

DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1928

С.А. Хмилевская¹, Г.Н. Маслякова¹, Н.И. Зрячкин¹, О.А. Макарова¹, М.М. Базалицкий², Т.В. Елизарова¹¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация² Энгельсская детская клиническая больница, Энгельс, Российская Федерация

Ангиодисплазия в сочетании с аплазией тимуса у ребенка первого года жизни: редкий клинический случай

Контактная информация:

Хмилевская Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Института дополнительного профессионального образования Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, e-mail: hmils@mail.ru

Статья поступила: 13.06.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Обоснование. Распространенность врожденных пороков развития сосудов, или ангиодисплазии, колеблется от 1:50 000 до 1:5 000 000. Врожденные ангиодисплазии являются следствием нарушения образования и развития сосудистой системы в эмбриогенезе. Этиология ангиодисплазий остается малоизученной, а диагностика в ряде случаев сопряжена со значительными трудностями. **Описание клинического случая.** Представлено наблюдение редкого случая сочетанного порока развития сосудов и аплазии вилочковой железы у ребенка женского пола первого года жизни. Ангиодисплазия включала синдром врожденной генерализованной флехэктазии (синоним: врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа) в сочетании со множественными сосудистыми мальформациями с преимущественным поражением сосудов головного мозга, легких, сердца, почек и брыжейки. Клинически заболевание характеризовалось генерализованным изменением кожного покрова в виде сетчатого ливедо, сопровождалось тяжелой пневмонией, стойким мочевым синдромом, неврологической симптоматикой (судорожные приступы, двигательные нарушения), а также прогрессирующей сердечной недостаточностью. Диагноз подтвержден в ходе патологоанатомического исследования. **Заключение.** Представленный случай позволяет расширить представления о многообразии клинических проявлений врожденных ангиодисплазий, а также возможных их сочетаниях с другими пороками развития.

Ключевые слова: ангиодисплазия, врожденная генерализованная флехэктазия, аплазия вилочковой железы, клинический случай.

(Для цитирования: Хмилевская С.А., Маслякова Г.Н., Зрячкин Н.И., Макарова О.А., Базалицкий М.М., Елизарова Т.В. Ангиодисплазия в сочетании с аплазией тимуса у ребенка первого года жизни: редкий клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 333–340. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1928)

333

Svetlana A. Hmylevskaya¹, Galina N. Masljakowa¹, Nikolai I. Zryachkin¹, Olga A. Makarowa¹, Mikhail M. Bazalitsky², Tatiana V. Elizarova¹

¹ Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

² Engels Children's Clinical Hospital, Engels, Saratov Region, Russian Federation

Angiodysplasia Combined with Thymic Aplasia in an Infant: A Rare Clinical Case

Background. The prevalence of congenital malformations of the vessels or angiodysplasia ranges from 1:50,000 to 1:5,000,000. Congenital angiodysplasia is a consequence of impaired formation and development of the vascular system in embryogenesis. The aetiology of angiodysplasia remains poorly studied, and the diagnosis involves significant difficulties in some cases. **Clinical Case Description.** The observation of a rare case of a combined malformation of vessels and thymic aplasia in a female infant is presented. Angiodysplasia included the syndrome of congenital generalised phlebectasia (synonym: congenital telangiectatic marbled skin) combined with multiple vascular malformations with predominant vascular lesions of the brain, lungs, heart, kidneys, and mesentery. Clinically, the disease was characterised by a generalised change in the skin in the form of livedo reticularis accompanied by the development of severe pneumonia, persistent urinary syndrome, neurological symptoms (convulsive seizures, motor disorders), and progressive heart failure. The diagnosis was confirmed in the course of a pathological study. **Conclusion.** The presented case allows expanding the notion of the variety of clinical manifestations of congenital angiodysplasia, as well as its possible combinations with other malformations.

Key words: angiodysplasia, congenital generalised phlebectasia, thymic aplasia, clinical case.

(For citation: Hmylevskaya Svetlana A., Masljakowa Galina N., Zryachkin Nikolai I., Makarowa Olga A., Bazalitsky Mikhail M., Elizarova Tatiana V. Angiodysplasia Combined with Thymic Aplasia in an Infant: A Rare Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 333–340. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1928)

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные пороки развития сосудов, или ангиодисплазии (сосудистые мальформации), являются следствием нарушения образования и развития сосудистой системы в эмбриогенезе [1–3]. Распространенность данных пороков колеблется от 1:50 000 до 1:5 000 000 случаев [4, 5]. Этиология ангиодисплазий остается невыясненной и малоизученной [1]. Предполагается, что тератогенные факторы воздействуют на формирование сосудов именно на ранних этапах эмбриогенеза. К ним можно отнести не только вирусные инфекции у беременной, но и воздействие токсических веществ в начальном периоде беременности [5]. Для ряда ангиодисплазий характерно наличие мутаций в генах *RASA 1*, *PTEN*, а также в генах, кодирующих активин-рецепторную киназу-1 (*ACVRL1*), эндоглиин (*ENG*), трансформирующий фактор роста (*TGF*) [6].

Врожденные ангиодисплазии могут доминировать в какой-то одной сосудистой системе (например, венозная мальформация) или затрагивать до трех сосудистых систем одновременно (гемолимфатическая мальформация с вовлечением артериальной, венозной и лимфатической систем) [7]. Образующиеся при этом различные сосудистые аномалии могут вызывать нарушения местной и/или общей гемодинамики [6].

