:**

1. Клинический протокол диагностики и лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (рецидив). МЗ СР РК 2016г.
2. М.А. Масчан, Н.В. Мякова. Острый лимфобластный лейкоз у детей ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ, ФГУ Российская детская клиническая больница МЗ РФ, Москва. // Онкогематология №1—2, 2006г.
3. Омарова К.О., Манжуова Л.Н., Абдилова Г.К. Инвазивные грибковые инфекции на программной химиотерапии острых лейкозов у детей. «Педиатрия и детская хирургия Казахстана», Алматы, №3., 22-25с.
4. Козич Ж.М.1, Новик Д.К.1, Смирнова Л.А. Прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров при остром миелоидном лейкозе.// Медицинские новости. 2015г. № 9. Стр.4-6
5. Маякова Н.В., Карачунский А.И. Нейролейкемия. Проблемы диагностики, профилактики и лечения. // Гематология и трансфузиология. -2000.- №6.- С.35-39.
6. А.Г Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Жуковский. Клинические рекомендации. Детская гематология. 2015г. Москва. ГЭОТАР-Медиа.
7. Дж.Е. Рубнитц. Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза.// Российский журнал Гематологии и онкологии, 2016г. том 3. Стр.49-51.
8. AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leuk-mien bei kindern und Jugendlichen gesellschaft fur P-diatrische onkologie und H-matologie. // Therapieprotokoll in der Fassung 3/2010



## ЭКСТРЕННАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ УДАРНО-ВОЛНОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ ПРИ КАМНЯХ МОЧЕТОЧНИКА У ДЕТЕЙ

Шодманов Ж.А., Наджимитдинов Я.С.

Республиканский специализированный центр урологии, г.Ташкент, Узбекистан

**Введение.** Камни, расположенные в мочеточнике, как правило, являются причиной острой суправезикальной обструкции, которая клинически проявляется почечной коликой, причиняя детям нестерпимые страдания и требуя устранения причины обструкции в экстренном порядке и даже ценой инструментального вмешательства. Способы лечения разнообразны, и включают: выжидательную тактику, установку мочеточникового стента, экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию (ЭУВЛ), уретероскопию с интракарпоральной литотрипсией и наконец традиционную уретеролитотомию, которую на сегодняшний день используют очень редко. Однако, при проведении консервативного лечения приступы почечной колики не однократно повторяются до момента самостоятельного отхождения камня и родители ребенка вынуждены многократно обращаться к врачу. При этом увеличивается риск развития различных осложнений, происходит угнетение функции почки, обострение инфекции мочевого тракта, что может быть причиной сепсиса. До настоящего времени нет единого мнения, какой наиболее оптимальный метод лечения необходимо выбрать при почечной колике у пациентов детского возраста.

Результаты исследований, проведенные у взрослых пациентов подтверждают, что экстренная ЭУВЛ является наиболее предпочтительным методом лечения при камнях мочеточника, которые сопровождаются почечной коликой, не «поддающихся» медикаментозной терапии и только в тех случаях, когда отсутствуют абсолютные показания к декомпрессии почки (1). Более того, сравнительный ретроспективный анализ показал, что при экстренных ситуациях, ЭУВЛ является более эффективным методом лечения, чем установка нефростомы или мочеточникового внутреннего стента, не причиняя страдания больному (2). Однако результатов применения ЭУВЛ при почечной колике у детей в литературе мы не обнаружили.

**Материалы и методы.** В исследование включены 58 пациентов обратившихся в консультативно-диагностическое отделение Республиканского специализированного центра урологии с января 2015 по ноябрь 2017 года с почечной коликой, которая не купировалась при применении нестероидных противовоспалительных средств или не однократно повторялась в течение 24 часов. Всем больным выполняли общий анализ крови, определяли уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови; исследовали среднюю порцию мочи и при наличии бактерий, проводили бактериологическое исследование; выполняли ультрасонографию почек мочевого тракта и обзорную урографию. Внутривенную урографию (ВВУ) производили только в тех случаях, когда по данным обзорной урографии были сомнения в размерах и уровня расположения камня. Исходная характеристика камней определена по данным визуализационных методов исследования и включала размеры (наибольший поперечный диаметр по данным обзорной рентгенограммы) и локализацию его в мочеточнике (поясничный отдел, подвздошный или тазовый).

