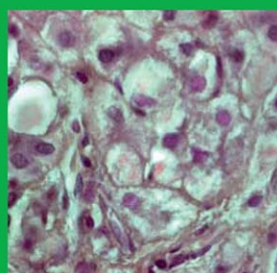
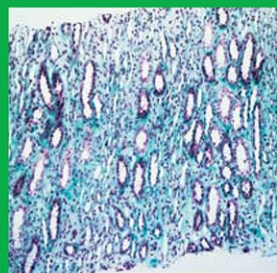
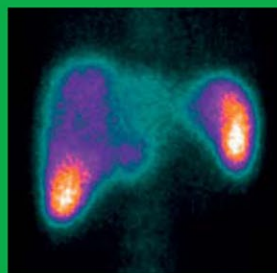
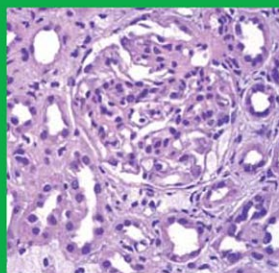




Союз
педиатров
России

АТЛАС РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ



Под редакцией
А.А. Баранова и Л.С. Намазовой-Барановой

2-е издание, исправленное и дополненное

Москва
Педиатръ
2016

Научный центр здоровья детей
Союз педиатров России
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова

АТЛАС

РЕДКИХ

БОЛЕЗНЕЙ

Под редакцией
А.А. Баранова и Л.С. Намазовой-Барановой

2-е издание, исправленное и дополненное

Издание рекомендовано ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальности «Педиатрия».

Регистрационный № рецензии 423 от 01.09.2015 г.
ФГАУ ФИРО Министерства образования и науки РФ

Москва
Педиатръ
2016

УДК 616-053.2(084.4)
ББК 57.33я61
А92

А92 Атлас редких болезней / Науч. центр здоровья детей [и др.]; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. 2-е изд., испр. и доп. — М. ПедиатрЪ, 2016. — 420 с.

ISBN 978-5-906332-28-8

В атласе представлены редкие болезни, как правило, генетически обусловленные, повреждающие в организме одновременно несколько органов и систем. Большинство из них являются тяжелыми и инвалидизирующими, нарушают качество жизни детей и их социальную адаптацию. Для ряда редких болезней уже разработана специфическая терапия, эффективность которой зависит от своевременного начала и регулярного правильного применения лекарственных средств.

Практически все представленные клинические случаи диагностированы в Научном центре здоровья детей, где осуществляется комплексное лечение и реабилитация таких пациентов. Книга поможет ознакомить широкий круг педиатров с клиническими проявлениями редких (орфанных) болезней для раннего выявления, своевременного и эффективного лечения, а также профилактики возникающих осложнений.

Атлас предназначен для педиатров, научных работников, клинических генетиков, врачей всех специальностей, работающих с детьми, организаторов здравоохранения, студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских вузов.

Издание рекомендовано ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова в качестве учебно-наглядного пособия для системы дополнительного профессионального образования по специальности «Педиатрия». Регистрационный № рецензии 423 от 01.09.2015 г. ФГАУ ФИРО Министерства образования и науки РФ.

УДК 616-053.2(084.4)
ББК 57.33я61

ISBN 978-5-906332-28-8



© А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, 2016
© Научный центр здоровья детей, 2016
© ПедиатрЪ, 2016

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Баранов А. А. — академик РАН, директор Научного центра здоровья детей, заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Намазова-Баранова Л. С. — член-корр. РАН, директор НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей — заместитель директора Центра по науке, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (ИПА), президент Европейской педиатрической ассоциации ЕРА/UNEPSA, советник ВОЗ

Абашидзе Э. А. — к.м.н., врач функциональной диагностики отдела инструментальной диагностики Консультативно-диагностического центра НЦЗД

Акоев Ю. С. — д.м.н., проф., заведующий отделением патологии раннего детского возраста Научного центра здоровья детей, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, советник ВОЗ

Алексеева Е. И. — д.м.н., проф., заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Алексеева А. А. — к.м.н., заведующая отделением восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НЦЗД, доцент кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Алтунин В. В. — к.м.н., врач отделения инструментальной и лабораторной диагностики Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Албарчян Э. Т. — младший научный сотрудник отделения кожных болезней Научного центра здоровья детей

Аникин А. В. — к.м.н., заведующий отделом лучевой диагностики Научного центра здоровья детей

Анисимов М. В. — врач травматолог-ортопед отделения ортопедии и нейроортопедии Научного центра здоровья детей

Артемова И. В. — младший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии Научного центра здоровья детей

Асламазян Л. К. — к.м.н., врач-дерматовенеролог

Бабайкина М. А. — врач-кардиолог отделения восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы Научного центра здоровья детей

Бакович Е. А. — к.м.н., врач-неонатолог отделения восстановительного лечения детей с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей

Бакрадзе М. Д. — д.м.н., заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, советник ВОЗ

Барский В. И. — к.м.н., врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Басаргина Е. Н. — д.м.н., проф., заведующая кардиологическим отделением Научного центра здоровья детей, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Беляева И. А. — д.м.н., заведующая отделением для недоношенных детей Научного центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Березнева Н. А. — д.м.н, врач-кардиолог отделения восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы Научного центра здоровья детей

Бомбардирова Е. П. — д.м.н., проф., главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей Научного центра здоровья детей

Боровик Т. Э. — д.м.н., проф., заведующая отделом питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Броева М. И. — к.м.н., заведующая отделением общей педиатрии Научного центра здоровья детей, лаборант кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Бурсагова Б. И. — к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей

Бушуева Т. В. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей

Валиева С. И. — д.м.н., главный врач клиники НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Варичкина М. А. — врач-педиатр отделения патологии раннего детского возраста Научного центра здоровья детей

Вашиакмадзе Н. Д. — к.м.н., заведующая отделением восстановительного лечения детей с сердечно-сосудистой патологией Научного центра здоровья детей, доцент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Вашурин Т. В. — к.м.н., старший научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей

Вишнева Е. А. — к.м.н., заместитель директора НИИ педиатрии по науке, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания Научного центра здоровья детей

Воробьева Л. Е. — врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии с блоком радионуклидных исследований

Высоцкая Л. М. — к.м.н., врач-невролог

Геворкян А. К. — к.м.н., главный врач Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей, доцент кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Гетман А. Н. — к.м.н., заведующий отделением рентгеновской компьютерной томографии Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей, доцент кафедры лучевой диагностики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гинтер О. В. — к.м.н., врач челюстно-лицевой хирург хирургического отделения Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии стоматологического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Глоба О. В. — к.м.н., старший научный сотрудник психоневрологического отделения Научного центра здоровья детей, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Горинова Ю. И. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей

Горшков М. В. — врач отдела ультразвуковой диагностики Научного центра здоровья детей

Гундобина О. С. — д.м.н., заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы Научного центра здоровья детей

Гусарова Т. Н. — к.м.н., врач-уролог отделения восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением, метаболическими болезнями Научного центра здоровья детей

Давыдова И. В. — д.м.н., заведующая отделом технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья Научного центра здоровья детей, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дворяковский И. В. — д.м.н., главный научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики Научного центра здоровья детей

Денисова Р. В. — к.м.н., старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей

Дьяконова Е. Ю. — к.м.н., заместитель главного врача НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей по хирургии

Епишев Р. М. — врач-дерматовенеролог отделения кожных болезней Научного центра здоровья детей

Жердев К. В. — к.м.н., заведующий отделением ортопедии и нейроортопедии Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры детской хирургии, урологии и уроандрологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Жиркова Ю. В. — д.м.н., главный научный сотрудник отделения хирургии и реанимации новорожденных с операционным блоком НЦЗД

Журкова Н. В. — к.м.н., врач-генетик, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей

Зеликович Е. И. — д.м.н., заведующая отделением рентгеновской компьютерной томографии с блоком радионуклидных исследований Научного центра здоровья детей

Зимина Е. П. — к.м.н., заведующая отделением восстановительного лечения детей с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей

