

Гончарь М.А.⁽¹⁾, Муратов Г.Р.^(1,2), Омельченко Е.В.⁽¹⁾, Галдина И.М.^(1,2),
Долгарева С.Б.⁽²⁾, Хомовская А.А.⁽¹⁾, Коваленко С.А.⁽¹⁾
(г. Харьков)

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

⁽¹⁾Харьковский национальный медицинский университет, Украина

⁽²⁾КУОЗ Областная детская клиническая больница, г. Харьков, Украина

Синдром Корнелии де Ланге - генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется множественными пороками развития, особенностями фенотипа, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии, снижением иммунитета. Синдром относится к группе орфанных заболеваний. Частота встречаемости варьирует от 1:10 000 до 1:200 000 новорожденных, соотношение полов 1:1.

Прогноз при данном заболевании зависит от степени поражения внутренних органов. При множественных внутриорганных пороках дети погибают еще в раннем возрасте. При состояниях, когда поражения внутренних органов не столь выражены, а длительность жизни увеличивается, то присоединение инфекционных заболеваний может привести к нарушению функций органов и увеличивает вероятность летального исхода. В статье описаны данные собственных наблюдений, которые анализируют клинические особенности течения пневмонии у ребенка с синдромом Корнелии де Ланге.

Ключевые слова: синдром Корнелии де Ланге, клиническое наблюдение, дети, множественные пороки развития, пневмония.

Синдром Корнелии де Ланге (СКЛ) - редкое наследственное заболевание, характеризующееся сочетанием своеобразного строения лица, умственной отсталости и избыточным оволосением (гипертрихозом), а также множественными аномалиями развития внутренних органов [1, 2, 3].

Первое описание этого синдрома как самостоятельного заболевания принадлежит немецкому врачу В. Брахману (1916 г.). Однако своё современное название синдром получил по имени педиатра из Голландии, Корнелии де Ланге, которая наблюдала одновременно пятерых детей с этой патологией и сделала подробное описание синдрома в 1933 г. [1, 7, 8].

Синдром Корнелии де Ланге относится к группе орфанных заболеваний (код по МКБ X Q 87.1). Частота рождаемости детей с данным синдромом варьирует от 1:10 000 до 1:30 000, а по данным ряда авторов и до 1:200 000 живорожденных; соотношение мальчиков и девочек 1:1 [1, 2, 3, 7].

СКЛ известен и под другими названиями: *typus degenerativus Amstelodamensis* (по названию города, где были обнаружены три случая, описанные этим автором); нанизм Амстердама; *status degenerativus Amstelodamensis*; дегенеративный нанизм типа «Амстердам»; синдром Брахмана Де Ланж [4, 6, 7].

Причина развития заболевания окончательно не установлена. Синдром Корнелии де Ланге является генетически детерминированной патологией. Существует мнение, что данное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако большинство случаев являются спорадическими [3, 4, 5, 7]. Повторный эмпирический риск появления синдрома равен 2–5%. При СКЛ патогенные мутации обнаружены в трёх генах: NIPBL (5p13.2), SMC1A (Xp11.22) и SMC3 (10q25) [7, 9, 12]. Белки, кодируемые этими генами, вовлечены в функционирование когезинового комплекса, нарушение которого является молекулярной основой синдрома Корнелии де Ланге [4, 7, 10, 13]. У 40-50% пациентов с синдромом Корнелии де Ланге присутствуют мутации в гене NIPBL [9, 10, 12].

У некоторых больных с типичными клиническими проявлениями СКЛ наблюдались субмикроскопические делеции в длинном плече 3 или 10 хромосомы. Наличие таких изменений коррелирует с «мягкой» формой заболевания [7, 8, 9, 14].

Синдром Корнелии де Ланге имеет широкий спектр тяжести. Клиническая картина заболевания может протекать по двум вариантам. Для классического варианта, который встречается реже, характерно наличие грубых пороков внутренних органов, лица и конечностей, а также задержка психомоторного развития. Второй вариант характеризуется более легким течением, при нем отсутствуют грубые пороки внутренних органов и менее выражено отставание в психическом и физическом развитии [4, 5, 7, 8].

Прогноз определяется вариантом течения.