С целью ознакомления с редкой сосудистой патологией представляем клинический случай ангиодисплазии у ребенка первого года жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка К., возраст 2 мес 26 сут, доставлена в приемное отделение детской клинической больницы на вторые сутки заболевания бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на заложенность носа, кашель, одышку, повышение температуры тела до 38,5°C, снижение аппетита.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности диамниотической монохориальной двойней, протекавшей на фоне трихомонадного кольпита на 22-й нед, угрозы прерывания на 33–34-й нед гестации и глюкозурии беременной. Матери 22 года. Первая беременность у женщины закончилась выкидышем в 9 нед гестации (причина неизвестна). Роды первые, преждевременные, самопроизвольные, при сроке гестации 36 нед. Девочка родилась первой из двойни, в состоянии интранатальной асфиксии легкой степени, с оценкой по шкале Апгар 7 баллов на 1-й и 5-й мин. Масса при рождении 2000 г, длина тела 45 см, окружность головы 33 см, окружность груди 31 см. После рождения ребенок в течение 1 мес находился на лечении в перинатальном центре в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных. Тяжесть состояния определялась преимущественно неврологической симптоматикой. По данным *нейросонографии* — перивентрикулярная ишемия, внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени справа; *доплероэхокардиографии* — открытое овальное окно (0,5 см, лево-правый шунт гемодинамически незначимый). Была диагностирована врожденная пневмония.

Проводилась интенсивная терапия (подробная информация, в том числе о характере и сроках респираторной поддержки, в медицинской документации ребенка отсутствует). В дальнейшем девочка получала лечение в условиях отделения патологии новорожденных детской клинической больницы и в возрасте 1,5 мес была выписана домой под наблюдение педиатра с диагнозом «Гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, постгеморрагическая вентрикуломегалия. Анемия недоношенных».

Рис. 1. Больная К. в возрасте 2 мес (справа) с сестрой (слева)
Fig. 1. Patient K. at the age of 2 months (right) with her sister (left)



С рождения обращала на себя внимание выраженная мраморность всего кожного покрова кожи, усиливающаяся при беспокойстве, которая в динамике не уменьшалась. На амбулаторном этапе девочка состояла на учете у невролога с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия», получила курс реабилитационного лечения. Других отклонений в состоянии здоровья ребенка (в том числе дизурии, уменьшения числа мочеиспусканий, отеков) ни врач, ни родители не отмечали. Прибавка массы тела с рождения и до госпитализации в детскую клиническую больницу в возрасте 2 мес 26 сут составила 1600 г. Второй ребенок из двойни относительно здоров (рис. 1).

Физикальная диагностика

При поступлении в инфекционное отделение состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое, обусловленное проявлениями острой респираторной инфекции (лихорадка, заложенность носа, гиперемия ротоглотки), осложненной бронхообструктивным синдромом. В приемном отделении отмечены бледность и выраженный сосудистый рисунок кожи. *При физикальном обследовании* размеры печени и селезенки не увеличены, границы сердца в пределах возрастной нормы. Частота сердечных сокращений 142/мин. В легких перкуторный звук с коробочным оттенком, при аускультации умеренное количество сухих свистящих хрипов. При беспокойстве одышка экспираторного характера до 48–55 дыхательных движений в минуту с незначительным втяжением уступчивых мест грудной клетки, периферическая кислородная сатурация (SpO_2) 94–95%. Стул кашицеобразный 2 раза за предшествующие сутки без патологических примесей. Дизурии нет.

Предварительный диагноз

Учитывая данные анамнеза и физикального обследования, был установлен следующий диагноз.

Основное заболевание: «Острый ринофарингит. Обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 1-й степени».

Фоновое состояние: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующие заболевания: «Энцефалопатия перинатальная; синдром двигательных нарушений. Анемия недоношенных».

Динамика и исходы

При поступлении в инфекционное отделение в *общем анализе крови* незначительный лейкоцитоз ($16,1 \times 10^9$ /л; норма 5–15) при общем количестве нейтрофильных гранулоцитов $8,5 \times 10^9$ /л (норма от 1,0 до 8,5), палочкоядерных гранулоцитов 2% (норма 1–5), сегментоядерных — 51% (норма 32–35); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 12 мм/ч (норма до 10). Выявлены признаки анемии легкой степени: эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$ /л (норма

> 3,8), гемоглобин — 107 г/л (норма > 110). Уровень С-реактивного белка повышен до 56 мг/л (норма 0–5). В день поступления выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Признаков очаговой и инфильтративной патологии легких не выявлено. В первые сутки проведен иммунохроматографический экспресс-тест на вирусы гриппа А и В — результат отрицательный, антитела к респираторно-синцитиальному вирусу не обнаружены.

При исследовании мочи (на 2-е сут) выявлена протеинурия 7,125 г/л (норма до 0,033), эритроцитурия 50–60 в поле зрения (норма 1–3), скопления до 100 в виде свежих и выщелоченных эритроцитов. Видимые отеки, нарушения диуреза и изменения уровней мочевины и креатинина крови отсутствовали. При ультразвуковом исследовании почек на вторые сутки видимой патологии не выявлено. Рассматривали возможность инфантильного нефротического синдрома.

Ребенок с первых суток пребывания в инфекционном отделении получал антибактериальную (цефотаксим по 100 мг/кг парентерально), противовирусную (интерферон $\alpha 2b$ ректально), бронхолитическую (ипратропия бромид + фенотерол ингаляционно; теofilлин внутривенно), гормональную (преднизолон внутривенно по 2 мг/кг в сутки), а также симптоматическую терапию. Была назначена оксигенотерапия через маску под контролем уровня сатурации. Осуществлялся динамический контроль показателей кислотно-основного состояния с соответствующей их коррекцией.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, отмечалось нарастание признаков дыхательной недостаточности, расстройств микроциркуляции, изменений показателей периферической крови (лейкоцитоз до $21,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилез до $9,5 \times 10^9$ /л, СОЭ до 36 мм/ч). Через 48 ч после госпитализации в инфекционное отделение больная была переведена в ОРИТ. При повторном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (на 3-и сут) отмечены усиление и деформация легочного рисунка в базальных и прикорневых отделах с обеих сторон. Очаговые и инфильтративные изменения в легких отсутствовали. Тень средостения не расширена. Кардиоторакальный индекс 0,55 (норма 0,55–0,58).