Зокирова З. Ф. — к.м.н., врач-неонатолог отделения восстановительного лечения детей с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей

Зробок О. А. — к.м.н., старший научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей

Ильин А. Г. — д.м.н., проф., заведующий научно-организационным отделом, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Исаева К. Б. — к.м.н., врач ревматологического отделения Научного центра здоровья детей

Карагулян Н. А. — к.м.н., врач-офтальмолог

Каркашадзе М. З. — к.м.н., заведующая отделением МРТ и денситометрии Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Картамышева Н. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Кожевникова О. В. — заведующая отделением инструментальной и лабораторной диагностики Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Комарова О. В. — д.м.н., заведующая отделом международных научных связей, ведущий научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей

Конова О. М. — к.м.н., заведующая отделением физиотерапии Научного центра здоровья детей

Костюшина И. С. — к.м.н., врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением, метаболическими болезнями Научного центра здоровья детей

Кротов И. А. — врач отдела ультразвуковой диагностики Научного центра здоровья детей

Кузенкова Л. М. — д.м.н., проф., заведующая психоневрологическим отделением Научного центра здоровья детей, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Кузнецова Г. В. — к.м.н., врач-рентгенолог отделения МРТ и денситометрии Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Куличенко Т. В. — д.м.н., заведующая отделением неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации Научного центра здоровья детей, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, советник ВОЗ

Куриленков Г. В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделением рентгеновской компьютерной томографии с блоком радионуклидных исследований Научного центра здоровья детей

Кустова О. В. — к.м.н., научный сотрудник отделения рентгеновской компьютерной томографии с блоком радионуклидных исследований Научного центра здоровья детей

Лашкова Ю. С. — врач-педиатр отделения неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации Научного центра здоровья детей

Лохматов М. М. — д.м.н., заведующий отделением эндоскопических и морфологических исследований Научного центра здоровья детей

Мазурин Е. М. — к.м.н., врач-невролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы Научного центра здоровья детей

Малахов О. А. — д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник травматолого-ортопедического отделения Научного центра здоровья детей

Мамедъяров А. М. — к.м.н., заведующий отделением восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы Научного центра здоровья детей

Маргиева Т. В. — к.м.н., заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением, метаболическими болезнями Научного центра здоровья детей, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, советник ВОЗ

Маслова О. И. — д.м.н., профессор, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научного центра здоровья детей

Маянский Н. А. — д.м.н., заведующий лабораторным отделом Научного центра здоровья детей, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Мовсисян Г. Б. — врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Мурашкин Н. Н. — д.м.н., заведующий отделением кожных болезней Научного центра здоровья детей

Новик Г. А. — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Пахомовская Н. Л. — к.м.н., научный сотрудник гастроэнтерологического отделения Научного центра здоровья детей

Пильгуй Э. И. — врач-дерматовенеролог Консультативно-диагностического центра НЦЗД

Подклетнова Т. В. — к.м.н., научный сотрудник психоневрологического отделения Научного центра здоровья детей

Полунина Т. А. — к.м.н., заведующая отделения восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области Научного центра здоровья детей

Потанов А. С. — д.м.н., проф., заведующий гастроэнтерологическим отделением Научного центра здоровья детей, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Пушков А. А. — к.б.н., старший научный сотрудник, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей

Ревуненков Г. В. — к.м.н., заведующий отделом ультразвуковой диагностики Научного центра здоровья детей

Ровенская Ю. В. — к.м.н., врач-педиатр консультативного отделения Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Русецкий Ю. Ю. — д.м.н., заведующий оториноларингологическим отделением Научного центра здоровья детей, профессор кафедры болезней ухо-горло-носа лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Русинова Д. С. — к.м.н. заведующая приемно-диагностическим отделением Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Рязанов М. В. — к.м.н., врач отдела ультразвуковой диагностики Научного центра здоровья детей

Савостьянов К. В. — к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей

Семикина Е. Л. — д.м.н., проф., заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией, профессор кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Сергеева Т. В. — д.м.н., проф., главный научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей

Симонова О. И. — д.м.н., проф., заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Сновская М. А. — к.м.н., врач диагностической лаборатории отделения инструментальной и лабораторной диагностики Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Сотникова Л. С. — врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения Научного центра здоровья детей

Студеникин В. М. — д.м.н., проф., главный научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Сурков А. Н. — к.м.н., и.о. заведующего консультативным отделением Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Табе Е. Э. — врач травматолог-ортопед отделения восстановительного лечения детей с болезнями опорно-двигательного аппарата Научного центра здоровья детей

Таточенко В. К. — д.м.н., проф., главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей, советник ВОЗ

Томилова А. Ю. — к.м.н., заведующая отделением аллергологии и иммунологии ФГБУЗ ЦДКБ ФМБА России, ассистент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Торопова Н. П. — д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ведущий научный сотрудник Уральского НИИ дерматологии и иммунопатологии

Торотчина Л. В. — к.м.н., врач отоларинголог-сурдолог отделения восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области Научного центра здоровья детей

Травина М. Л. — к.м.н., заведующая рентгеновским отделением Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Туманова Е. Л. — д.м.н., проф., научный сотрудник отделения патоморфологии Научного центра здоровья детей, заведующая кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Турти Т. В. — д.м.н., заведующая отделом клинических исследований в педиатрии Научного центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Харитоновна Н. А. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения для недоношенных детей Научного центра здоровья детей

Цимбалова Е. Г. — к.м.н., старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения Научного центра здоровья детей

Цыгин А. Н. — д.м.н., проф., заведующий нефрологическим отделением Научного центра здоровья детей

Цыгина Е. Н. — д.м.н., заведующая рентгеновским отделением с ангиографическим кабинетом Научного центра здоровья детей

Челтаченко О. Б. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения ортопедии и нейроортопедии Научного центра здоровья детей

Чистякова Е. Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей, заместитель декана педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Шахтактинская Ф. Ч. — к.м.н., врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей

Яхьева Г. Т. — врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением, метаболическими болезнями Научного центра здоровья детей

Яцук Г. В. — д.м.н., проф., главный научный сотрудник Отдела новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья Научного центра здоровья детей

Уважаемые коллеги!

Перед вами второе издание атласа, посвященного одному из главных направлений современной медицины — редким болезням у детей. Своевременная диагностика, правильное ведение и адекватная реабилитация пациентов с орфанными заболеваниями являются проблемой не только в нашей стране, но и во всем мире. Практически все болезни, относящиеся к данной категории, обусловлены генетически, имеют неуклонно прогрессирующее течение, а значит, приводят к нарушению функции пораженных органов, инвалидизации, потере трудоспособности, навыков самообслуживания, к смерти. Таким образом, все вышперечисленное возводит редкие болезни в ранг не только медицинских проблем, но и социальных, общечеловеческих, а значит, государственных.

Достижения современной науки (молекулярной биологии, генетики, физиологии, патофизиологии и др.) позволяют выяснить природу многих болезней, которые ранее считались патологией с неясной этиологией и патогенезом. Это привело к созданию этиологически направленной, зачастую заместительной, высокотехнологической терапии, эффективно контролирующей течение многих болезней, ранее считавшихся некурабельными.

Предлагаемый вашему вниманию обновленный «Атлас редких болезней» содержит описание уникального многолетнего опыта, наработанного сотрудниками ведущего педиатрического медицинского учреждения нашей страны — Научного центра здоровья детей. В издании лаконично представлена вся современная информация, необходимая для того, чтобы врач любой специальности, увидев перед собой пациента с редкой патологией, смог провести положенное исследование по месту жительства или направить больного в федеральный центр для точной постановки диагноза и назначения адекватной терапии. Возможности диагностики в нашей стране, в том числе уровень развития молекулярно-генетических методов исследования, не уступают развитым зарубежным странам и позволяют нашим маленьким пациентам получать эффективное лечение, не покидая пределов Российской Федерации.