Диагностика данного синдрома не представляет сложностей при наличии характерных клинических признаков заболевания, однако при

нерезко выраженных проявлениях постановка диагноза затруднительна, поскольку не существует специфических лабораторных и инструментальных методов диагностики СКЛ [3]. В настоящее время известно, что у части пациентов при цитогенетическом исследовании находят микродупликацию локусов q25-q29 хромосомы 3 [7, 9, 10]. Молекулярное тестирование доступно для NIPBL, SMC1A и SMC3, на исследовательской основе в Северной Америке и Европе [7, 9, 11]. В случае положительного результата данное тестирование является диагностическим.

Первые признаки заболевания визуально заметны уже в периоде новорожденности. Кроме внешних особенностей, обращает на себя внимание маленький вес ребенка при рождении (примерно 2/3 веса здорового ребенка, родившегося на аналогичном сроке беременности). Новорожденные имеют проблемы с кормлением и дыханием, с раннего возраста страдают частыми инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей из-за специфического строения носоглотки. Основными признаками СКЛ являются: задержка роста; черепно-лицевые аномалии развития («причудливые черты лица») - широкие брови, короткий, широкий нос, антимоногоидный разрез глаз, эпикантус, отклонение зрачков от центра, низкое расположение ушных раковин, удлинённая тонкая верхняя губа, выступающий подбородок, микрогнатия, микроцефалия, возможна брахицефалия; увеличение оволосения: гипертрихоз бровей и их соединение по средней линии, гипертрихоз ресниц, густые длинные волосы, растущие очень низко на лбу и на затылке, гипертрихоз конечностей, спины. Характерны дисморфии конечностей – укорочение с множеством аномалий (микромелия, синдактилия, аномалии формы пальцев). Из пороков внутренних органов чаще описывают врожденные пороки сердца (стеноз легочной артерии и аорты, дефект межжелудочковой перегородки), аномалии развития почек (поликистоз, гидронефроз, подковообразная почка), желудочно-кишечного тракта (незавершенный поворот кишечника, стеноз пищевода, пилоростеноз, трахеоэзофагеальные фистулы, диафрагмальные

грыжи, паховые грыжи), половой системы (крипторхизм, двурогая матка, гипоплазия наружных половых органов) [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8] . У большинства детей диагностируют нейросенсорную тугоухость [7, 8, 13, 14]. Задержка умственного развития проявляется в основном признаками глубокой дебильности или имбецильности. Проблемы в поведении являются весьма характерными и могут колебаться от тяжёлой аутоагрессии, агрессии, и проявлений аутизма до крайней застенчивости и обсессивно-компульсивных тенденций. У четверти пациентов отмечаются эпилептические припадки [7, 8, 11, 13].

Патологоанатомическое обследование выявляет, помимо соматических пороков, обнаруживаемых при макроскопическом исследовании, микроскопические изменения в мозговом веществе, включающие кортикальную атрофию и замедленную миелинизацию нервных волокон [7, 11, 13, 14].

Возможна пренатальная диагностика синдрома, что позволяет родителям принять решение о прерывании беременности. У двух третей беременных отмечается снижение PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) в сыворотке крови в первом и втором триместре [5, 6, 7]. Также выявляют признаки аномалии развития плода при ультразвуковой диагностике [6, 7].

Специфического лечения синдрома Корнелии де Ланге не существует. Проводится симптоматическая терапия. Применяются ноотропные, анаболические препараты, витамины и противосудорожные средства [4, 5, 8]. Течение и прогноз при СКЛ обычно неблагоприятные. Смерть может наступить рано (часто даже в течение первых недель жизни) вследствие тяжести пороков развития или наложения инфекций. Иногда эволюция заболевания может продлиться дольше, но с тяжелым отдаленным прогнозом [2, 4, 7, 13, 14].

Развитие инфекционных процессов на фоне отягощающих факторов требует особой настороженности, как от медицинского персонала, так и

родственников больного ребенка. Своевременное обращение за медицинской помощью и своевременная госпитализация позволят уменьшить количество и тяжесть осложнений после перенесенного заболевания. Учитывая стертость клинических проявлений, особое внимание врачей должно уделяться своевременной диагностике острого инфекционного заболевания, а также выбору комплексной терапии, направленной не только на борьбу с инфекционным агентом, но и на поддержание всех жизненно важных функций организма и обеспечение адекватного иммунного ответа.

В КЗОЗ «Областная детская клиническая больница» (КЗОЗ «ОДКБ») г.Харькова за период с 2000 г. по 2016 г. находилось трое детей с синдромом Корнелия де Ланге.

