- of North Caucasus. 2017;12(2):199-200. (In Russ.)). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12055>
8. Милуков В. Е., Долгов Е. Н., Жарикова Т. С. О взаимосвязи строения кровеносного русла и структурно-функциональных изменений в миокарде различных отделов сердца человека в норме и при ишемической болезни. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2013;2(4):9-14. [Milyukov V. Ye., Dolgov Ye. N., Zharikova T. S. O vzaimosvyazi stroyeniya krovenosnogo rusla i strukturno-funktsional'nykh izmeneniy v miokarde razlichnykh otdelov serdtsa cheloveka v norme i pri ishemicheskoy bolezni. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2013;2(4):9-14. (In Russ.)].
 9. Sun Z., Cao Y. Multislice CT angiography assessment of left coronary artery: correlation between bifurcation angle and dimensions and development of coronary artery disease. *Eur. J. Radiol.* 2011;79(2):e90-e95. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.015>
 10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: МедиаСфера, 2006. [Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. M.: «MediaSfera»; 2006. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Лежнина Оксана Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии; тел.: (8652)353229; e-mail: okliz26@mail.ru
Коробкеев Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой; тел.: (8652)353229; e-mail: korobkeev@stgm.ru
Лежнина Елизавета Константиновна, студентка; тел.: (8652)353229; e-mail: okliz26@mail.ru
Скоробогач Екатерина Игоревна, ассистент кафедры анатомии; тел.: (8652)353229; e-mail: korobkeev@stgm.ru

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616:616-009.624
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14065>
ISSN – 2073-8137

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – СИНДРОМА НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БОЛИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О. В. Агранович^{1, 2}, А. О. Агранович¹, Е. С. Лобода¹, М. М. Хапаева¹

¹ Краевая детская клиническая больница, Ставрополь, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

EARLY DIAGNOSIS OF A RARE HEREDITARY DISEASE – SYNDROME PAIN INSENSITIVITY. CLINICAL CASE

Agranovich O. V.^{1, 2}, Agranovich A. O.¹, Loboda E. S.¹, Hapaeva M. M.¹

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russia

² Stavropol State Medical University, Russia

Описанный случай – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением чувствительности болевых рецепторов. Опорные клинические признаки: врожденная нечувствительность к боли, нарушение терморегуляции – лихорадка неясного генеза, ангидроз, умственная отсталость, самоповреждения, отсутствие потовой реакции на тепловые, болевые, эмоциональные или химические стимулы. Синдром нечувствительности боли с ангидрозом, как правило, диагностируется поздно, что приводит к высокой летальности (до 20 %), связанной с опасным перегревом тела при вирусных инфекциях и островоспалительных процессах, обычно в течение первых трех лет жизни ребенка. Отсутствие болевых рефлексов значительно повышает вероятность травм.

Ключевые слова: наследственные заболевания, синдром нечувствительности боли, ранняя диагностика

The described case rather rare inherited autosomal recessive disease due to a violation sensitivity of pain receptors. Supporting clinical signs: congenital insensitivity to pain, impaired thermoregulation, ambiguous Genesis, fever, anhidrosis, mental retardation, self-harm, lack of reaction to sweat heat, pain, emotional, or chemical stimuli. Pain insensitivity syndrome with angidrozom usually are diagnosed late. This leads to high mortality of patients (up to 20 %) related to dangerous overheating of the body in viral infections and ostrovospalitel'nyh processes, which often happens during the first three years of a child's life. the lack of pain reflexes significantly increases the likelihood of injury.

Keywords: hereditary diseases, pain insensitivity syndrome, early diagnosis

Для цитирования: Агранович О. В., Агранович А. О., Лобода Е. С., Хапаева М. М. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – СИНДРОМА НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БОЛИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.1):115-118. DOI-<https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14065>

For citation: Agranovich O. V., Agranovich A. O., Loboda E. S., Hapaeva M. M. EARLY DIAGNOSIS OF A RARE HEREDITARY DISEASE – SYNDROME PAIN INSENSITIVITY. CLINICAL CASE. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.1):115-118. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14065> (In Russ.)

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
КТ – компьютерная томография
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография
ЭМГ – электромиография

Congenital insensitivity to pain with anhidrosis, (CIPA), или наследственная сенсорная и автономная невропатия 4 типа, синдром нечувствительности боли с ангидрозом (MIM № 256800) – относится к группе наследственных сенсорных и автономных невропатий [1].