Состояние ребенка было расценено как очень тяжелое за счет неврологической симптоматики и дыхательной недостаточности. Сохранялись бледность и мраморность кожного покрова по типу сетчатого ливеда, гипертермия до 38,4°C, тахикардия до 200 уд./мин (норма 120–140). На фоне сохраненного сознания наблюдались выраженная вялость, серийные повторяющиеся фокальные тонические приступы в верхних конечностях, оральные автоматизмы, которые расценивались как проявления судорожного синдрома. Учитывая выраженность дыхательных расстройств, ребенку была начата искусственная вентиляция легких (режим SIMV). Был произведен переход на комбинацию цефтриаксона (в дозе 75 мг/кг в сутки внутривенно) и амикацина (по 15 мг/кг в сутки); назначен антимиотик (флуконазол по 3,5 мг/кг в сутки энтерально); продолжена противовирусная и гормональная терапия (дексаметазон с третьих суток внутривенно струйно в течение 5 сут в дозе 2–3 мг/кг в сутки по преднизолону); осуществлялась коррекция метаболического ацидоза; проводилось симптоматическое лечение. На фоне метаболических нарушений у больной зафиксировано необильное желудочное кровотечение, быстро купировавшееся на фоне антигеморрагической терапии.

При проведении короткого курса гормональной терапии, начатого в инфекционном отделении с противо-

воспалительной целью при бронхообструктивном синдроме, при отсутствии улучшения состояния на ингаляции Беродуалом результаты анализов мочи улучшились (снизилась протеинурия до 0,932 г/л, эритроцитурия — до 6–7 свежих эритроцитов в поле зрения). При этом гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия отсутствовали. Совокупность данных изменений расценивали как проявление инфекционно-токсического поражения почек на фоне тяжелой респираторной инфекции и ассоциированных с ней метаболических нарушений, а однократно зафиксированное повышение уровня мочевины до 15,8 ммоль/л (на третьи сутки госпитализации) — как следствие транзиторного нарушения функции почек.

Помимо этого, у ребенка были зафиксированы изменения со стороны сердца. По данным эхокардиографии (на 4-е сут госпитализации) выявлены изменение диастолической функции по релаксационному типу и небольшое снижение глобальной сократимости левого желудочка (фракция выброса 62% при норме ≥ 65), а также функционирующее овальное окно 0,5 см с лево-правым шунтом. При повторных исследованиях в динамике диастолическая и сократительная функции левого желудочка нормализовались, фракция выброса — 70%. Однократно выявлялась диастолическая сепарация листов перикарда за задней стенкой левого желудочка 0,3 см (норма $\leq 0,3$). При проведении последующей эхокардиографии (через 3 и 7 сут) — перикард без особенностей. Уровень сердечной фракции креатинфосфокиназы не изменялся — 24 Ед/л (норма < 25) на шестые сутки госпитализации.

В течение 10 сут состояние девочки оставалось очень тяжелым. У ребенка по данным рентгенографии была диагностирована внутрибольничная двусторонняя пневмония. В посевах содержимого трахеобронхиального дерева (на 10-е сут) выделены синегнойная палочка и эпидермальный стафилококк в количестве 10^5 и 10^4 соответственно. Уровень гамма-глобулинов в сыворотке крови при проведении протеинограммы на восьмые сутки составил 5,5 г/л (9,4%) (норма 5–9 г/л; 5–11,5%) при нормальном содержании общего белка и альбуминов.

Сохранялся мочевого синдром, выраженность которого вновь выросла после попытки отмены гормональной терапии преимущественно за счет протеинурии (на 10-е сут уровень белка в общем анализе мочи 3,8 г/л, эритроциты — 7–8 измененных в поле зрения). При ультразвуковом исследовании почек обнаружены диффузные изменения паренхимы. Вновь назначена гормональная терапия (преднизолон внутривенно: стартовая доза 5 мг/кг в сутки).

Отмечалась неврологическая симптоматика в виде синдрома двигательных нарушений (снижение двигательной активности, мышечная гипотония). В ходе обследования выявлены признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома (при осмотре глазного дна — признаки внутричерепной гипертензии; на нейросонограмме — дилатация передних рогов боковых желудочков). Данные изменения, возможно, являлись следствием неорганического поражения, связанного со снижением сосудистого тонуса, в частности венозного, что могло приводить к затруднению оттока избыточной жидкости и переполнению желудочков мозга.

Ведение ребенка в ОРИТ на данном этапе осуществлялось со следующим диагнозом.

Основное заболевание: «Внутрибольничная двусторонняя очагово-сливная пневмония в верхних долях обоих легких, в нижней доле левого легкого, тяжелое течение».

Сочетанное заболевание: «Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Неполный нефротический синдром».

Осложнение: «Инфекционно-токсическая кардиопатия».

Фоновое состояние: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующие заболевания: «Энцефалопатия перинатальная: синдром двигательных нарушений. Анемия недоношенных».

На десятые сутки госпитализации на фоне проводимой в ОРИТ терапии выраженность явлений дыхательной недостаточности уменьшилась, девочка стала активнее, судороги не повторялись, и ребенок после 7 сут искусственной вентиляции легких был переведен на респираторную поддержку в режиме СИПАП (от англ. constant positive airway pressure, CPAP; режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением). Катаральные проявления со стороны рото- и носоглотки были купированы. Однако у больной сохранялись субфебрильная температура с периодическими подъемами до фебрильных значений (максимум до 38,4°C) и мочевого синдром в виде протеинурии и эритроцитурии на фоне нормальных показателей альбумина и холестерина в крови; усилились признаки анемии: гемоглобин снизился до 77,5 г/л, эритроциты — до $2,98 \times 10^{12}/л$ при содержании гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH) 28,2 пг при норме > 26 . При ультразвуковом исследовании почек сохранялись диффузные изменения паренхимы. Уровень гамма-глобулинов в крови соответствовал нижней границе нормы для детей данного возраста — 5,2 г/л (9,2%).