Критериями исключения пациентов из исследования были следующие ситуации: наличие органической обструкции суправезикального отдела мочевого тракта (или если ранее была выполнена реимплантация мочеточника в мочевой пузырь, пластика уретеро-лоханочного сегмента почки), инфекции мочевого тракта (ИМТ) в стадии обострения, коагулопатия, единственная почка и рентгеннегативные камни (в том числе расположенные в лоханке почки или пиело-уретеральном сегменте), уровень креатинина в сыворотке крови более 0,115 ммоль/л. Перед проведением ЭУВЛ родителям детей была предоставлена информация о методе и ее осложнениях, а также возможных манипуляциях на мочевом тракте (применение мочеточникового стента, эндоскопическое удаление фрагментов камней) при необходимости или повторной литотрипсии. Выполняли вмешательство только после получения согласия родителей ребенка на литотрипсию.

ЭУВЛ выполнена на аппарата второго поколения Dixel-Novo (Израиль) в течение первых 24 часов с момента начала приступа почечной колики, под внутривенным наркозом. Литотрипсию производили под контролем рентгентелевидения, мощность ударных волн прогрессивно увеличивали до тех пор, пока не происходила дезинтеграция камня, фрагменты которого могли бы самостоятельно отойти. Камни, расположенные в поясничном отделе мочеточника фрагментированы в положении ребенка на спине, тогда как находящиеся в подвздошном и тазовом отделах дезинтегрированы в положении на животе.

Медикаментозная терапия была начата при обращении пациента в клинику (диклофенак 75 мг принимали каждые 12 часов, при необходимости). Интенсивность боли оценивали каждые 42 часа после ЭУВЛ, регистрировали температуру тела и отхождение фрагментов. Ультразвуковое исследование мочевого тракта выполняли сразу после литотрипсии и каждые 24 часа. Для выявления степени фрагментации



камня и динамики перемещения его фрагментов по мочеточнику производили обзорную рентгенографию, по необходимости.

Средний коэффициент эффективности (КЭ) ЭУВЛ вычисляли с помощью формулы предложенной Denstedt J.D. и соавторами (7):

-Количество полностью избавленных от камней пациентов (%) X 100/ (100 + число больных которые подверглись повторному сеансу литотрипсии (%) + число проведенных дополнительных манипуляций (%).

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $9,5 \pm 1,8$  лет (5-16 лет), мальчиков было 34 и девочек -23. В амбулаторных условиях оказана помощь 21 больному, 87 пациентов были госпитализированы в стационар на одни сутки. Средний размер камней составил  $1,26 \pm 0,2$  см. Камни располагались в проекции тазового отдела мочеточника у 38 (66%) детей, в подвздошном отделе у 7 (12%) и поясничном- в 13 (23%) случаях. Среднее количество ударных волн составило 1200 при мощности 17-18 кв. Камень был фрагментирован у всех пациентов во время одного (первого) сеанса литотрипсии, ни в одном случае не возникла потребность повторного вмешательства. Анализ результатов ЭУВЛ был проведен учитывая два показателя: локализацию камня (поясничный отдел или тазовый) и его размеры (более 10 мм или менее 10 мм).

Наиболее хорошие результаты были получены у пациентов с камнями размерами менее 10 мм (n=41), которые располагались в дистальном отделе мочеточника. Фрагменты камня начали отходить в течение первых двух суток после ЭУВЛ и 33 (КЭ составил 80%) ребенка полностью избавились от них к концу 5 суток. Фрагменты у остальных двух детей полностью отошли в течение последующих нескольких дней. Дилатация мочеточника в этой группе пациентов сохранялась до 6-7 дней, однако при выполнении ультрасонографии и обзорной рентгенографии резидуальных камней обнаружено не было и исчезли приступы почечной колики.

При камнях размерами более 10 мм (n=17) на вторые сутки фрагменты камня полностью отошли только у 9 (КЭ составил 53%) пациентов и к концу 5 суток еще у 6 (КЭ составил 35%). Полностью избавились от фрагментов камней больные этой группы к концу 7 суток наблюдения. Причем у двух детей в интрамуральном отделе мочеточника сформировалась каменная дорожка протяженностью от 10 до 14 мм, которую смогли ликвидировать применением консервативной терапии. Дилатация мочеточников у этих пациентов сохранялась более длительный период около 9-10 дней.