Несомненно, врачи, владеющие знаниями, смогут вовремя распознать среди множества других часто встречающихся заболеваний орфанное, правильно поставить диагноз и назначить своевременное, основанное на принципах доказательности лечение, а значит, сохранить жизнь еще одному ребенку.

Министр здравоохранения
Российской Федерации



В. И. Скворцова

ПРЕДИСЛОВИЕ

С первого января 2012 г. вступил в силу Федеральный закон № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан Российской Федерации», в котором впервые дано понятие редких (орфанных) болезней. К этой категории болезней относят заболевания, распространенность которых не превышает 10 случаев на 100 тысяч населения, и для лечения которых требуется дорогостоящее медикаментозное сопровождение. Именно поэтому пациенты с орфанными заболеваниями представляют собой социально наименее защищенную группу населения. Включив в законодательство понятие орфанных болезней, Российская Федерация сделала первый шаг к успешному решению проблемы обеспечения необходимым лечением всех своих граждан.

В перечень редких (орфанных) заболеваний, подготовленных Минздравом России, входят наследственные болезни обмена веществ, крови и кроветворных тканей, а также ряд наследственных моногенных синдромов, для которых разработано патогенетическое лечение.

К сожалению, врачи общей практики и педиатры недостаточно хорошо осведомлены о клинических проявлениях и методах диагностики большинства орфанных болезней, а в части случаев подтвердить заболевание не представляется возможным в связи с удаленностью от крупных федеральных центров.

Вместе с тем необходимо отметить, что успехи последних лет в автоматизации и повышении чувствительности аналитических инструментов, а также применение новых методов исследования (например, тандемная масс-спектрометрия) значительно упрощает и ускоряет выявление врожденных нарушений обмена веществ и других орфанных заболеваний. Новые достижения в диагностике и лечении наследственных болезней приводят к тому, что многие из них не только успешно лечатся, но и рассматриваются как кандидаты для неонатального скрининга. Предложены скринирующие тесты для лизосомных болезней накопления, миодистрофии Дюшенна, болезни Вильсона и др. Новые технологии, такие как мультиплексный анализ белков и пептидов, являются одним из способов упрощения и ускорения лабораторной диагностики. Это с успехом продемонстрировано для лизосомных болезней накопления и может быть применено к более широкому кругу заболеваний. За последние несколько лет достижения, связанные с расшифровкой генома, ускорили открытие индивидуальных вариантов генов, носительство которых непосредственно указывает на связь с тем или иным заболеванием. Все это способствовало разработке и внедрению в медицинскую генетику значительного числа новых молекулярно-генетических методов и технологий, дающих возможность выявления заболеваний, которые нельзя обнаружить с помощью традиционных биохимических методов анализа. Так, технология, использующая микрочипы для одновременного исследования десятков и сотен полиморфных участков в различных областях генома, позволяет выявлять значимые мутации, существенно сокращая при этом время анализа. Другое перспективное направление технологий на основе микрочипов — это быстрое определение уровня и профиля экспрессии сотен и тысяч генов, специфически экспрессирующихся в данном органе или ткани, с выявлением тех

генов, экспрессия которых нарушена или отсутствует по причине генетических нарушений (мутаций). В ряде исследований уже показаны впечатляющие возможности полногеномного сканирования на образцах сухих пятен крови, и даже сделаны предположения о возможности полного геномного секвенирования у новорожденных с использованием малоинвазивных методов забора биологического материала.

Редкие (орфанные) заболевания в большинстве своем относятся к группе заболеваний с прогрессивным течением и ранним летальным исходом. Именно поэтому ранняя диагностика дает возможность своевременно подобрать пациенту эффективную терапию. Неонатальный скрининг данной группы заболеваний, основанный на современных методах молекулярно-генетической диагностики, может служить тем краеугольным камнем, который поможет своевременно установить диагноз, определить прогноз и даже спасти множество жизней.

Безусловно, использование разработанных методов нуждается в широком обсуждении и осторожном принятии решений в связи с возникающими этическими проблемами, связанными с выявлением носительства патологических генов или досимптоматическим обнаружением болезней, не имеющих эффективных методов лечения. Однако, темпы развития науки существенно опережают описание новых нозологических форм, и, следовательно, социальную значимость раннего выявления таких болезней невозможно переоценить.

Мы надеемся, что эта книга поможет ознакомиться широкому кругу педиатров и врачей других специальностей с клиническими проявлениями редких (орфанных) болезней для раннего выявления, своевременного и адекватного лечения и профилактики возникающих осложнений.

Директор Научного центра здоровья детей,
Главный внештатный специалист педиатр
Министерства здравоохранения РФ,
Председатель Исполкома Союза педиатров России,
академик РАН
А.А. Баранов

Директор НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей —
заместитель директора Центра по науке,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического
факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA),
президент Европейской педиатрической ассоциации ЕРА/UNEPSA,
советник ВОЗ, член-корреспондент РАН, профессор
Л.С. Намазова-Баранова

РАЗДЕЛ I.

РЕДКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ (ABETALIPORPROTEINAEMIA)

МКБ-10: E78; OMIM 200100

Определение. Абеталипопротеинемия — редкое врожденное заболевание с мультисистемными проявлениями, характеризующееся нарушением всасывания жиров, акантоцитозом и гипохолестеринемией.

С годами у пациентов прогрессирует дефицит жирорастворимых витаминов, в том числе с формированием атипичного пигментного ретинита, «ночной слепоты», коагулопатии, нейропатии и миопатии. Впервые заболевание описано F.A. Bassen и A.L. Kornzweig в 1950 г.

Синонимы: синдром Бассена–Корнцвейга.

Эпидемиология. Распространенность меньше 1: 1 000 000 населения.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Причина абеталипопротеинемии — абсенс-мутация функциональной единицы 97-KDa гена *MTTP* (*Microsomal Triglyceride Transporter Protein*), расположенного на коротком плече 4-й хромосомы (4q22-24), ответственного за экспрессию белка — микросомального транспортера триглицеридов. Ген, ответственный за продукцию β-липопротеинов, в частности аполипопротеина В (хиломикронов), приводит к нарушению синтеза и всасывания триглицеридов, которые необходимы для всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) в тонкой кишке и транспорта их в печень. Нарушение синтеза липопротеидных комплексов приводит к дефекту клеточных мембран, который наиболее очевиден при исследовании эритроцитов, приобретающих форму звездчатых акантоцитов.

Клинические проявления

В период новорожденности и грудном возрасте — тяжелая мальабсорбция жиров, гипохолестеринемия с рождения; младенцы выживают при своевременной диагностике или получающие полное парентеральное питание.

Непереносимость жиров сохраняется всю жизнь, на мальабсорбцию жира не влияет применение высоких доз липазы.

Хронический дефицит липопротеидов сказывается на структуре мембран всех клеток организма. В частности нарушается структура реснитчатого эпителия, что приводит к дефекту мукоцилиарного клиренса (обструктивным бронхитам, трахеиту, хроническим инфекциям ротоносоглотки), отмечаются эрозивные дефекты слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта (кислотозависимого генеза, репарация слизистой оболочки страдает).

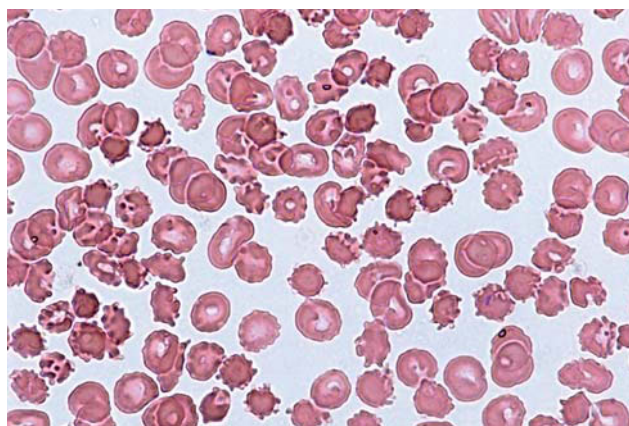
Пигментная ретинопатия.