Был описан впервые в 1963 году врачом A. G. Swanson у двух братьев [2]. Позднее P. J. Dyck выделил 5 типов наследственных сенсорных и автономных невропатий, которые являются генетически и клинически гетерогенной группой заболеваний, связанных с сенсорной дисфункцией [3].

Четвёртый тип – синдром нечувствительности боли с ангидрозом, наследуется аутосомно-рецессивно, но может встречаться спорадически. Всего описано менее 50 случаев данного заболевания.

Существует мнение, что генетический дефект, ассоциированный с мутацией в гене NTRK1 (NEUROTROPHIC TYROSINE KINASE, RECEPTOR, TYPE 1), расположенный на хромосоме 1 (1q21-q22), кодирует рецептор тирозинкиназы 1 типа, который играет ключевую роль в регуляции ноцицептивной чувствительности. Наличие координирующего фактора роста симпатических, холинергических нейронов (в том числе иннервирующих потовые железы), а также чувствительных нейронов спинно-мозговых ганглиев, расположенных в задних корешках спинного мозга, приводит к нарушению миелинизации периферических волокон [4–6]. Наличие ангидроза реализуется отсутствием иннервации протоков потовых желёз [1, 7]. Кроме того, изменённый ген NTRK1 становится онкогеном, что в итоге может привести к развитию папиллярной карциномы щитовидной железы [8]. В ряде случаев выявлены мутации гена SCN9A, который кодирует субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала. Вместе с тем описаны семьи с данным заболеванием, у которых не выявлены мутации ни в одном из этих генов.

Манифестация клинической картины синдрома нечувствительности боли с ангидрозом развивается, как правило, в первый год жизни ребенка отсутствием болевой чувствительности при сохранности вкусовой и тактильной, ангидрозом и постоянным повышением температуры тела. Температура не реагирует на жаропонижающие препараты, снижения её можно добиться только физическими методами охлаждения.

В клинической картине заболевания характерны задержка психического развития и аутоагрессия. Отличительной особенностью неврологического статуса является отсутствие или снижение корнеального рефлекса при нормально вызывающихся остальных рефлексах. Электромиография (ЭМГ) не выявляет признаков нарушения проводимости по двигательным волокнам нервов. Обращает внимание отсутствие болевой и снижение температурной чувствительности при сохранении вкусовой и тактильной. У больных может выявляться патология органов зрения – язвы роговицы, кератоконус [9, 10]. Недостаточность иннервации эктодермальных структур приводит к раннему выпадению зубов, рецидивирующим остеомиелитам, асептическим некрозам [11].

Прогноз при синдроме нечувствительности боли с ангидрозом неблагоприятный. Опасно перегревание тела при вирусных инфекциях и островоспалительных процессах, например при аппендиците, так как пациен-

ты не чувствуют боли и температура может повышаться до 42–43 °С, что приводит к высокой летальности (до 20 %), особенно в течение первых трех лет жизни [12]. Отсутствие болевых рефлексов значительно повышает вероятность травм. Вследствие нарушения роста зубов имеют место дисфункции артикуляционного аппарата, дизартрии, а чувствительные нарушения обуславливают самоповреждения дёсен и щёк. Кроме того, пациентам трудно адаптироваться в обществе, что связано с нарушением артикуляционного аппарата и функции речи вследствие отсутствия зубов.

Учитывая тот факт, что синдром нечувствительности боли с ангидрозом встречается редко и диагностируется поздно, знание основных симптомов и маркеров ранней диагностики заболевания весьма актуально. Мы представляем историю болезни ребенка с синдромом нечувствительности боли с ангидрозом, находившегося на лечении в краевой детской клинической больнице.

