

Секция «Интересный клинический случай»

II место

А.С. Тихонова, А.М. Козлова, А.А. Цатурова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Клинический случай высокой коморбидности у недоношенного ребенка — тромбоз брюшного отдела аорты, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, приобретенный гипотиреоз

Автор, ответственный за переписку:

Тихонова Алёна Сергеевна, студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (917) 961-99-04, e-mail: tihonovaa001@gmail.com

Обоснование. Неонатальные тромбозы, как венозные, так и артериальные, являются редкой патологией, опыт проведения системного тромболизиса немногочислен. В связи с этим в настоящее время проводится адаптация методов терапии взрослых к детской практике. **Описание клинического случая.** В представленном сообщении описан клинический случай тромбоза брюшного отдела аорты у недоношенного ребенка в впоследствии выявленным синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта и приобретенным гипотиреозом, возникшим на фоне антиаритмической терапии. **Заключение.** У недоношенного мальчика отмечалась высокая коморбидность, которая потребовала участия многих специалистов. Своевременное проведение системной тромболитической терапии и подбор противоаритмических препаратов позволили сохранить ребенку жизнь и с большой долей вероятности избежать инвалидизации в дальнейшем.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоз аорты, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, приобретенный гипотиреоз, дети, клинический случай

Для цитирования: Тихонова А.С., Козлова А.М., Цатурова А.А. Клинический случай высокой коморбидности у недоношенного ребенка — тромбоз брюшного отдела аорты, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, приобретенный гипотиреоз. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):59–62. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2524>

ОБОСНОВАНИЕ

Тромбозы — это патологическое состояние, обусловленное формированием кровяных сгустков внутри сосудов — как артерий, так и вен, а также внутри полостей сердца [1]. Венозные тромбозы приводят

к тяжелым трофическим нарушениям, а артериальные — к ишемии и гибели ишемизированного участка в течение короткого времени. В неонатальном периоде тромбозы наблюдаются чаще, чем у детей старшего возраста, в частности неонатальный тромбоз аорты, который явля-

Alena S. Tikhonova, Anastasiya M. Kozlova, Anna A. Tsaturova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

High Comorbidity in Premature Infant: Abdominal Aortic Thrombosis, Wolff-Parkinson-White Syndrome, Secondary Hypothyroidism

Background. Neonatal thromboses, both venous and arterial, are a rare pathology, and experience in systemic thrombolysis is very low. Thus, the methods of adult management are currently being adapted to pediatric practice. **Clinical case description.** This report describes clinical case of abdominal aortic thrombosis in a premature infant with later diagnosed Wolff-Parkinson-White syndrome and acquired hypothyroidism developed due to antiarrhythmic therapy. **Conclusion.** The premature boy had high comorbidity that required many specialists' involvement. Timely systemic thrombolytic therapy and antiarrhythmic drugs selection made it possible to save the child's life and most likely to avoid disability in the future.

Keywords: thrombosis, aortic thrombosis, Wolff-Parkinson-White syndrome, secondary hypothyroidism, children, clinical case

For citation: Tikhonova Alena S., Kozlova Anastasiya M., Tsaturova Anna A. High Comorbidity in Premature Infant: Abdominal Aortic Thrombosis, Wolff-Parkinson-White Syndrome, Secondary Hypothyroidism. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):59–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2524>

ется редким и опасным для жизни заболеванием [2]. Согласно результатам исследования, более 50% детей, имеющих данное заболевание, являются недоношенными [3]. По данным авторов, неонатальные тромбозы, как венозные, так и артериальные, являются редкой патологией, которая возникает у 0,2% новорожденных. Частота встречаемости аортальных тромбозов составляет 0,1–1,1 на 100 000 новорожденных. Лечение может включать в себя как терапевтическую антикоагулянтную терапию, системный тромболизис, так и хирургическую тромбэктомию [4].

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ) считается врожденной аномалией, которая включает в себя наличие аномальных электропроводящих контуров между предсердиями и желудочками, вследствие чего могут развиваться злокачественные тахикардии [5].

При пароксизмальной тахикардии, возникшей на фоне синдрома ВПУ, важен правильный подбор антиаритмической терапии. Одним из препаратов выбора является амиодарон, так как он обладает свойствами всех четырех классов антиаритмических препаратов и, кроме того, оказывает умеренное альфа-блокирующее действие [6]. Противоаритмический эффект амиодарона обусловлен его схожестью с гормонами щитовидной железы, что позволяет ему связываться с рецепторами к трийодтирону (Т3) в кардиомиоцитах [7]. В случае длительного применения создается тканевое депо, увеличивается период полувыведения. При метаболизме амиодарона высвобождается йод, превышающий суточную потребность [8]. Совокупность этих свойств препарата приводит к ряду побочных эффектов, в частности к дисфункции щитовидной железы, которая включает в себя тиреотоксикоз или гипотиреоз, индуцированный амиодароном [9, 10].