Диагностика**Клиническая симптоматика:**

нарушения всасывания в кишечнике, а также (вследствие демиелинизации аксонов) нарушения координации, атаксия, нистагм, пигментная дегенерация сетчатки, стеатогепатит, отставание в физическом и умственном развитии.

Лабораторная диагностика:

гипохолестеринемия, дефицит липопротеидов низкой и очень низкой плотности; коагулопатия (обусловлена дефицитом витамина К), акантоциты в мазке крови.



Акантоциты периферической крови: 60–85% в мазках, макроцитарная анемия (MCV 97,4 fl). На фоне лечения: акантоцитов 16%, MCV 80 fl

Дифференциальный диагноз:

- муковисцидоз;
- аутосомно-рецессивный нейроакантоцитоз и др. (табл.)

Таблица. Дифференциально-диагностический алгоритм симптомов абеталипопротеинемии

Симптом	Особенности	Дифференциальный диагноз
Акантоциты	Шпоровидные эритроциты (эхино- и акантоциты)	Эхиноциты — эритроциты, поверхность которых равномерно покрыта треугольными выростами, могут появиться при уремии. Акантоциты (с 5–10 шипообразными отростками) обнаруживают при аутосомно-рецессивных нейроакантоцитозах (акантоциты и прогрессирующая дегенерация базальных ганглиев), хореоакантоцитозе и X-сцепленном синдроме McLeod, абеталипопротеинемии. При этих заболеваниях акантоциты необходимо отличать от эхиноцитов
Мальабсорбция (стеаторея)	Первичная (врожденная)	Муковисцидоз, врожденная гипоплазия поджелудочной железы (синдромы Швахмана–Даймонда, Йоханссона–Близзарда, Пирсона и др.), врожденная недостаточность панкреатической липазы и колипазы, врожденная атрезия желчных ходов, дефицит энтерокиназы, врожденная атрофия/гипотрофия тонкой кишки

Симптом	Особенности	Дифференциальный диагноз
Гипохолестеринемия	С рождения	Кахексия, голодание; синдром мальабсорбции; обширные ожоги; тяжелые острые заболевания и инфекции; некроз гепатоцитов, терминальная стадия цирроза печени, гепатокарцинома; сепсис; гипертиреоз; хроническая сердечная недостаточность; гипо- и абетапопротеинемия, клинически сходные заболевания с разной генетической основой (АРО-В мутацией с доминантным наследованием при семейной гипобетапопротеинемии и МТТР при абетапопротеинемии); дефицит α -липопротеина (болезнь Танжера); мегалобластическая анемия; талассемия; хронические обструктивные заболевания легких, туберкулез легких; прием препаратов, снижающих уровень холестерина; прием некоторых лекарственных препаратов (кломифена, эстрогенов, интерферона, неомицина, тироксина, кетоконазола)
Пигментная ретинопатия (ПР)	Снижение остроты ночного зрения (следствие дефицита витамина А) и сужение полей зрения	Аутосомно-рецессивная форма ПР, аутосомно-доминантная форма с медленным прогрессированием: X-сцепленная рецессивная — наиболее тяжелая форма пигментного ретинита с полной потерей зрения на 4-м десятилетии жизни. ПР при синдроме Рефсума, липофусцинозе, мукополисахаридозах типов I, II и III, синдроме Барде–Бидля, наследственной атаксии и миотонической дистрофии

Лечение. Заключается в назначении высоких доз жирорастворимых витаминов, и особенно токоферола.

Прогноз заболевания зависит от формирования цирроза печени вследствие стеатогепатита, отложения эфиров холестерина, развития атаксии (обычно 3-я декада жизни) и слепоты к 4-й декаде жизни вследствие пигментной дегенерации сетчатки. Дефицит кератинов, витамина А приводит к гиперплазии слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки.

Клинический пример

Мальчик Г., возраст 10 лет 8 мес (рис.).

Наследственный анамнез: кровнородственный брак, 3-я беременность (1-я — здоровая девочка; 2-я — ребенок умер в месячном возрасте, предположительно от кишечной инфекции; отмечалась аналогичная клиническая картина полифекалии, приведшая к эксикозу; девочка от 4-й беременности здорова).

Анамнез жизни: вес и рост при рождении в норме; с месячного возраста перестал прибавлять в весе, полифекалия и стеаторея при хорошем аппетите. За первый год жизни неоднократно госпитализировался с целью парентерального питания, после 1 года жизни отмечалось относительное улучшение на низкожировой диете. Многократно исключался муковисцидоз. После формирования цирроза и портальной гипертензии, морфологически подтвержденных, направлен в гастроэнтерологическое отделение НИЦЗД.

При поступлении: вес ребенка 22 кг, рост 117 см (< 3 δ , отставание 12–20 см), состояние по заболеванию средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. *Внешний вид:* кукольный, инфантильный. Весо-ростовые показатели и пропорции тела соответствуют 7-летнему возрасту. На лице — сосудистые звездочки, капиллярит. Из носа гнойные выделения. Гнойный конъюнктивит, блефарит. Продуктивный кашель, проводные хрипы. Гепатомегалия +4–5 см, спленомегалия +3 см.

Результаты обследования

Установлены относительная и абсолютная **лимфопения** — 11% (норма 20–50%) и $1,0 \times 10^9$ /л ($1,0 \times 10^9$ /л); макроцитарная анемия с повышением среднего объема эритроцитов — CMV 97,4 fl (77–94 fl), 60–85% акантоцитов; **дефицит витамина В₁₂** — 177 пг/мл (208–964); повышенная активность креатинфосфокиназы — 361 (25–194) и лактатдегидрогеназы 290 МЕ/л (91–225); **гипохолестеринемия** 1,2 ммоль/л (3,1–5,2 ммоль/л); АЛТ 44 ед/л, АСТ 93 ед/л (5–40); гепатит минимальной степени активности, гамма-глутамилтранспептидаза (ГТТ) в норме. Низкое содержание витамина В₁₂ в сочетании с мегалобластной анемией стало основанием для назначения цианокобаламина. Эластография печени 5,9 кПа соответствует фиброзу 1-й степени (по шкале Metavir), диагностическая точность 88,6%, ложноотрицательные результаты могут быть связаны с жировой инфильтрацией печени, характерной для абеталипопротеинемии. Костный возраст соответствует календарному.

Установлен этиологический диагноз абеталипопротеинемии на основании специфического липидного статуса и акантоцитоза, отражающего дефект мембран эритроцитов.

Проведено лечение: витамин Е по 9 капсул в день (100 мг/кг в сут) + витамин А по 1 капсуле в день, альфакальцидол по 0,25 мкг 2 раза в день, менадион (Викасол) по 15 мг 2 раза в день, витамин В₁₂ по 1,0 в/м № 4, препарат карнитина (Элькар 20% в дозе 10 мл/сут), комплекс витаминов и метаболитов (Цитофлавин



Внешний вид ребенка 10 лет 8 мес с абеталипопротеинемией, статус соответствует 6–7 г. Костный возраст от календарного не отстает

по 1/2 таблетки 2 раза в день), урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк по 250 мг на ночь); местная терапия конъюнктивита. Амбулаторно рекомендовано продолжить ежедневный прием витаминов Е и А, гепатопротектора.

За 8 мес амбулаторного наблюдения вырос на 10 см, перестал болеть респираторными инфекциями, улучшился профиль коагуляции: протромбиновый индекс (ПТИ) увеличился с 43 до 73% (норма 70–100%).

Список рекомендованной литературы

1. Bassen F.A., Kornzweig A.L. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood*. 1950; 5: 381–387.
2. Berriot-Varoqueaux N., Aggerbeck L., Samson-Bouma M., Wetterau J.R. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr*. 2000; 20: 663–697.
3. Jung H., Danek A., Walker R. Neuroacantocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 68–69.
4. Shils M.E., Olson J.A., Shike M. Modern nutrition in health and disease. *Lea & Febiger*. 1994. URL: <http://www.vitamini.ru>
5. Rader D., Brewer H. Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA*. 1993; 270: 865–869.
6. Singh V. Low LDL Cholesterol (Hypobetalipoproteinemia) updated Jan 3. 2012. URL: <http://emedicine.Medscape.com/article/121975-overview>
7. Zamel R., Khan R., Pollex R., Hengele R. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 19–29.