Мальчик Р. в возрасте 4 месяцев поступил с жалобами на постоянное повышение температуры тела до 39 °С. Из анамнеза известно, что ребёнок от второй беременности, беременность протекала на фоне угрозы прерывания в 6–7 месяцев; в сроке 39–40 недель срочные роды, масса при рождении 4050 г, затруднённое выведение плечиков, перелом ключицы. С рождения отмечались эпизоды подъёма температуры тела до 38–39 °С, при этом самочувствие ребенка не страдало, не было изменений лабораторных показателей. Жаропонижающие препараты были неэффективны. Снижения температуры удавалось добиться только физическими методами охлаждения. У ребенка никогда не отмечалось потоотделения. В связи с подозрением на текущий инфекционный процесс в возрасте 4 месяцев был госпитализирован в инфекционное отделение больницы.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое. Реакция на осмотр вялая, неактивная, отмечалась выраженная неврологическая симптоматика: голову удерживает неуверенно, взгляд не фиксирует, нет опоры, физиологические рефлексы частично не вызывались. Диагноз при поступлении: лихорадка неясного генеза, внутриутробная инфекция (ЦМВ). В процессе обследования существенных изменений в клинических и биохимических анализах крови и мочи, отклонений от нормы в инструментальных исследованиях головного мозга, органов брюшной полости, почек (ЭКГ, ЭМГ, УЗИ, рентгенография, КТ и др.) не выявлено. Маркеры инфекционных заболеваний (вирусного гепатита, ВИЧ, сифилиса, хламидийной и микоплазменной инфекций) отрицательные.

Показатели исследования глобальной и стимуляционной электромиографии были в норме. В моторной сфере патологии не отмечалось. Вкусовая и тактильная чувствительность сохранены.

Было обращено особое внимание на то, что при проведении инъекций и других медицинских манипуляций ребёнок не реагировал на боль, что сыграло решающую роль в постановке диагноза – синдрома нечувствительности боли с ангидрозом. Дифференциальный диагноз позволил исключить наследственные сенсорные и автономные невропатии, заболевания эктодермального ростка, сфинголипидоз Фабри, семейную дизавтономию, синдром Райли – Дея. Так, у наблюдаемого нами мальчика не были выяв-

лены нарушения координации, слезотечение, грибовидные сосочки на языке, затруднения глотания, приступы рвоты, дисфункция желудочно-кишечного тракта, повторные пневмонии, характерные для наследственной сенсорной и автономной невропатии 3 типа (семейная дизавтономия, синдром Райли – Дея). Заболевание у нашего пациента не сопровождалось потерей слуха и развитием трофических язв, что является характерным для наследственной сенсорной и автономной невропатии 1 типа.

Рис. 1. Дефекты формирования зубов с выпадением 8 зубов

Таким образом, на основании данных анамнеза и результатов проведенного клинического и лабораторно-инструментального обследования ребёнку впервые в возрасте 4 месяцев был выставлен диагноз: синдром врожденной нечувствительности боли с ангидрозом. Это наиболее ранний срок постановки правильного диагноза из описанных случаев в изученной нами литературе.

Необходимо подчеркнуть, что раннее установление диагноза имеет большое значение в дальнейшей судьбе ребенка. Постоянная гипертермия, непроизвольное членовредительство и травмы влияют не только на прогноз заболевания, но и на жизнь пациента. Практика показала, что своевременно по-

ставленный диагноз и проведенная работа по специальному обучению родителей больных детей предотвращать случайные травмы или самокалечения в итоге положительно влияет на состояние самих детей. Ребёнку, описанному в данном сообщении, удалось избежать тяжелых травм, рецидивирующих остеомиелитов, учитывая настороженность родителей.

Рис. 2. Асептический некроз дистальных отделов пальцев рук в возрасте Р. 3 года

ставленный диагноз и проведенная работа по специальному обучению родителей больных детей предотвращать случайные травмы или самокалечения в итоге положительно влияет на состояние самих детей. Ребёнку, описанному в данном сообщении, удалось избежать тяжелых травм, рецидивирующих остеомиелитов, учитывая настороженность родителей.