Каких либо различий в сроках отхождения фрагментов камней после ЭУВЛ в зависимости от локализации в мочеточнике выявлено не было.

Причиной госпитализации пациентов после ЭУВЛ в стационар явилось: необходимость наблюдения в динамике при часто повторяющихся приступах почечной колики, дети младшей возрастной группы, невозможность (по причине отсутствия транспорта) обратиться к врачу в назначенное время и на конец, по настоянию родителей больного.

Каких-либо значительных осложнений (околопочечная гематома, при литотрипсии камня расположенного в верхнем отделе мочеточника; нарушение проходимости мочеточника) после ЭУВЛ не обнаружено. Макрогематурия была у 48 пациентов и сохранялась в течение 48-71 часов после литотрипсии, не требовала проведения гемостатической терапии (не отмечено снижения уровня гемоглобина в периферической крови) и расценена нами как побочный эффект. В трех случаях наблюдали повышение температуры тела, причиной которой явилось обострение инфекции мочевого тракта и усиление антибактериальной терапии позволило купировать ее консервативно. Ни в одном случае не потребовалось применение дополнительных манипуляций: суправезикальной деривации мочи, вмешательства с использованием эндоскопических инструментов.

Анализ состава фрагментов камней выполнен у 41 пациента. В большинстве случаев они состояли из оксалата кальция (n = 20), в том числе были смешанные - оксалат и фосфат кальция (n = 16), струвитные обнаружены в 5 случаях и только у одного больного выявлен цистиновый.

**Обсуждение.** Согласно рекомендациям «European Association of Urology» тактика лечения пациентов с камнями мочеточника зависит главным образом от их размеров и места расположения, и в меньшей степени от формы (3). Надеяться на спонтанное отхождение можно у больных с камнями размеры, которых не превышают 4 мм, что происходит в 80% случаев. При камнях более 7 мм в диаметре вероятность самостоятельного отхождения очень низкая. Оказалось, что в тех случаях, когда камень находится в проксимальном отделе самостоятельное его отхождение происходит в 25% случаев, в среднем – в 45%, и у 70% пациентов – в дистальном отделе. Наконец, наиболее часто, в 79% случаев, камни самостоятельно отходят, если находятся в проекции уретерovesикального соустья. Активное вмешательство показано при размерах камня превышающие 6-7 мм в диаметре, в следующих ситуациях: медикаментозное лечение не приводит к успеху, у пациентов с острой персистирующей обструкцией сопровождающейся нарушением функции почки, инфекцией мочевого тракта, риске развития пиелонефроза или сепсиса, двусторонней обструкции, при единственно функционирующем органе (2). Не смотря на то, что подобных исследований не проведено среди детской популяции населения, по мнению Van Savage J.G. и соавт. все, что касается вопросов статистики и лечения для взрослых пациентов можно применить и для детей (4).



За последние 10 лет, постоянное совершенствование минимально инвазивных технологий, в том числе ЭУВЛ позволило урологам отказаться от более «агрессивных» методов лечения при камнях расположенных в мочеточнике. В клиниках, где имеется литотриптор, выполненная в короткие сроки после первого приступа почечной колики ЭУВЛ позволяет успешно ликвидировать обструкцию. Несмотря на то, что ЭУВЛ является методом выбора при лечении камней мочеточника, в экстренных случаях литотрипсию пока еще используют не многие урологи. Имеется небольшое количество публикаций посвященной этой проблеме. По данным Gonzalez E. и соавт. (1), Abraham K. и соавт., (2) выполненная ЭУВЛ у пациентов с почечной коликой позволяет добиться лучших результатов, «чем отсроченная». При этом полное избавление от камней наблюдали в 74%-86% в зависимости от их размеров и их локализации. При камнях размерами более 2 мм длительность отхождения фрагментов увеличивается почти вдвое. Van Savage J.G. изучил результаты лечения пациентов, которым выполнена ЭУВЛ в зависимости от места расположения камня в мочеточнике и оказалось, что если он находится в проксимальном или в среднем отделах, то фрагменты отходят в более короткие сроки, по сравнению с дистально расположенными (4). Однако все эти исследования касаются взрослых пациентов, тогда как результатов применения экстренной ЭУВЛ у детей мы не обнаружили. По нашим данным мы не выявили, каких либо различий в сроках отхождения камней в зависимости от их расположения. Тогда как, после ЭУВЛ у детей с размерами камня, превышающими 10 мм полное избавление от фрагментов было в более длительный промежуток времени, по сравнению с пациентами которые имели конкременты менее 10 мм..