АКРОДЕРМАТИТ ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЙ (ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA)

МКБ-10: E83.2; OMIM 201100

Определение. Акродерматит энтеропатический — наследственный дерматоз, обусловленный мальабсорбцией цинка в тонком кишечнике в результате врожденного отсутствия фермента олигопептидазы; характеризуется везикулобуллезными высыпаниями (преимущественно вокруг естественных отверстий и на дистальных отделах конечностей), алопецией и диареей.

Синонимы: синдром Данболта–Клосса, синдром Брандта.

Эпидемиология. Распространенность в популяции составляет 1:5000–1:6500. Чаще встречается среди детей, рожденных от близкородственного брака.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. В основе болезни лежит мутация гена *SLC39A4*, расположенного на хромосоме 8 q24.3, который кодирует трансмембранный белок — цинк-связывающий фактор (ЦСФ). Развивается нарушение процессов всасывания в кишечнике за счет дефицита цинка и отсутствия фермента олигопептидазы (гидролизует олигопептиды, возникающие при распаде белков). У здоровых лиц всасывание цинка осуществляется в двенадцатиперстной кишке с помощью цинк-



Пациент Р., 7 месяцев. Диагноз: «Энтеропатический акродерматит». В течение 2 месяцев лечился в стационаре районной больницы с диагнозом: «Атопический дерматит» без клинического эффекта

А. Пациент Р., 5 лет (наблюдение в динамике), проявления энтеропатического акродерматита (глоссит и перианальный дерматит с кандидозной инфекцией) на фоне прекращения приема препарата цинка в течение месяца из-за его отсутствия в аптечной сети

Б. Пациент Р., 5 лет 3 месяца (наблюдение в динамике), регресс клинических проявлений на фоне возобновления приема препарата цинка. В настоящее время мальчику 12 лет: при ежедневном приеме препарата цинка обострений кожного процесса не отмечается



А–В. Пациентка Т., 5 месяцев. Высыпания на кистях, стопах, в складках, на коже щек с четкими границами ярко-розовой окраски; зуд отсутствует

связывающего фактора (ЦСФ) — низкомолекулярного белка, который выделяется поджелудочной железой. ЦСФ имеется в материнском молоке и отсутствует в коровьем. Поэтому возникновение или прогрессирующее течение болезни происходит обычно при переводе ребенка с естественного вскармливания на искусственное. Вследствие возникающей из-за недостаточности ЦСФ гипоцинкемии нарушается обмен триптофана, снижается синтез ряда аминокислот, происходит перенасыщение клеток жирными кислотами, триглицеридами. Дефицит цинка приводит к снижению функции Т клеток и нарушению клеточного иммунитета. Развивается цитолиз Т клеток, активируются натуральные киллеры, снижается напряженность клеточного и гуморального иммунитета. Изменяется соотношение линолевой и олеиновой кислот, нарушающее функциональную активность эпидермиса. Обнаруживаемые на коже, слизистых оболочках и в кишечнике кокки, грибы рода *Candida*, простейшие появляются вторично или в результате развивающегося иммунодефицита. Олигоспермия и гипогонадизм, а также фотофобия прогрессируют в результате снижения уровня цинка и нарушения обменных процессов. Около 20% больных — дети, родившиеся от кровнородственных браков.

Клинические проявления

Основные клинические проявления возникают у детей в грудном возрасте, часто после перевода их на искусственное или смешанное вскармливание.

Кожные покровы. Сыпь симметричная, располагается в крупных складках, вокруг рта, глаз, а также в аногенитальной области, области ягодиц, разгибательных поверхностях коленных и локтевых суставов.

Сыпь полиморфная, вначале эритематозная, везикуло-пустулезная или буллезная; постепенно сливается в крупные мокнущие эрозированные очаги, покрывающиеся корками серозного или серозно-гнойного характера. Очаги иногда напоминают импетиго, псориаз (при слабо выраженной экссудации). В крупных складках очаги могут иметь причудливую конфигурацию с четкими границами, насыщенной красной окраской, мацерацией. В области крупных суставов иногда отмечаются слегка шелушащиеся лихеноидные элементы красноватого оттенка. Почти у всех больных в зонах поражения — признаки вторичной гнойной инфекции. Около 97% больных имеют паронихии, дистрофии ногтей, нередко

отторжение ногтевых пластинок. Почти постоянным признаком является алопеция разной степени выраженности, нередко тотальная.

У девочек бывают явления вульвита, у мальчиков — баланопостита; другой патологии со стороны мочевыводящей системы не наблюдается. Почти у 70% больных в соскобах с очагов, расположенных на коже и слизистых оболочках, обнаруживаются грибы рода *Candida*.

Органы дыхания, костно-мышечная, центральная нервная и сердечно-сосудистая системы не поражаются.

Орган зрения: у многих больных развиваются блефарит и/или конъюнктивит, сопровождающиеся фотофобией. При этом в резко выраженных случаях характерно своеобразное положение головы (наклонена к туловищу), выражение лица хмурое, злобное (взгляд исподлобья) из-за выраженного блефароспазма.

Желудочно-кишечная система: на слизистой оболочке рта часто наблюдаются явления стоматита, лейкокератоза, встречаются также глоссит, заеды. Одновременно с кожными проявлениями (иногда раньше) у 91% больных появляется диарея разной степени выраженности. Стул обильный, пенистый, желто-серого цвета (стеаторея). У некоторых детей из-за появления спастических болей в животе наблюдается характерная поза: ребенок лежит с приведенными к животу коленями и локтями, страдальческим выражением лица. Поносы, не поддающиеся обычной терапии, приводят к истощению, задержке роста. Дети становятся плаксивыми, апатичными, отличаются негативизмом в поведении, отстают в умственном развитии. В результате вторичного иммунодефицита часты различные инфекции.

Диагностика

Внешний вид больного, а также сочетание изменений на коже с симптоматикой дисфункции желудочно-кишечного тракта.

Лабораторная диагностика: снижение содержания цинка в волосах, уровень цинка в крови ниже 13 ммоль/л, в моче — ниже 500 мг/дл.

Морфологическая диагностика: гистология: в эпидермисе отмечаются явления акантолиза, межклеточный отек с образованием супрабазальных пузырей, в дерме — картина неспецифического дерматита с лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг сосудов. При изучении биоптата слизистой оболочки тонкой кишки — низкая активность сукцинатдегидрогеназы и лейцинаминопептидазы.

Дифференциальный диагноз:

- распространенный кандидоз;
- псориаз;
- буллезный эпидермолиз.

Лечение. Постоянное применение препаратов цинка предотвращает развитие симптомов энтеропатического акродерматита. Прекращение приема препаратов цинка способствует обострению и прогрессированию болезни.

Прогноз. Течение длительное, с периодами обострения. В период полового созревания возможно некоторое смягчение симптоматики. Без лечения больные

погибают от интеркуррентных заболеваний. Прогноз зависит от своевременной диагностики, адекватности и систематичности лечения.

Список рекомендованной литературы

1. Kumar P., Lal N.R., Mondal A.K., Mondal A., Gharami R.C., Maiti A. Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online J.* Mar 15 2012; 18 (3): 1.
2. Eide D.J. The SLC39 family of metal ion transporters. *Pflugers Arch.* Feb 2004; 447(5): 796–800.
3. Wang S., Xue L., Guo Z.P., Wang L., Yang Y. A novel SLC39A4 gene mutation in the family of an acrodermatitis enteropathica patient with an unusual presentation. *Br. J. Dermatol.* Aug 5 2008.
4. Nakano H., Nakamura Y., Kawamura T. et al. Novel and recurrent nonsense mutation of the SLC39A4 gene in Japanese patients with acrodermatitis enteropathica. *Br. J. Dermatol.* Jul 2009; 161 (1): 184–6.
5. Schmitt S., Kury S., Giraud M., Dreno B., Kharfi M., Bezieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat.* Jun 2009; 30(6): 926–33.
6. Murthy S.C., Udagani M.M., Badakali A.V., Yelameli B.C. Symptomatic zinc deficiency in a full-term breast-fed infant. *Dermatol Online J.* Jun 15 2010; 16 (6): 3.