Учитывая сохраняющиеся признаки пневмонии (клинические, рентгенологические), была продолжена антибактериальная терапия (цефтриаксон до 10 сут и амикацин до 5 сут) с дальнейшей последовательной сменой антимикробных препаратов, в том числе их комбинаций, на фоне отсутствия положительной динамики и последующего ухудшении состояния на двадцатые сутки в виде нарастания токсикоза, дыхательных нарушений рентгенологических признаков инфильтративных изменений в легких (ванкомицин 12 сут и меропенем 8 сут, метронидазол 14 сут и цефепим 14 сут, максацид 10 сут). При смене антибиотиков учитывалась чувствительность выделенной из содержимого трахеи микрофлоры. Комплексная терапия включала также респираторную поддержку (увлажненный кислород в режиме CPAP), противовирусную (препараты α -интерферона ректально 3 курса по 5 сут с интервалом 5 сут), иммунозаместительную (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения по 12,5 мл № 4 ежедневно на 20–23-и сут), гормональную (преднизолон в стартовой дозе 5 мг/кг с последующим снижением и переходом на пероральный прием), эритропоэзстимулирующую (Эральфон, затем Эпокрин по 200 мг/кг в сутки подкожно через сутки), а также симптоматическую терапию с учетом тяжести и клинических проявлений заболевания. Проведение иммунозаместительной терапии было обусловлено тяжестью и длительностью заболевания, ухудшением состояния, а также снижением уровня гамма-глобулинов до 3,1 г/л (5,4%) при нормальном уровне общего белка и альбуминов.

В динамике наблюдения обращали на себя внимание устойчивые изменения периферической крови в виде выраженного лейкоцитоза преимущественно нейтрофильного характера (с колебаниями от 22,4 до $45,7 \times 10^9/л$) с периодическим появлением юных форм вплоть до промиелоцитов, моноцитоза (от 11 до 24%; норма $4,5–8,2 \times 10^9/л$) с периодической аэозинофилией, анемией (эритроциты от 3,6 до $2,9 \times 10^{12}/л$; гемоглобин от 83 до 97 г/л; MCH от 25,8 до 28,2 пг), изменениями

СОЭ (от единичных нормальных значений до 45 мм/ч). Рассматривали вопрос о течении септического процесса. Последний был исключен на основании сведений о сохранении изменений крови при положительной динамике пневмонии, отсутствии симптомов других бактериальных очагов, неоднократно установленных нормальных значений С-реактивного белка и прокальцитонина, а также отрицательных результатов исследования гемокультур. Ребенок был обследован на маркеры цитомегаловирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции: ДНК цитомегаловируса в крови не обнаружена.

На фоне комплексной терапии наблюдалась постепенная положительная динамика состояния ребенка. На 31-е сут госпитализации девочка переведена на спонтанное дыхание с подачей увлажненного кислорода через маску. Несмотря на улучшение общего состояния, сохранялись генерализованная мраморность кожного покрова и изменения со стороны мочевыделительной системы в виде протеинурии (от 0,825 до 8 г/л) и гематурии (от 6–10 до 100 в п.зр.). При этом отсутствовали отеки, сохранялась умеренная гипопропротеинемия без гипоальбуминемии и гиперхолестеринемии. Сонографически продолжали регистрироваться диффузные изменения паренхимы почек.

С 37-х сут госпитализации у девочки фиксировали стабильно нормальную температуру тела. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки (на 43-и сут) пневмония разрешилась, ребенок начал прибавлять в массе тела, и антибактериальная терапия была отменена.

На пятые сутки после отмены антибиотиков (48-е сут госпитализации) состояние пациентки вновь ухудшилось: температура тела повысилась до 39,3°C, появилась сухой навязчивый кашель, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, ослабление дыхания и обилие рассеянных сухих хрипов при аускультации. В общем анализе крови отмечались воспалительные изменения (лейкоцитоз $25,2 \times 10^9/л$, нейтрофилез $14,6 \times 10^9/л$). По данным рентгенографии была диагностирована правосторонняя очаговая пневмония. На этом фоне протеинурия увеличилась до 10,8 г/л, появилась выраженная эритроцитурия (свежие и выщелоченные эритроциты сплошь). При этом изменения белкового спектра крови отсутствовали, уровень холестерина повысился незначительно (до 7,39 ммоль/л).

Ребенку снова была назначена антибактериальная терапия двумя препаратами широкого спектра действия из группы резерва (меропенем, ванкомицин), начата оксигенотерапия, увеличена доза преднизолона до 5 мг/кг в сутки внутривенно (рис. 2). На 54-е сут госпитализации на фоне субфебрильной температуры развился фокальный судорожный припадок в виде закатывания глазных яблок вверх, тонического напряжения верхних конечностей, который был купирован внутривенным введением диазепама.

Коллегиальный (с участием педиатра, пульмонолога, нефролога, кардиолога, невролога, инфекциониста) анализ динамики течения заболевания на данном этапе позволил связать сочетанную неврологическую, респираторную, почечную симптоматику и стойкие кожные изменения в виде генерализованного сетчатого ливедо с наличием у ребенка врожденной системной патологии сосудов (генерализованной флехэктазии?), обуславливающей нарушения местной и, в конечном итоге, системной гемодинамики. Прижизненная диагностика, позволяющая уточнить характер сосудистой патологии в сложившейся ситуации, была затруднена.

Рис. 2. Больная К. в возрасте 4 мес 18 сут
Fig. 2. Patient K. at the age of 4 months 18 days



Примечание. Изменения кожи по типу сетчатого ливеда: А — изображение ребенка в полный рост; Б — левая нижняя конечность.
Note. Livedo reticularis skin changes (A — full-length picture of the child, Б — the left lower limb).