Применение для полного избавления от камней двух или даже трех сеансов ЭУВЛ нередко становится необходимым у взрослых пациентов. По данным Arrabal-Martín M. и соавт. полностью избавиться от камней после первого сеанса литотрипсии удалось только в 68% случаев (5). Использование литотрипсии второй раз позволило еще в 31% случаев добиться успеха. Автор обнаружил, что частота повторного лечения зависит, в первую очередь, от размеров камня и, во вторую, от его расположения в мочеточнике. Показатель эффективности был выше у пациентов с камнем расположенным в верхнем отделе мочеточника (37%), по сравнению с теми, у которых конкремент находился в среднем или нижнем отделах (28,6% и 24,5%, соответственно). Таким образом, размеры камня являются основным прогностическим фактором, влияющим на необходимость повторного сеанса литотрипсии. В нашем исследовании ни у одного пациента не возникла потребность выполнения повторной ЭУВЛ, так как во всех случаях удалось раздробить камень на достаточно мелкие фрагменты, которые отошли самостоятельно. Причиной подобной ситуации является следующее: ударная волна не теряет свою энергию при прохождении меньшего по размеру тела у ребенка; ударные волны меньшей мощности более эффективны, поскольку результатом их воздействия на камень являются мелкие фрагменты. Действительно оказалось, по предварительным данным, что при сравнении со взрослыми пациентами у детей для фрагментации камня мы использовали меньшее количество ударных волн и с меньшей мощностью.

Таким образом, ЭУВЛ выполняемая в экстренном порядке является наиболее целесообразным методом лечения при камнях мочеточника и позволяет избавить ребенка от страданий в короткие сроки. Мы согласны с мнением других авторов, что необходимо широко применять этот метод при почечной колике, в том числе и у детей. Налицо преимущества: отпадает необходимость длительного лечения с помощью противовоспалительных средств и длительной госпитализации. Разумеется, выбор метода лечения (медикаментозная терапия, ЭУВЛ или уретероскопия) необходимо согласовать с родителями пациента, которые должны располагать полной и достоверной информацией о преимуществах и недостатках каждого малоинвазивного методами, возможных осложнениях.

#### Список литературы:

1. González Enguita C., Cabrera Pérez J., Calahorra Fernández F.J., García Cardoso J., Vela Navarrete R. Efficient, immediate or emergency ESWL: an attractive strategic alternative to be considered in the treatment of renal colic! *Actas Urol Esp.* 2000; 24: 721-7.
2. Abraham K., Stefanie S., Thimmegowda M. Extracorporeal wave lithotripsy in children: equivalent clearance rate to adult is achieved with fewer and lower energy shock waves. *B.J.U. int.* 2008;10:1-4.
3. Tiselius H.G, Ackerman D., Alken P., Buck C., Conort P., Gallucci M., Knoll T.«European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol.* 2001; 40: 362-371
4. Van Savage J.G., Palanca L.G., Andersen R.D., Rao G.S. and Slaughenhaupt B.L.: Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the American Urological Association guidelines in adults. *J. Urol.* 2000; 164: 1089.
5. Arrabal-Martín M., Pareja-Vilches M., Gutiérrez-Tejero F., Miján-Ortiz J.L., Palao-Yago F., Zuluaga-Gómez A.: Therapeutic options in lithiasis of the lumbar ureter. *Eur Urol.* 2003; 43: 556-63.

Редактор: М.Н. Шарипова

Верстка: Д. Кошкарбаев

Подписано в печать 22.02.2018 г. Формат 60x84 1/8. Печать офсетная.

Тираж 200. Заказ номер 404.

Отпечатано в типографии ТОО «Ex Libris» г. Алматы, ул. Суюнбая, 89б.