АНГИДРОТИЧЕСКАЯ ЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ (ANHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA)

OMIM 305100, 129490, 224900, 300291

Определение. Ангидротическая эктодермальная дисплазия (АЭД) — гетерогенная группа тяжелых наследственных заболеваний с врожденными пороками развития, различно проявляющихся фенотипически и характеризующихся недоразвитием органов и тканей эктодермального происхождения, таких как, зубы, ногти, волосы, потовые и сальные железы. Впервые заболевание было описано J. Touraine в 1848 г, затем в 1913 г. — немецким стоматологом J. Christ и в 1929 г. — немецким дерматологом H. Siemens.

Синонимы: синдром Криста–Сименса–Турена, синдром WEECH.

Эпидемиология. Частота встречаемости этого заболевания составляет 1 на 5 000–10 000 новорожденных [1].

Тип наследования. Выделяют 4 формы заболевания: 3 формы ангидротической эктодермальной дисплазии наследуются X-сцепленно рецессивно (OMIM: 305100), аутосомно-доминантно (OMIM: 129490) и аутосомно-рецессивно (OMIM: 224900) и выделяют 4 форму ангидротической эктодермальной дисплазии с иммунодефицитом, наследуемая X-сцепленно рецессивно (OMIM: 300291).

Этиология, патогенез. В настоящее время выделены 4 гена на разных хромосомах и более 200 мутаций. При X-сцепленной рецессивной АЭД ген эктодисплазина (EDA и EDA1), кодирующий эктодисплазин-А, картирован на хромосоме Xq12–q13.1; ген EDAR при аутосомно-доминантной АЭД, кодирующий рецептор эктодисплазина, определен на хромосоме 2q11–q13; ген EDARADD, кодирующий эктодисплазин-А рецептор ассоциированный с доменом смерти, установлен на хромосоме 1q42.2–q43 относится к аутосомно-рецессивной форме АЭД. При ангидротической эктодермальной дисплазии с иммунодефицитом выявлены мутации в гене NEMO, приводящим к снижению активации NFκB, который, в свою очередь, участвует в иммунном ответе [1].

Клинические проявления

Выделяют основную триаду симптомов: гипогидроз или ангидроз, гипо- или адонтия и гипотрихоз. Для данного заболевания характерен типичный фенотип: высокий лоб с выступающими лобными буграми и надбровными дугами, западающая переносица, седловидный нос, выпяченные утолщенные губы, впалые щёки, деформация ушных раковин (оттопыренные уши), разреженность бровей и ресниц, отмечается диффузная или тотальная алопеция, низкий рост. Часто обнаруживаются явления себорейного или атопического дерматита. Явления гиперпигментации в периорбитальной области.

Наблюдается частичная или полная адентия; зубы в большинстве случаев конической формы, нередко отсутствуют одна или несколько групп зубов, но никогда не отсутствуют клыки.

Больные склонны к кожным и респираторным инфекциям из-за недоразвития выделительных желез. Гипо- и ангидроз приводит к приступам гипертермии, что впоследствии может привести к умственной отсталости и даже к летальному исходу.

Железы желудочно-кишечного тракта, носовой полости, а также слезные и бронхиальные железы атрофичны. Отсутствие слезной жидкости может привести к развитию язвенного кератита и слепоты.

Диагностика

Основывается на характерных клинических проявлениях, а также на данных гистопатологического исследования. Для определения наличия или отсутствия пор, а также температурных зон прибегают к методу термографии.

Дифференциальный диагноз:

- другие типы эктодермальной дисплазии;
- атопический дерматит;
- ихтиозиформные заболевания;
- состояния гипертермии (лихорадки), вызванные инфекционными агентами или имеющие центральный генез.

Лечение симптоматическое. Рекомендовано избегание любого вида перегревания и оптимизация микроэкологических условий, своевременная санация полости рта и исправление врожденной аномалии зубов с помощью протезирования [2]. Постоянное использование на кожу увлажняющих средств.

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Прогноз для жизни благоприятный. Многие пациенты имеют обычную продолжительность жизни.



Ребенок 6 лет с характерными клиническими проявлениями заболевания: высокий лоб с выступающими лобными буграми и надбровными дугами, западающая переносица, седловидный нос, оттопыренные уши, разреженность бровей, диффузная алопеция, характерная гиперпигментация вокруг глаз



Тот же ребенок. Зубы конической формы



Ребенок 4 лет с выпяченными утолщенными губами, высокий лоб с выступающими лобными буграми и надбровными дугами, западающая переносица, седловидный нос, разреженность бровей и волос на волосистой части головы



Тот же ребенок. Частичная адентия; зубы конической формы



Частичная адентия; зубы конической формы

Список рекомендованной литературы

1. Mokhtari S., Mokhtari S., Lotfi A. Christ-siemens-touraine syndrome: a case report and review of the literature. *Case Rep Dent.* 2012; 2012: 586418.
2. Aydinbelge M., Gumus H.O., Sekerci A.E. et al. Implants in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia: an alternative approach to esthetic management: case report and review of the literature. *Pediatr Dent.* 2013; 35 (5): 441–446.

АТАКСИЯ ФРИДРЕЙХА (FRIEDREICH'S ATAXIA)

МКБ-10: G11.1; OMIM 229300

Определение. Атаксия Фридрейха — аутосомно-рецессивное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ранним началом мозжечковой атаксии с кортикоспинальной симптоматикой и арефлексией. Деформации скелета и гипертрофическая кардиомиопатия — также характерные признаки данного заболевания.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Наиболее часто встречающаяся форма наследственных атаксий — ее распространенность составляет 1:50 000. Наблюдается чаще среди лиц европеоидной расы, практически не встречается у представителей других рас.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Ген фратаксина (*FXN*), мутации которого вызывают заболевание, был картирован на хромосоме 9q13-9. Фратаксин — белок митохондриального матрикса, который связывается с Fe^{2+} и способствует переходу железа в цитозоль. Дефицит фратаксина вызывает накопление железа в митохондриях, что приводит к гибели клетки из-за аккумуляции свободных радикалов. Главный патофизиологический признак атаксии Фридрейха — это отмирание («dying back» phenomena) аксонов. Процесс начинается с потери крупных периферических аксонов и последующего глиоза. Постепенно происходит истончение спинного мозга. Клетки миокарда также подвергаются процессу дегенерации и замещаются макрофагами и фибробластами.

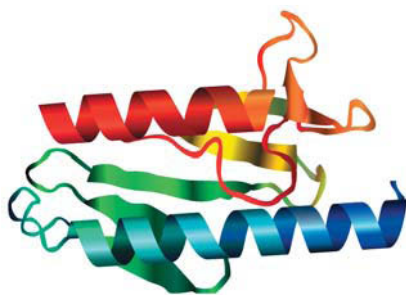
Клинические проявления

Начало заболевания в возрасте 4–20 лет, чаще всего первые симптомы появляются в возрасте 12 лет. В начальной стадии заболевание проявляется мышечной слабостью, нестабильностью при ходьбе, трудностью при беге, сведением мышц после физической нагрузки.

При неврологическом осмотре: атаксия, более выраженная в ногах, чем в руках; тандемная ходьба и стояние на одной ноге дольше нескольких секунд не пред-



Внешний вид ребенка с атаксией Фридрейха



Белок фратаксин



Полая стопа у пациентки с синдромом Фридрейха

ставляется возможным, утрата вибрационной чувствительности и проприоцепции, положительная проба Ромберга, отсутствие коленного рефлекса, положительный симптом Бабинского, формирование полой стопы и кифосколиоза.

С течением болезни атаксия прогрессирует, появляется интенционный тремор, тремор мышц лица, горизонтальный нистагм, дисфагия и дизартрия.

Сердечно-сосудистая система: развивается гипертрофическая кардиомиопатия.

Эндокринная система: у 10% пациентов развивается диабет.

Диагностика

Диагноз ставится на основании следующих показателей:

Клиническая симптоматика: мышечная слабость, атаксия.