В последующие дни имело место нарастание степени тяжести состояния за счет симптомов сердечно-легочной недостаточности. Ребенок вновь был переведен на искусственную вентиляцию легких в режиме SIMV. Проводилась коррекция метаболических нарушений, использовались кардиотоники. Несмотря на осуществляемые лечебные мероприятия, состояние девочки продолжало прогрессивно ухудшаться. На 59-е сут с момента госпитализации произошла остановка сердечной деятельности, наступила смерть ребенка (в возрасте 4 мес 23 сут).

Учитывая данные анамнеза, совокупность клинических симптомов и лабораторно-инструментальных данных, а также их динамику и торпидность к используемым методам терапии, был установлен окончательный диагноз.

Основное заболевание: «Врожденная аномалия системы периферических сосудов. Врожденная генерализованная флебэктазия».

Осложнения: «Внутрибольничная пневмония, тяжелая форма. Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Инфекционно-токсическая кардиопатия. Острая сердечно-легочная недостаточность III степени».

Фоновое состояние: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующие заболевания: «Энцефалопатия перинатальная: синдром двигательных нарушений. Анемия недоношенных».

Патологоанатомическое исследование

В ходе патологоанатомического исследования диагноз врожденной аномалии системы периферических сосудов был подтвержден. Были выявлены признаки генерализованной ангиодисплазии с преимущественным поражением сосудов головного мозга, легких, сердца, почек, брыжейки и кожи. Макроскопически отмечены расширение, извитость и истончение стенки сосудов мягкой мозговой оболочки, брыжейки, под висцеральной плеврой, под эндокардом.

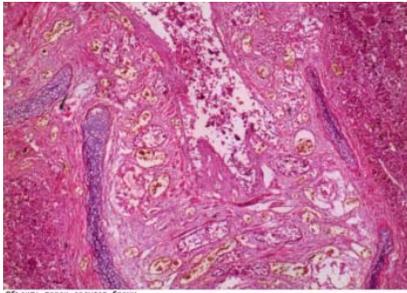
При гистологическом исследовании в легких на фоне сливной фибринозно-гнойной пневмонии, ателектазов, очаговых интраальвеолярных кровоизлияний и формирующихся инфарктов обращали на себя внимание резко расширенные сосуды (как артерии, так и вены). Стенки их были неравномерно истончены. В просвете сосудов располагались фибриновые и эритроцитарные тромбы (рис. 3). В утолщенных стенках бронхов был выражен ангиоматоз. Полнокровные сосуды капиллярного типа разного диаметра располагались близко друг к другу (рис. 4). В печени отмечалось выраженное венозное полнокровие. Сосуды в области портальных трактов имели стенку различной толщины, просвет их был резко расширен (рис. 5). В головном мозге был обнаружен выраженный перичеллюлярный и периваскулярный отек. Очаговые скопления расширенных и полнокровных сосудов встречались только в некоторых полях зрения

Рис. 3. Гистологическое исследование ткани легких
Fig. 3. Histological examination of the lung tissue



Примечание. Обнаружены расширенные с различной толщиной стенки сосуды легкого (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 227$.
Note. The enlarged lung vessels with different thickness of the wall have been found. Staining: haematoxylin and eosin (magn. $\times 227$).

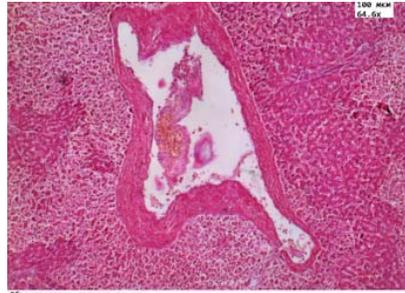
Рис. 4. Ангиоматоз стенки бронха
Fig. 4. Angiomatosis of the bronchial wall



Объект: порок сосудов бронх
Файл: 449I.bsp
Номер: XT0859
Комментарий:
Яркость: 79,8 Контрастность: 3 Резкость: 0 Объектив: 5x Масштаб: x1
Насыщенность: 0 Фон: 0 Инверсия: 1,00 Оттенок: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 64$.
Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 64$.

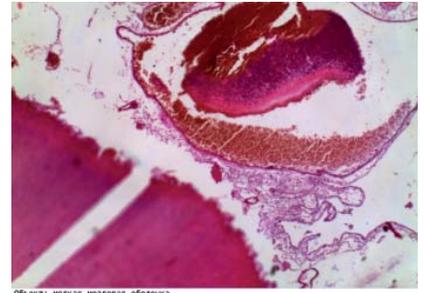
Рис. 5. Артерия с неравномерным утолщением стенки в печени
Fig. 5. The artery with uneven wall thickening in the liver



Объект: порок сосудов печени
Файл: 439I.bsp
Номер: XT0859
Комментарий:
Яркость: 79,8 Контрастность: 3 Резкость: 0 Объектив: 5x Масштаб: x1
Насыщенность: 0 Фон: 0 Инверсия: 1,00 Оттенок: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 64$.
Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 64$.

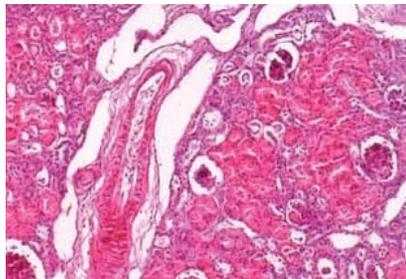
Рис. 6. Резко расширенные тонкостенные сосуды мягкой мозговой оболочки
Fig. 6. Sharply enlarged thin-walled vessels of the pia mater



Объект: гипоксия мозговая оболочка
Файл: 549I.bsp
Номер: XT0859
Комментарий:
Яркость: 79,8 Контрастность: 3 Резкость: 0 Объектив: 5x Масштаб: x1
Насыщенность: 0 Фон: 0 Инверсия: 1,00 Оттенок: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 64$.
Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 64$.