В случае лечения пациента, получающего амиодарон, необходимо определить тип возникшей тиреопатии. Для диагностики показано проведение ряда лабораторных исследований: определение тиреотропного гормона; определение свободных Т4 и Т3; определение уровня антител к тиреопероксидазе [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок от здоровой матери 24 лет, первой беременности, протекавшей с артериальной гипертензией и протеинурией с 30-й нед. Роды первые преждевременные на 34-й нед путем экстренного кесарева сечения в связи с тяжелой преэклампсией. Осуществлена профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного. Масса тела при рождении — 1800 г, длина — 36 см, окружность головы — 29 см, окружность груди — 28 см. Оценка по шкале APGAR — 2/5/7 баллов.

Состояние при рождении тяжелое, проведена искусственная вентиляция легких в родильном зале. В 1-е сутки жизни (с.ж.) диагностирована пневмония, в связи с чем получал антибиотикотерапию: ампициллин/сульбактам + нетилмицин, со следующего дня цефотаксим + сульбактам, через 7 дней к комбинации добавлен ванкомицин. На 2-е с.ж. — окклюзионный тромбоз брюшного отдела аорты в области бифуркации, проведен системный тромболизис альтеплазой в течение 3 ч с положительным эффектом с одновременным применением свежемороженой плазмы и гепарина в дозе 10 МЕ/кг/ч с дальнейшим увеличением до 24 МЕ/кг/ч. Ребенок до 4-х с.ж. нуждался в кардиотонической поддержке. На 8-е с.ж. отмечался приступ пароксизмальной тахикардии, купирован трифосаденином, начат подбор дозы амиодарона.

В возрасте 16 с.ж., 18 августа 2022 г., переведен в отделение неонатологии Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) для дальнейшего лечения и выхаживания.

Физикальная диагностика

При поступлении в отделение состояние средней тяжести за счет угнетения функций центральной нервной системы (ЦНС) на фоне перинатального поражения, аортального тромбоза, врожденной пневмонии, недоношенности.

Масса тела — 1800 г, длина — 42 см. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 155 уд./мин, частота дыхательных движений (ЧДД) — 45/мин. Насыщение кислородом крови (SpO₂) — 98–100% без дотации кислорода.

При осмотре кожа, видимые слизистые оболочки бледно-розовые на субиктеричном фоне. Выраженная «мраморность», акроцианоз нарастали к концу осмотра. Экхимозы в стадии лизиса на лице, волосистой части головы. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Тургор тканей снижен, видимых отеков не было.

Дыхание проводилось равномерно, хрипы не выслушивались. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвовала. Тоны сердца ритмичные, звучные. Выслушивался неглубокий шум по левому краю грудины. Наполнение пульса на верхних и нижних конечностях удовлетворительное, пульс симметричен. Печень не увеличена. Селезенка не пальпировалась.

Ребенок находился в сознании. На осмотр реагировал нарастанием двигательной активности, плачем. Мышечный тонус симметричен, умеренно снижен в сгибателях. Физиологические рефлексы вызывались, быстро истощались.

Диагностические процедуры и медицинские вмешательства

По результатам ультразвуковой доплерографии сосудов и эхокардиографии при поступлении в МДГКБ тромбы не визуализировались, достигнута полная реканализация.

В коагулограмме: протромбиновое время — 94%, АЧТВ — 45,9 с, тромбиновое время — 33,8 с, фибриноген — 2,74 г/л, протеин С — 34%, протеин S — 71%. Снижение уровня антитромбина III до 24%, анти-Ха-активность — 0 МЕ/мл, достаточная гипокоагуляция не достигнута. Учитывая полную реканализацию сосудов, показано продолжение антикоагулянтной терапии далтепарином натрия в дозе 130 МЕ/кг 2 раза в день для достижения целевого значения анти-Ха-активности 0,4–0,7 МЕ/мл. В дальнейшем ребенку показано генетическое обследование для исключения тромбогенных мутаций.

Учитывая отсутствие клиники инфекционного токсикоза, длительность антибиотикотерапии и отсутствие воспалительных изменений в анализах, курс антибиотикотерапии был завершён 18 августа 2022 г. 19 августа 2022 г. проведена электрокардиография (ЭКГ), выявлена синусовая аритмия (ЧСС — 130–150 уд./мин), резкое отклонение электрической оси сердца вправо, удлинение интервала QT.

По данным нейросонографии установлены эхографические признаки выраженного повышения эхогенности паренхимы перивентрикулярных зон головного мозга, вероятно, за счет умеренно выраженной морфологической незрелости структур.