В качестве иллюстрации изложенного выше приводим клиническое наблюдение течения пневмонии у ребенка с синдромом Корнелии де Ланге.

Девочка С., 7 лет с синдромом Корнелии де Ланге наблюдается в КЗОЗ Областная детская клиническая больница г. Харьков с раннего возраста (фото 1). В ноябре 2016 г. состояние больной ухудшилось, появились жалобы на малопродуктивный кашель, повышение температуры до 38,4 °С, слабость, отказ от еды.

Из анамнеза заболевания известно, что родители считают ребенка больным в течение 11 дней (с 12.10.16 г.), когда появились катаральные явления, повышение температуры тела до 38 °С. Осмотрена педиатром, диагностировано ОРВИ, бронхит; назначено лечение: фромилид – 5 дней, затем цефтриаксон в/м - 3 дня, виферон в суппозиториях – 5 дней, муколитик.

На фоне лечения получена умеренная положительная динамика, однако в виду особенностей основного заболевания у больной было затруднено отхождение мокроты, так как нарушен кашлевой дренаж.

С 23.10.16 г. состояние ухудшилось, отмечено повторное повышение температуры тела до фебрильных цифр, малопродуктивный кашель; ребенок вялый, адинамичный, ухудшился аппетит, отмечалась судорожная

готовность. Учитывая тяжесть и длительность заболевания, неблагоприятный преморбидный фон, 03.11.16 г. для продолжения лечения ребенок госпитализирован в отделение анестезиологии и интенсивной терапии КЗОЗ Областная детская клиническая больница г. Харькова.

Анамнез жизни: родилась от 2 беременности, которая протекала с угрозой прерывания на 20 неделе гестации. Роды 2, срочные, путем операции кесарева сечения в сроке гестации 40 нед. Вес при рождении 2400 г. Закричала не сразу, родилась в асфиксии, по шкале Апгар 6/7 баллов. 1-е сутки находилась на искусственной вентиляции легких. Вскармливалась через зонд в течение 2-х месяцев. С диагнозом гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, острый период, средней степени тяжести, синдром ликвородинамических нарушений, синдром внутриутробной задержки развития плода, на вторые сутки жизни переведена в перинатальный центр, где с учетом клинико-анамнестических данных и фенотипической картины был установлен диагноз: синдром Корнелии де Ланге.

В последующем росла и развивалась с задержкой. Не привита. Аллергологический анамнез не отягощён. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, бронхиты, пневмония.

Мать, 40 лет – здорова; отец, 39 лет - здоров; братья 15 лет и 5 лет - здоровы.

При поступлении: общее состояние ребенка тяжелое за счет проявлений дыхательной недостаточности, неврологических нарушений. Самочувствие нарушено: вялая, адинамичная, на фоне подъемов температуры до 38,5 °С нарастала судорожная готовность. Тахикардия (ЧСС - 120 уд/мин), тахипноэ (ЧДД – 34-36 за 1 мин).

Ребенок в сознании, вялый, сонливый, продуктивному контакту не доступен. При осмотре обращают внимание: микроцефалия, низко расположенные ушные раковины, синфориз (сросшиеся брови), тонкие четкие брови, короткий широкий нос, длинные загнутые ресницы, тонкие губы, длинный выступающий фильтр, микрогения, бочкообразная грудная

клетка, сколиотическая осанка, гипертрихоз конечностей и спины, микромелия, спастический тетрапарез с формированием контрактур крупных суставов. Выявлена грубая задержка статокинетического, психомоторного, речевого и интеллектуального развития.

Девочка пониженного питания. Кожа бледная, сухая. Видимые слизистые розовые, влажные. Высыпаний на коже и слизистых нет. Язык обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Носовое дыхание затруднено. Перкуторно над легкими укорочение легочного звука с обеих сторон. Аускультативно: умеренно ослаблено, проводится во все отделы, выдох удлинен, сухие свистящие, мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон, больше справа. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень + 2,0 см, селезенка не увеличена. Стул 1 раз в сутки, коричневатый, оформлен. Диурез адекватный.

Дополнительные методы обследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин - 130 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,91, ретикулоциты – 0,1%, тромбоциты - 327×10^9 /л, лейкоциты – $8,3 \times 10^9$ /л, миелоциты – 4%, метамиелоциты – 3%, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные - 58%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%, лимфоциты - 23%, моноциты - 6%, СОЭ – 32 мм/час, токсигенная зернистость нейтрофилов +++.