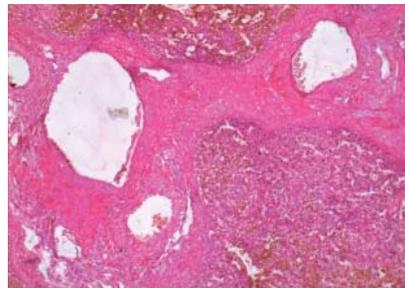
Рис. 7. Артерия и варикозно расширенные вены на границе коркового и мозгового вещества в почке
Fig. 7. The artery and varicose veins at the border of the cortical and medullary substance in the kidney



Объект: почка
Файл: 579I.bsp
Номер: XT0859
Комментарий:
Яркость: 79,9 Контрастность: -1 Резкость: 0 Объектив: 20x Масштаб: x2
Насыщенность: +2 Фон: 0 Инверсия: 1,00 Оттенок: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 227$.
Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 227$.

Рис. 8. Расширенные сосуды среди разрастаний соединительной ткани в селезенке
Fig. 8. Enlarged vessels in connective tissue overgrowths in the spleen



Объект: селезенка
Файл: 509I.bsp
Номер: XT0859
Комментарий:
Яркость: 79,9 Контрастность: -1 Резкость: 0 Объектив: 20x Масштаб: x1
Насыщенность: +2 Фон: 0 Инверсия: 1,00 Оттенок: 0

Примечание. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 227$.
Note. Staining: haematoxylin and eosin. Magn. $\times 227$.

вещества головного мозга. Наряду с этим наблюдались выраженный ангиоматоз и расширение просвета сосудов мягкой мозговой оболочки. В просвете сосудов располагались фибриновые и эритроцитарные тромбы (рис. 6). Структура почек была сохранена. Клубочки имели обычный вид. На границе коркового и мозгового вещества располагались несколько артерий большого диаметра с утолщенной стенкой и варикозно расширенными венами (рис. 7). В селезенке структура органа была нарушена, лимфоидные фолликулы мелкие, без центров размножения. Увеличенные в диаметре с резко утолщенной стенкой артерии располагались в прослойках соединительной ткани. В отдельных полях зрения сосуды формировали клубки, состоящие из 3–4 сосудов (рис. 8). Признаки генерализованной сосудистой аномалии сопровождались дистрофическими и некротическими изменениями кардиомиоцитов, гепатоцитов, эпителиоцитов канальцев почек, дистрофическими и некротическими изменениями слизистой оболочки кишечника.

На вскрытии ребенка была установлена аплазия тимуса. Непосредственной причиной смерти явилось развитие легочно-сердечной недостаточности III степени.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: «Множественные врожденные пороки развития: 1. Врожденная генерализованная флебэктазия. Ангиоматоз сосудов мягкой мозговой оболочки, вещества головного мозга, легких, стенок бронхов, почек, печени, селезенки. 2. Аплазия тимуса.

Осложнения основного заболевания: «Двусторонняя тотальная серозно-гнойная пневмония. Реанимационные мероприятия, искусственная вентиляция легких (по данным истории болезни). Периваскулярный отек и набухание головного мозга, дистрофические изменения нейроцитов коры и подкорковых ядер. Белковая дистрофия кардиомиоцитов, гепатоцитов, эпителиоцитов канальцев почек. Дистрофические и некротические изменения слизистой оболочки кишечника».

Фоновое заболевание: «Недоношенность 36 нед».

Сопутствующее заболевание: «Анемия недоношенных (по данным истории болезни)».

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная генерализованная флебэктазия, или врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа (ВТМК),

является пороком развития сосудов. Данный синдром впервые был описан в 1922 г. Van Lohuizen [8]. ВТМК является редким заболеванием: опубликовано описание немногим более 300 случаев [9, 10]. Предполагается возможность аутосомно-доминантного наследования с низкой пенетрантностью [9].

Имеются сообщения, что у лиц женского пола ВМТК развивается несколько чаще и у них имеется тенденция к генерализованным формам заболевания, однако число описанных случаев невелико, и различия не являются статистически значимыми [10]. При данном синдроме отмечается мезодермальный дефект в виде эктазии капилляров и вен, чем может объясняться сочетанием врожденной телеангиэктатической мраморной кожи с другими мезодермальными врожденными заболеваниями [11].

Основным клиническим проявлением ВТМК является наличие у ребенка с рождения сетчатого рисунка от красного до синего цвета, напоминающего транзитное изменение у новорожденных — «мраморную кожу», но отличающегося большей выраженностью и постоянством. Иногда симптоматика развивается позже — от 3 мес до 2 лет. Изменения могут затрагивать только кожу конечности, части туловища (локализованный синдром ВТМК) или распространяться на большую поверхность (генерализованная ВТМК) [12–14]. При физической нагрузке, крике, плаче цвет усиливается, не исчезает при трении и согревании [15–18]. В биоптате кожи во всех слоях дермы и в подкожной клетчатке обнаруживаются дилатированные капилляры и вены. Гистологические изменения могут быть неясными и не иметь диагностической ценности [11].

Для постановки диагноза в настоящее время предлагается использовать большие и малые клинические критерии. Большие критерии: врожденная мраморная эритема, не исчезающая при нагревании, отсутствие венозных эктазий. Малые критерии: постепенное уменьшение эритемы в течение 2 лет; наличие на непораженном участке пламенеющего невуса или монгольского пятна, телеангиэктазии; изъязвления и атрофия в пределах очагов мраморной эритемы [14].

Как правило, серьезных осложнений при синдроме ВТМК не отмечено. У большинства пациентов сосудистый рисунок с возрастом постепенно бледнеет. Наиболее заметное изменение происходит в течение первого года жизни. Могут развиваться участки атрофии, изъязвления и рубцовые изменения [19–21]. При локализованной форме может быть уменьшен диаметр конечности. При генерализованных формах ВТМК в 50–80% случаев наблюдаются сочетанные неврологические, сосудистые, офтальмологические и скелетные аномалии, которые могут оказывать влияние на прогноз [22–24].