С 18 по 26 августа 2022 г. ребенок получал антиаритмическую терапию амиодароном в дозе 7 мг/кг/сут, 27 августа ее увеличили до 10 мг/кг/сут.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ от 30 августа: с начала записи (10:59) до 18:39 регистрировались синусовый ритм со средней ЧСС 125 уд./мин (норма 138–149 уд./мин), брадикардия.

С 18:39 до окончания записи (08:53) регистрировалась пароксизмальная тахикардия с широким комплексом QRS, которая начиналась с экстрасистолы; максимальная ЧСС в пробежке — 241 уд./мин. Пауз ритма, превышающих возрастную норму (до 1100 мс), не зарегистрировано, максимальный интервал R-R составил 760 мс (синусовый ритм). Продолжительность интервала QT при максимальной ЧСС (169 уд./мин) — 260 мс, при минимальной ЧСС (91 уд./мин) — 393 мс (нормальное значение до 400 мс). Диагностически значимых изменений сегмента ST не зарегистрировано.

30 августа 2022 г. доза амиодарона увеличена до 15 мг/кг/сут. Со 2 сентября, учитывая неэффективность амиодарона, к терапии добавлен пропafenон в дозе 10 мг/кг/сут.

7 сентября 2022 г. проведена ЭКГ, по результатам которой вновь выявлена пароксизмальная тахикардия с широким комплексом QRS (ЧСС — 187–200 уд./мин). Доза пропafenона увеличена до 15 мг/кг/сут.

С 9 сентября 2022 г. продолжена терапия пропafenоном 15 мг/кг/сут, амиодарон заменен на пропранолол в дозе 1 мг/кг/сут, которая с 10 сентября увеличена до 2 мг/кг/сут, а с 14 сентября — до 3 мг/кг/сут.

Динамика подбора антиаритмической терапии представлена в таблице.

12, 15, 19 сентября 2022 г. по результатам ЭКГ — синусовая аритмия, пароксизмальная тахикардия не регистрировались.

19 сентября 2022 г. проведена эхокардиография — структурных и гемодинамических нарушений не выявлено. Открытое овальное окно — 4 мм. Патологической сепарации перикарда, патологических внутрисердечных образований не выявлено.

У ребенка на фоне длительной терапии амиодароном возник амиодарон-индуцированный гипотиреоз (высокий уровень ТТГ — до 45,16 мкМЕ/мл и низконормальный уровень Т4 свободного — 11,46 пмоль/л). С 15 сентября 2022 г. начата терапия препаратами тироксина в дозе 10 мкг/кг/сут.

При контроле гормонального профиля на 7-е сут после начала терапии отмечена положительная динамика в виде снижения ТТГ до 32,65 мкМЕ/мл, Т4 свободного в пределах целевых значений — 15,71 пмоль/л. Клинических проявлений гипотиреоза не было.

Таблица. Подбор антиаритмической терапии

Table. Antiarrhythmic therapy selection

Период	Амиодарон, мг/кг/сут	Пропafenон, мг/кг/сут	Пропранолол, мг/кг/сут
18.08–26.08	7		
27.08–29.08	10		
30.08–01.09	15		
2.09–6.09	15	10	
7.09–8.09	15	15	
9.09		15	1
10.09–13.09		15	2
14.09–28.09		15	3

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Недоношенность 34 нед».

Сопутствующий диагноз: «Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, пароксизмальная тахикардия. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз. Протромбогенное состояние. Осложнение: тромбоз брюшного отдела аорты. Анемия смешанного генеза. Ишемия мозга вследствие перенесенной асфиксии при рождении. Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями (в анамнезе)».

Динамика и исходы

После подбора комбинированной антиаритмической терапии в оптимальных дозах (пропранолол 3 мг/кг/сут + пропafenон 15 мг/кг/сут внутрь) приступы уредились до 1–5 в сутки, их длительность уменьшилась и составляла от 1 до 10 мин, купировались самостоятельно. Была подобрана антикоагулянтная терапия и достигнута целевая гипокоагуляция. В неврологическом статусе нарастание активности. Энтеральное питание усваивал стабильно, кормился обогащенным грудным молоком, в весе прибавлял.