В настоящее время не разработаны специфические методы лечения синдрома врожденной нечувствительности боли с ангидрозом. Однако возможна дородовая диагностика этой патологии с использованием молекулярно-генетических методов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Bonkowsky J. L., Johnson J., Carey J. C. An infant with primary loss and palmar hyperkeratosis: a novel mutation in the NTRK1 gene causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatrics*. 2003;112:237-241.
2. Swanson A. G. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Arch. Neurol.* 1963;8:299-306.
3. Dyck P. J., Thomas P. K., Griffin J. W. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 1993:1065-1093.
4. Bidel M., Barde Y.-A. Neurotrophins key regulators of fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.* 2000;14:2919-2937.
5. Okuno T., Inoue A., Izumo S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. A case report. *J. Bone Joint. Surg.* 1990;72:279-282.
6. Rafel E., Alberca R., Bautista J. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Muscle Nerve*. 1980;3:216-220.
7. Ismail E. A., Al-Shammari N., Anim J. T., Moosa A. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: lack of eccrine sweat gland innervation confirmed. *J. Child. Neurol.* 1998;13:243-246.
8. Yagev R., Levy J., Shorer Z., Lifshitz T. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: ocular and systemic manifestations. *Am. J. Ophthalmol.* 1999;127:322-326.
9. Bongarzone I., Pierotti M. A., Monzini N. High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma. *Oncogene*. 1989;4:1457-1462.
10. Lambiasi A., Merlo D., Mollinari C. Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(46):16795-16800.
11. Смирнова М. О., Потапова О. Н., Варламов Е. Е. Синдром нечувствительности боли с ангидрозом у ребенка 6 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009;54(4):54-58. [Smirnova M. O., Potapova O. N., Varlamov Ye. E. Pain insensitivity syndrome with anhidrosis in a 6 year old child. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. – *Russian journal of perinatology and pediatrics*. 2009;54(4):54-58. (In Russ.)].
12. Rosemberg S., Marie S. K. N., Kliemann S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Pediatr. Neurol.* 1994;11:50-56.

Сведения об авторах:

Агранович Олег Виленович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, заведующий психоневрологическим отделением; тел.: 89624548452; e-mail: oagranovich@yandex.ru

Агранович Андрей Олегович, кандидат медицинских наук, врач-невролог-эпилептолог; тел.: 89624003880; e-mail: agranom26@mail.ru

Лобода Елена Сергеевна, врач-невролог; тел.: 89284244181; e-mail: Yelena.loboda@gmail.com

Хапаева Марьям Мусаевна, врач-невролог; тел.: 89280147225; e-mail: khapaeva.m@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 371.4.8:61:331(07)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14066>

ISSN – 2073-8137

ИНТЕРАКТИВНЫЕ МНОЖЕСТВЕННЫЕ КЕЙСЫ В АККРЕДИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Т. В. Семенова¹, Ж. М. Сизова², Т. Н. Малахова²,
А. А. Малыгин³, М. Б. Челышкова², С. А. Князева²**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия

³ Ивановский государственный университет, Россия

INTERACTIVE MULTIPLE CASES IN ACCREDITATION OF PUBLIC HEALTH SERVICES SPECIALISTS

**Semenova T. V.¹, Sizova Zh. M.², Malahova T. N.²,
Malygin A. A.³, Chelyshkova M. B.², Knyazeva S. A.²**

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

³ Ivanovo State University, Russia

Представлены результаты выполнения проекта по созданию интерактивных множественных (многомерных) кейсов и намечены перспективные направления их развития. Многомерность обеспечивает оценку ряда переменных, заданных множеством трудовых функций, профессиональных стандартов при аккредитации специалистов в сфере здравоохранения. Свойство многомерности дополняется интерактивностью, рассматриваемой на трех уровнях. Проведен анализ особенностей кейсов для различных уровней интерактивности. Второй уровень интерактивности связывается с методологией доказательного подхода и клиническими рекомендациями, которые следует использовать для обоснования выбора ответа. Приводятся результаты апробации интерактивных множественных кейсов и намечаются пути их развития.

Ключевые слова: аккредитация, интерактивность, многомерность, трудовые функции

Results of project performance for interactive multiple (multidimensional) cases development are presented and perspective directions of their development are planned. Multidimensionality provides scoring of some variables set by labour functions pool of Professional Standards for accreditation in sphere of public health services. Property of multidimensionality is supplemented with the interactivity considered at three levels. The analysis of features of cases for various levels of interactivity is carried out. The second level of interactivity is connected with methodology of Evidence-Based approach and Clinical Recommendations which should be used the examinee for substantiation of answer choice. The results of interactive multiple cases approbation are demonstrated and ways of their development are outlined.

Keywords: accreditation, interactivity, multidimensionality, labour functions

Для цитирования: Семенова Т. В., Сизова Ж. М., Малахова Т. Н., Малыгин А. А., Челышкова М. Б., Князева С. А. ИНТЕРАКТИВНЫЕ МНОЖЕСТВЕННЫЕ КЕЙСЫ В АККРЕДИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(1.1):118-122. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14066>