Представленный клинический случай вызывает несомненный интерес в связи с редкостью не только синдрома ВТМК, но и описываемой сочетанной патологии. У ребенка с клинической симптоматикой генерализованной формы ВМТК отмечалось нетипично тяжелое для данного заболевания течение, что существенно осложнило постановку диагноза и было связано с наличием множественных пороков развития.

Трудность диагностики синдрома генерализованной ВМТК в данном возрасте обусловлена наличием ряда состояний и заболеваний, сопровождающихся изменениями кожи в виде ее мраморности. К ним относятся физиологическое *livedo reticularis* новорожденных; мраморный рисунок кожи, возникающий при различных патологических состояниях, сопровождаемых изменением тонуса кровеносных сосудов, при лихорадочных заболеваниях, некоторых пороках сердца, при различных системных заболеваниях и т. д. [11].

У наблюдаемого нами ребенка помимо кожных проявлений на фоне тяжелой формы респираторной инфекции в течение всего времени пребывания в стационаре сохранялись торпидные к терапии мочевого синдром, неврологическая симптоматика и изменения со стороны сердца, трактуемые как «инфекционно-токсическая кардиопатия», с развитием и нарастанием признаков сердечной недостаточности.

Изложенное выше позволило предположить, что нефротический синдром наряду с неврологической, респираторной, кардиальной симптоматикой и изменениями кожи в виде стойкой мраморности были проявлением системного поражения сосудов, что и предопределяло торпидность течения и резистентность к терапии. В данном случае протеинурия и гематурия были обусловлены поражением в числе остальных сосудов и сосудистой системы почек с преходящим пропотеванием белка и эритроцитов в канальцы почек.

Это предположение было подтверждено в ходе патологоанатомического исследования. У ребенка выявлены сочетанные сосудистые мальформации с преимущественным поражением сосудов головного мозга, легких, сердца, почек и брыжейки. Порок развития характеризовался вовлечением в процесс не только венозного и капиллярного русла, но и артерий, и сопровождался нарушением местной и системной гемодинамики и нарастающими дистрофическими и некротическими изменениями тканей соответствующих органов с нарушением их функций. Отмечен выраженный ангиоматоз сосудов мягкой мозговой оболочки, стенки бронхов и селезенки. Кроме того, в описываемом случае обращали на себя внимание тяжесть инфекционного процесса со стороны дыхательной системы, его рецидивирующее течение и устойчивость к проводимой терапии, включавшей последовательную смену комбинаций антибактериальных препаратов широкого спектра действия, неоднократную парентеральную инфузию иммуноглобулинов. На наш взгляд, с одной стороны, наличие сосудистого порока, сопровождаемого определенным нарушением гемодинамики тканей бронхолегочной системы, предрасполагало к развитию инфекционных осложнений, с другой — упорное течение было обусловлено иммунодефицитом вследствие аплазии тимуса. При жизни больной данный диагноз не рассматривался, так как инфекционные поражения касались только дыхательной системы при отсутствии других очагов, отсутствовал анамнез рецидивирующих инфекций, кандидозного поражения, лимфопении, что, учитывая также возраст пациентки (первые месяцы жизни), и затруднило диагностику первичного иммунодефицита.

В доступной литературе подобное сочетание пороков развития сосудов и аплазии тимуса нами не найдено. Из системных аномалий у детей с ВМТК описываются гемангиома [20], врожденный пигментированный невус, пятно «кофе с молоком», аплазия кожи, кардиальные мальформации, гипоспадия и поликистоз почек [25–27], гипотиреоз, эластоз [22], пигментные сосудистые фактоматозы [26], синдактилия, стенозирующий тендинит, дисплазия тазобедренного сустава, косолапость, расщелина неба, микрогнатия, сколиоз, гипоплазия подвздошных и бедренных вен, атрезия ануса [20, 23, 28], лимфогистицитоз [29], стеноз подвздошной артерии [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай позволяет расширить наши представления о многообразии клинических проявлений врожденных ангиодисплазий, а также возможных их сочетаний с другими пороками развития, что в конечном итоге будет способствовать улучшению качества диаг-