Мальчик выписан в возрасте 1 мес 26 дней с массой 3106 г, ЧСС — 110–130 уд./мин, ЧДД — 40/мин, SpO₂ без дотации кислорода — 98–100% в удовлетворительном состоянии. На осмотр просыпался, зевал, двигательная активность нарастала, гримаса плача, глаза открывал. Кожные покровы бледно-розовые с мраморным рисунком, чистые от сыпи. Микроциркуляция удовлетворительная. Тургор тканей нормальный. Кожно-геморрагический синдром отсутствовал. В легких дыхание ослабленное, проводилось во все отделы равномерно. Тоны сердца звучные, ритмичные.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенный мальчик поступил в отделение неонатологии МДГКБ в возрасте полных 16 с.ж. в среднетяжелом состоянии за счет неврологической симптоматики в виде частичного угнетения функций ЦНС на фоне перинатального поражения, тромбоза, врожденной пневмонии, недоношенности. Подобрена антикоагулянтная терапия, мать обучена технике подкожных инъекций. Ребенок готовился к выписке, однако возобновились приступы пароксизмальной тахикардии, длительно проводился подбор антиаритмической терапии. У мальчика возник гипотиреоз, ассоциированный с приемом амиодарона, что потребовало замены препарата. Эндокринологом подобрана доза гормональной терапии препаратами тироксина. Длительно сохранялись пароксизмальные приступы, которые периодически требовали введения трифосаденина. После подбора антиаритмической терапии приступы уредились, их длительность уменьшилась, купировались самостоятельно. Аритмологом рекомендовано продолжить антиаритмическую терапию по подобранной схеме амбулаторно. В неврологическом статусе нарастание активности. Анемия компенсирована на фоне терапии. Физическое развитие по шкале постнатального роста Intergrowth ниже среднего (3–10-й центиль) по массе, ниже 3-го центиля по длине. Ребенок в дальнейшем в стационарном лечении и обследовании не нуждался, выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога, гематолога, невролога, эндокринолога.

У недоношенного мальчика отмечалась высокая коморбидность, которая потребовала участия многих специалистов. Своевременное проведение системной тромболитической терапии и подбор противоаритмических препаратов позволили сохранить ребенку жизнь

и с большой долей вероятности избежать инвалидизации в дальнейшем.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Тихонова — концепция работы, участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

А.М. Козлова — участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

А.А. Цатурова — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alena S. Tikhonova — study concept, manuscript writing, clinical and literature data collection and analysis, manuscript editing, final revision of the manuscript.

Anastasiya M. Kozlova — manuscript writing, clinical and literature data collection and analysis, manuscript editing, final revision of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен // *Практическая медицина*. — 2014. — № 6. — С. 13–17. [Bokaryov IN, Popova LV. Modern problems of arteries and veins thromboses. *Practical Medicine*. 2014;(6):13–17. (In Russ).]
2. Свиринов П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е. и др. Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2013. — № 1. — С. 76–85. [Svirin PV, Roumiantsev SA, Larina LE, et al. Neonatal thrombosis: treatment regimen. *Neonatology. News. Opinions. Training*. 2013;(1):76–85. (In Russ).]
3. Shaik M, Patel D, Mihir B, et al. Epidemiology, Diagnosis and Management of Neonatal Thrombosis. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):3656. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129914>
4. Dieffenbach BV, Nath BD, Tracy ET, Kim HB. Management of symptomatic neonatal aortic thrombosis: When is surgery indicated? *J Pediatr Surg Case Rep*. 2019;47:101247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2019.101247>
5. Chhabra L, Goyal A, Benham MD, Wolff Parkinson White Syndrome. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
6. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Рыжова Т.В. Роль амиодарона в лечении аритмий // *Лечащий врач*. — 2006. — № 3. [Dzhanashiya PKh, Shevchenko NM, Ryzhova TV. Rol' amiodarona v lechenii aritmii. *Lechaschi Vrach*. 2006;(3). (In Russ).] Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2006/03/4533545>. Ссылка активна на 08.02.2023.
7. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Егшатын Л.В. и др. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа: особен-

ности ведения пациентов // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15. — № 25. — С. 8–11. — doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-25-8-11> [Mkrtyumyan AM, Biryukova YeV, Yegshatyan LV, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 1: Features of Patient Management. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(25):8–11. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-25-8-11>]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Тихонова

<https://orcid.org/0000-0002-5279-1639>

А.М. Козлова

<https://orcid.org/0000-0001-8250-8745>

А.А. Цатурова

<https://orcid.org/0000-0002-8779-7416>

8. Стародубова А.В. Амиодарон. Что должен знать практикующий врач // *Атмосфера. Новости кардиологии*. — 2011. — № 1. — С. 19–25. [Starodubova AV. Amiodaron. Chto dolzhen znat' praktikuyushchii vrach. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2011;(1):19–25. (In Russ).]
9. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(3):115–126. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018811398516>
10. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med*. 2015;30(4):179–185. doi: <https://doi.org/10.1177/0885066613503278>
11. Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2017. — Т. 13. — № 2. — С. 31–38. — doi: <https://doi.org/10.14341/ket2017231-38> [Lebedeva EA, Iablonskaia IA, Bulgakova SV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(2):31–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/ket2017231-38>]

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Тихонова Алёна Сергеевна [Alena S. Tikhonova], адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, b. 7, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: tihonovaa001@gmail.com

Козлова Анастасия Михайловна [Anastasiia M. Kozlova]; e-mail: kozlova.anm@mail.ru

Цатурова Анна Арменовна [Anna A. Tsaturova]; e-mail: mirabella.240708@gmail.com