Клинический анализ мочи: без особенностей.

Анализ мокроты клинический: серая, гнойная, слабовязкая. Микроскопия: лейкоциты 2-4 в п/зр, эритроциты - местами, эпителий – цилиндрический местами, альвеолярный эпителий – 0-1 в п.зр., эпителий плоский – большое количество, дрожжевые грибки – немного, МБТ – не обнаружена.

Протеинограмма: общий белок – 57 г/л, альбумины 37 г/л, глобулины 20 г/л: альфа-1 глобулины – 8,1%; альфа-2-глобулины - 10,4%; бета-глобулины 6,0%; гамма-глобулины 15,2%.

Биохимические анализы крови: АЛТ - 34 Ед/л (норма до 31 ЕД/л), АСТ - 30 Ед/л (норма до 37 ЕД/л), билирубин общий - 35 мкмоль/л, свободный - 21 мкмоль/л, связанный - 14 мкмоль/л, щелочная фосфатаза - 140 МЕ/л, тимоловая проба - 5 ед.

Рентгенография ОГК. Заключение: 2-х сторонняя очагово-сливная пневмония.

ЭКГ: ритм синусовый, вольтаж в норме. Нарушение процессов реполяризации миокарда.

ЭЭГ: пароксизмальная активность в виде низкоамплитудных диффузных острых волн на фоне дисфункции нижнестеволовых структур.

Эхо-ЭГ: признаки ликворной гипертензии I степени.

Консультация ЛОР-врача: острой ЛОР-патологии не выявлено, деформация развития носа, ушных раковин.

Ребенок в течение 5 дней находился в отделении анестезиологии и интенсивной терапии в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью вентиляционно-паренхиматозного типа, развившейся в результате двухсторонней пневмонии на фоне тяжелого преморбидного заболевания. 05.11.16 г. состояние усугубилось за счет развития легочно-плевральной деструкции в виде спонтанного правостороннего пневмоторакса, в связи с чем пациенту был наложен дренаж по Бюлау. В течение 2-х суток пневмоторакс разрешен, дренаж удален.

На основании выше изложенного был установлен клинический диагноз:

Внегоспитальная очагово-сливная двусторонняя пневмония, тяжелая, осложненная легочно-плевральной деструкцией (правосторонний пневмоторакс), ДН I-II степени. Синдром Корнелии де Ланге (врожденные пороки развития центральной нервной системы, грубая задержка темпов психомоторного и статокINETического развития, симптоматическая эпилепсия, врожденные дефекты костной системы). Дистрофия.

Получала дезинтоксикационную, антибактериальную, иммуномодулирующую, седативную, противосудорожную терапию, ноотропные средства, метаболические препараты, витамины.

В динамике наблюдения на фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, пневмонический процесс разрешился. Больная была выписана домой под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями: продолжение противосудорожной и метаболической терапии, прогулки на свежем воздухе, избегать заражения инфекциями, наблюдение участкового педиатра, невропатолога, генетика, эндокринолога. При присоединении интеркуррентных заболеваний ранняя госпитализация с целью предотвращения тяжелых осложнений.

Особенностями течения пневмонии у ребенка с СКЛ явилось тяжелое течение воспалительного процесса в легких с развитием легочно-плевральной деструкции, что обусловлено наличием множественных пороков развития - черепно-лицевыми аномалиями строения, изменениями со стороны центральной нервной системой, иммунологической недостаточностью, что в комплексе существенно усугубило тяжесть течения основного заболевания.

Основная задача врача улучшить качество жизни, снизить проявления симптоматики и увеличить продолжительность жизни больных с синдромом Корнелии де Ланге. Профилактика инфекционных осложнений заключается в закаливании, предупреждении переохлаждений. Наличие пороков развития требует проведения их коррекции. С целью оптимизации психо-речевого и статокинетического развития необходимо направление таких детей в специализированные реабилитационные центры.

Таким образом, орфанные заболевания, к которым относится синдром Корнелии де Ланге, являются мультидисциплинарной проблемой, так как в патологический процесс вовлекаются несколько органов и систем. Своевременная диагностика, лечение, предотвращение инфекционных осложнений, коррекционные мероприятия позволяют уменьшить

клинические проявления, улучшить качество жизни и социальную адаптацию больного.

Фото 1. Больная С., 7 лет с синдромом Корнелии де Ланге.