ностики этой патологии и совершенствованию тактики ведения подобных пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 05.06.2018 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дан В.Н., Сапелкин С.В. *Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов)*. / Под ред. Дана В.Н. — М.: Издательство «Вердана»; 2008. — 199 с. [Dan VN, Sapelkin SV. *Angiodisplazii (vrozhdenneye poroki razvitiya sosudov)*. Ed by Dan V.N. Moscow: Verdana; 2008. 199 p. (In Russ).]
2. Покровский А.В., Москаленко Ю.Д., Голосовская М.А. К патогенезу и классификации врожденных пороков кровеносных сосудов // *Вестник хирургии*. — 1971. — № 2 — С. 59–64. [Pokrovskii AV, Moskalenko YuD, Golosovskaya MA. K patogenezu i klassifikatsii vrozhdennykh porokov krovenosnykh sosudov. *Vestnik khirurgii*. 1971;(2):59–64. (In Russ).]
3. Malan E, editor. *Vascular malformations (angiodyplasias)*. Milan, Italy: Carlo Erba Foundation; 1974. 213 p.
4. Попель Г.А. Диагностика и хирургическое лечение ангиодисплазий наружной локализации // *Новости хирургии*. — 2014. — Т. 22. — № 5 — С. 601–610. [Popel' GA. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie angiodyplasii naruzhnoi lokalizatsii. *Novosti khirurgii*. 2014;22(5):601–610. (In Russ).]
5. *Детская хирургия: национальное руководство*. / Под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 1168 с. [Detskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo. Ed by Isakov Yu.F., Dronov A.F. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1168 p. (In Russ).]
6. Бокерия Л.А. *Современные концепции лечения артериовенозных ангиодисплазий (мальформаций)*. Согласительный документ. *Ангиология и сосудистая хирургия*. — М.: АНГИОЛОГИЯ ИНФО; 2015. [Bokeriya LA. *Sovremennyye kontseptsii lecheniya arteriovenoznykh angiodyplasii (mal'formatsii)*. *Soglasitel'nyi dokument. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. Moscow: ANGIOLOGIYA INFO; 2015. (In Russ).]
7. *Клиническая флебология*. / Под ред. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. — М.: ДПК Пресс; 2016. — 256 с. [Klinicheskaya flebologiya. Ed by Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M. Moscow: DPK Press; 2016. 256 p. (In Russ).]
8. van Lohuizen CH. [Über eine seltene angeborene Hautanomalie (Cutis marmorata telangiectatica congenita). (In German).] *Acta Derm Venereol*. 1922;(3):202–211.
9. Kurczynski TW. Hereditary cutis marmorata telangiectatica congenita. *Pediatrics*. 1982;70(1):52–53.
10. medscape.com [Internet]. Schwartz RA, Zalewska A, Onder M, et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita [cited 2018 Jun 30]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1086221>.
11. Хегер П.Г. *Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков*. / Пер. с нем. под ред. Кубановой А.А., Львова А.Н. — М.: Бином, Лаборатория знаний; 2013. — 648 с. [Hoger PH. [Kinderdermatologie.] *Detskaya dermatologiya. Differentsial'naya diagnostika i lechenie u detei i podrostkov*. Translated from German. Ed by Kubanova A.A., L'vov A.N. Moscow: Binom, Laboratoriya znaniy; 2013. 648 p. (In Russ).]
12. Акимов В.Г., Каламкарян А.А., Розенбул Л. Врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 1981. — Т. 57. — № 2 — С. 12–16. [Akimov VG, Kalamkaryan AA, Rozenbul L. Vrozhden'naya teleangiektaticheskaya mramornaya koza. *Vestn Dermatol Venerol*. 1981;57(2):12–16. (In Russ).]
13. Ritzmann ST, Levin E, Ivers IB, Koch IL. Cryoproteinemia. Primary cryofibrinogenemia — its association with cryopathy and telangiectasis. *Texas Rep Bio Med*. 1963;21(4):567–569.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С. А. Хмилевская <https://orcid.org/0000-0002-8925-7093>

Г. Н. Маслякова <https://orcid.org/0000-0001-8834-1536>

Н. И. Зрячкин <https://orcid.org/0000-0003-1953-0389>

О. А. Макарова <https://orcid.org/0000-0003-3745-7787>

Т. В. Елизарова <https://orcid.org/0000-0002-5014-8914>

14. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):319–323. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03074.x.
15. del Boz Gonzalez J, Serrano Martin MM, Vera Casano A. [Cutis marmorata telangiectatica congenita. Review of 33 cases. (In Spanish).] *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(6):557–564. doi: 10.1016/s1695-4033(08)75239-1.
16. Chatterjee R, Dey S. Cutis marmorata telangiectatica congenital with skin ulcerations in a new born. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):375–377. doi: 10.4103/0019-5154.57618.
17. South DA, Jacobs AH. Cutis marmorata telangiectatica congenita (congenital generalized phlebectasia). *J Pediatr*. 1978;93(6):944–999. doi: 10.1016/S0022-3476(78)81216-5.
18. Soo MT, Lo KK, Leung Lettie CK. Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Hong Kong Med J*. 2007;13(6):491–492.
19. Chatterjee R, Dey S. Cutis marmorata telangiectatica congenital with skin ulcerations in a new born. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):375–377. doi: 10.4103/0019-5154.57618.
20. Garzon MC, Schweiger E. Cutis marmorata telangiectatica congenital. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23(2):99–106. doi: 10.1016/j.sder.2004.01.003.
21. Levy R, Lam JM. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a mimicker of a common disorder. *CMAJ*. 2011;183(4):E249–251. doi: 10.1503/cmaj.091749.
22. Hinek A, Jain S, Taylor G, et al. High copper levels and increased elastolysis in a patient with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(19):2520–2527. doi: 10.1002/ajmg.a.32474.
23. Vogel AM, Paltiel HJ, Kozakewich HP, et al. Iliac artery stenosis in a child with cutis marmorata telangiectatica congenita. *J Pediatr Surg*. 2005;40(7):e9–12. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.068.
24. Mazereeuw-Hautier J, Carel-Caneppele S, Bonafe JL. Cutis marmorata telangiectatica caongenita: report of two persistent cases. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(6):506–509. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00220.x.
25. Amitai DB, Merlob P, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenital and hypospadias: report of 4 cases. *J Am Acad Derm*. 2001;45(1):131–132. doi: 10.1067/mjd.2001.112383..
26. Torrelo A, Zambrano A, Happle R. Large aberrant Mongolian spots coexisting with cutis marmorata telangiectatica congenita (phacomatosis pigmentovascularis type V or phacomatosis cesiomarmorata). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2006;20(3):308–310. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01395.x.
27. Krause MH, Bonnekoh B, Weisshaar E, Gollnick H. Coincidence of multiple, disseminated, tardive-eruptive blue nevi with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Dermatology*. 2000;200(2):134–138. doi: 10.1159/000018347.
28. Morgan JM, Naisby GP, Carmichael AJ. Cutis marmorata telangiectatica congenita with hypoplasia of the right iliac and femoral veins. *Br J Dermatol*. 1997;137(1):119–122. doi: 10.1046/j.1365-2133.1997.17801867.x.
29. Elahi B, Ramyar A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a neonate with cutis marmorata telangiectatica congenita. *Saudi Med J*. 2006;27(11):1751–1753.