Лабораторная диагностика: умеренное повышение уровня креатинфосфокиназы, снижение количества и качества митохондрий.

Молекулярно-генетический анализ – мутация гена *FHN*.

МРТ спинного мозга: картина атрофии цервикального отдела.

ЭКГ и Эхо-КГ: признаки гипертрофической кардиомиопатии у 65% больных.

Подтверждение диагноза: изменения показателей длиннолатентных зрительных и слуховых вызванных потенциалов; замедленные соматосенсорные вызванные потенциалы; нарушение проводимости чувствительных нервов.

Дифференциальный диагноз:

- дефицит витамина E;
- болезнь Рефсума;
- *tabes dorsalis* (сухотка спинного мозга);
- митохондриальные энцефалопатии;
- синдром Маринеску–Шегрена;
- болезнь Шарко–Мари–Тута.

Лечение. Симптоматическое: метаболическая терапия; коррекция сердечно-сосудистых нарушений, нейроортопедическая реабилитация.

Прогноз. Глубокая инвалидизация. Продолжительность жизни в среднем 37 ± 14 лет.

Список рекомендованной литературы

1. Delatycki M.B., Williamson R., Forrest S.M. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet.* 2000; 37: 1–8.
2. Pandolfo M. Friedreich ataxia: The clinical picture. *Journal of Neurology.* 2009; 256 (Suppl. 1): 3–8.
3. Kliegman R.M., Behrman R.E., Stanton B.F., Jenson H.B. Nelson's textbook of pediatrics. 2007. 1661 p.
4. Facts About Friedreich's Ataxia (FA). *Muscular Dystrophy Association.* 2011. URL: <http://www.mdausa.org/publications/fa-fried-qa.html>

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ E (AUTOSOMAL-DOMINANT HYPER-IgE-SYNDROME)

МКБ-10: D82.4; OMIM 147060

Определение. Аутосомно-доминантный синдром гипериммуноглобулинемии E — это первичное иммунодефицитное состояние, сопровождающееся стафилококковыми и грибковыми инфекциями.

Синонимы: синдром Джоба, дефицит *STAT3*.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, большинство случаев болезни связаны с мутациями *de novo*.

Этиология, патогенез. Мутации в гене *STAT3* (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), который кодирует фактор транскрипции — белок *STAT3*. Белок *STAT3* участвует в сигнальных путях различных цитокинов, включая IL 2, IL 6, цилиарный нейротрофический фактор, онкостатин M; фактор, ингибирующий лейкоз; интерфероны, IL 10, а также IL 12, IL 23, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, лептин, гормон роста. В результате патологии синтеза белка *STAT3* нарушается нормальное функционирование CD4+ Т-клеток, В-клеток, остеокластов, макрофагов и моноцитов.

Клинические проявления

Синдром Джоба включает классическую триаду симптомов: повторные гнойные инфекции кожи, повторные деструктивные пневмонии и очень высокий уровень IgE в крови.

Первые признаки болезни обычно появляются в период новорожденности: атопический дерматит, на фоне которого развиваются повторные стафилококковые и грибковые инфекции кожи (причем «холодные», то есть с минимальными местными признаками воспаления — без гиперемии, боли и местного повышения температуры). Уже на первом году жизни могут возникать повторные стафилококковые пневмонии, приводящие к формированию бронхоэктазов и кист легких. У пациентов с уже имеющимися деструктивными изменениями в легких могут возникать пневмонии, вызванные грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas*) и грибами (*Aspergillus*). Характерны высокий уровень IgE (часто более 2000 МЕ/мл) и эозинофилия (более 800 клеток в мкл). К подростковому возрасту начинают проявляться характерные особенности внешности, такие как асимметрия лица, глубоко посаженные глаза, широкий нос. Другие изменения, характерные для гипер-IgE-синдрома, включают патологию зубов, костей, органов желудочно-кишечного тракта, сосудов.

Зубы: задержка прорезывания молочных зубов.

Костная система: переломы костей при незначительных травмах, в подростковом возрасте — сколиоз.

Сосуды: аневризмы сосудов, предрасполагающие к инфаркту миокарда и субарахноидальным кровоизлияниям.

Желудочно-кишечный тракт: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, другие нарушения моторики пищевода и кишечника, грибковые инфекции слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (кандидоз, гистоплазмоз, *Cryptococcus* и *Coccidioides*).

Диагностика

Основа диагностики — характерная клиническая картина. Существуют клинические шкалы, с помощью которых можно оценить вероятность аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома у пациента.

Диагноз подтверждается с помощью генетического тестирования (мутации в гене *STAT3*).

Дифференциальный диагноз:

- атопический дерматит с тяжелым течением;
- аутосомно-рецессивный синдром гипериммуноглобулина E;
- комбинированный иммунодефицит, ассоциированный с DOCK8;
- дефицит ТУК2;
- синдром Вискотта–Олдрича;
- синдром Нетертона;
- синдром Омен.

Лечение. Этиотропного лечения гипер-IgE-синдрома не существует.

Для профилактики гнойных инфекций кожи и пневмоний используются антибиотики, эффективные против *Staphylococcus aureus*. Также используются местные антисептики — ванны с хлорсодержащими отбеливателями и купание в хлорированном бассейне. Пациентам с гипер-IgE-синдромом рекомендуется регулярно проводить рентгенографию легких (пневмония может протекать без лихорадки). В случае развития деструктивных изменений легких (bronхоэктазы или кисты легких) следует использовать препараты, спектр действия которых шире и включает грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas*) и грибы (*Aspergillus*).

При появлении признаков инфекции нужно провести посевы мазков с кожи, посев мокроты, рентгенографию легких и начать антибактериальную и противогрибковую терапию. Учитывая возможные сосудистые аномалии, необходимо контролировать артериальное давление. При наличии аневризм сосудов используются антикоагулянты и дезагреганты, однако их применение сопряжено с риском легочного кровотечения у таких пациентов. Подростки с гипер-IgE-синдромом должны проходить регулярное скрининговое обследование на предмет сколиоза. Для уменьшения проявлений атопического дерматита и зуда используются H₁-гистаминоблокаторы, а для профилактики остеопении и переломов костей — препараты кальция и витамин D.

Прогноз. Пациенты с гипер-IgE-синдромом обычно доживают до взрослого возраста, но продолжительность жизни таких людей, как правило, снижена. Причина летального исхода — легочные инфекции, вызванные грамотрицатель-

ными бактериями (*Pseudomonas*) и нитчатými грибами; кроме того, у таких пациентов повышена заболеваемость лимфомами.

Клинический пример

Девочка, 11 лет, обратилась с жалобами на длительный кашель, кожные высыпания. У девочки с первого года жизни проявления атопического дерматита, рецидивирующие «холодные» гнойные инфекции кожи. В течение нескольких месяцев девочку беспокоит кашель без лихорадки.

При обследовании: в общем анализе крови лейкоциты $10,62 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,93 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $6,4 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы $1,12 \times 10^9/\text{л}$, IgE общий $> 3000 \text{ МЕ/мл}$, IgG 31,48 г/л, IgA 2,64 г/л, IgM 1,22 г/л.

На рисунках представлены фотографии пациентки и результаты компьютерной томографии легких.

У ребенка диагностирован гипер-IgE-синдром. На фоне антибактериальной терапии амоксициллином-клавуланатом и использования местных антисептиков прекратилось рецидивирование гнойных инфекций кожи, купировался кашель.



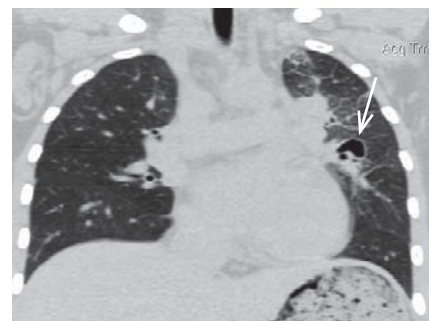
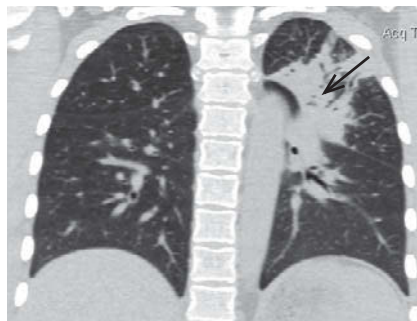
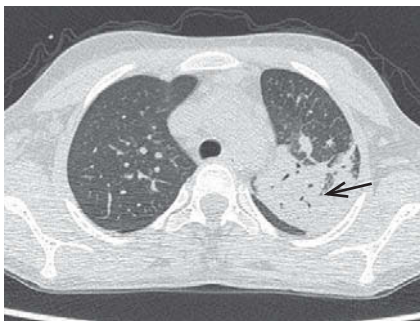
Внешний вид пациентки с гипер-IgE-синдромом



Недавно появившиеся пустулы, язвы, корочки и рубцы после заживших гнойных элементов на коже, лихенификация и гиперпигментация кожи у пациентки с гипер-IgE-синдромом



Поражение кожи на фоне гипер-IgE-синдрома: язва с небольшой гиперемией вокруг



На компьютерной томограмме легких визуализируются инфильтративные изменения легочной ткани в S₁₋₂ и S₄₋₅ левого легкого, бронхоэктазы, единичные кисты в язычковых сегментах слева

Список рекомендованной литературы

1. Amy P. Hsu, Joie Davis, Jennifer M. Puck, Steven M. Holland, Alexandra F. Freeman. Autosomal Dominant Hyper IgE Syndrome. *Gene Reviews*. 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/>
2. DeWitt C.A., Bishop A.B., Buescher L.S., Stone S.P. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May; 54 (5): 855–65. Review.
3. Grimbacher B., Schaffer A.A., Holland S.M., Davis J., Gallin J.I., Malech H.L., Atkinson T.P., Belohradsky B.H., Buckley R.H., Cossu F., Espanol T., Garty B.Z., Matamoros N., Myers L.A., Nelson R.P., Ochs H.D., Renner E.D., Wellinghausen N., Puck J.M. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999; 65: 735–44.
4. Szczawinska-Poplonyk A.I., Kycler Z., Pietrucha B., Heropolitanska-Pliszka E., Breborowicz A., Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome — clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 15; 6: 76. Doi: 10.1186/1750-1172-6-76.

АХОНДРОПАЗИЯ (ACHONDROPLASIA)

МКБ-10: Q77.4; OMIM:100800

Определение. Ахондроплазия — наследственная болезнь, характеризующаяся системным поражением скелета в результате нарушения энхондрального остеогенеза; проявляется карликовостью, короткими конечностями при обычной длине туловища, деформацией нижних конечностей и позвоночника со стенозом позвоночного канала и относительной макроцефалией.

Болезнь известна с глубокой древности. Первое ее описание принадлежит Ф. Глиссону (1660). Термин «ахондроплазия» ввел Парро (J.M.J. Parrot, 1876), а П. Мари (1900) подробно описал клинические проявления, картину заболевания. Широкое распространение получил также термин «хондродистрофия», предложенный Кауфманном (E. Kaufmann, 1892).

Синонимы: хондродистрофия, диафизарная аплазия, хондродистрофический нанизм, ахондроплазия плода, болезнь Парро–Мари, врожденная хондродистрофия, хондродистрофия гипопластическая, микромелический нанизм.

Эпидемиология. Частота наследования: 1:100 000 (по данным зарубежных источников, 1:40 000–1:26 000).

Тип наследования: аутосомно-доминантный, в 80% — спорадические случаи, обусловленные мутацией *de novo*.

Этиология, патогенез. Ген *FGFR3* (рецептор фактора роста фибробластов), мутации которого вызывают заболевание, картирован на хромосоме 4p16.3, состоит из 19 экзонов; наиболее частая мутация Gly380Arg (замена глицина на аргинин в 380-м положении). При ахондроплазии нарушаются процессы энхондрального окостенения на фоне нормального эностального и периостального окостенения. В результате порочного, беспорядочного расположения клеток росткового хряща нарушается процесс окостенения, и рост костей в длину замедляется. Поражаются кости, развивающиеся из хондробластической системы — кости конечностей и основания черепа; рост костей соединительнотканного (дистального) происхождения не нарушается, поскольку периостальный и эндостальный рост не нарушен; диафизы трубчатых костей не только укорочены, но и утолщены, их рельеф резко усилен за счет чрезмерного развития костной ткани в местах прикрепления мышц.

Клинические проявления

Внешний вид. Непропорциональная низкорослость за счет укорочения конечностей (в основном ризомелическое): длина доношенного ребенка при рождении обычно 46–48 см, рост взрослых — 120–130 см; макрокrania, диспропорция мозговой и лицевой части черепа, укорочение основания черепа, уменьшенные размеры большого затылочного отверстия, вентрикуломегалия,

гипоплазия средней трети лица, узость носовых ходов, седловидный нос, небо-фарингеальная гипотония; в 1–75% случаев присутствует синдром обструктивного апноэ во сне.

Костно-мышечная система. Кисти и стопы широкие, короткие. Характерна брахидактилия, изодактилия (неправильная пальцевая формула: имеют почти одинаковую длину); выражен поясничный лордоз и кифоз. К школьному возрасту обычно развивается варусная деформация нижних конечностей и нестабильность в коленных суставах. Рентгенологически определяется утолщение и укорочение длинных трубчатых костей, уплощение крыш вертлужных впадин, таз с развернутыми крыльями подвздошных костей.

Зубы. Присутствуют ортодонтические проблемы в виде неправильного прикуса и скученности зубов.

Центральная нервная система. Характерна темповая задержка моторного развития. Интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Отмечаются особенности эмоционально-волевой сферы.

Диагностика

МРТ головного и спинного мозга, рентгенография тазобедренных суставов, коленных суставов.

Проведение полисомнографии в случае подозрения на обструктивное апноэ.

Молекулярно-генетическая диагностика

Доступна ДНК-диагностика: поиск частых мутаций и сиквенс гена *FGFR3*. Данное заболевание возможно заподозрить внутриутробно (по несоответствию длины бедренных и плечевых костей плода, другим фетометрическим параметрам, соответствующим сроку гестации).

Дифференциальный диагноз:

- гипохондроплазия;
- другие формы ахондрогенеза;
- танатофорная дисплазия.

Лечение. *Консервативное лечение* в раннем возрасте направлено на профилактику деформации нижних конечностей, укрепление мышц конечностей, живота, спины.

Хирургическое лечение проводят при развившихся деформациях нижних конечностей (коррекция оси конечности: корригирующие остеотомии); с целью увеличения роста показано двухэтапное перекрестное удлинение сегментов нижних конечностей с наложением аппарата Илизарова. Первым этапом удлинняют одновременно бедро одной ноги и голень другой ноги. Вторым этапом удлинняют также перекрестно противоположные сегменты. Данная методика позволяет ходить в аппаратах Илизарова и не требует компенсации укорочения одной из конечностей. Однако, необходимо понимать, что это долгий, кропотливый процесс, требующий терпения и мотивации со стороны самого ребенка и его родителей. С помощью такой методики рост пациента с ахондроплазией можно увеличить на 10–15 см. Наиболее оптимальным для подобных оперативных вмешательств считается возраст у девочек 9–11 лет, у мальчиков — 11–13 лет.

У некоторых пациентов описаны случаи узости спинномозгового канала, которая может приводить к компрессии спинного мозга с нарушением чувствительности, дисфункцией тазовых органов, развитием парезов, параличей. В таких случаях проводят декомпрессионную ламинэктомию.

Во взрослом возрасте отмечается склонность к полноте.

Прогноз для жизни достаточно благоприятный в случае отсутствия тяжелых осложнений, связанных с компрессией спинного мозга. Социальный прогноз зависит от уровня социального окружения, психоэмоциональных и характерологических особенностей пациента, позволяющих ему адаптироваться в социуме.

Клинический пример

Пациент Е., 2 мес.

Подозрение на ахондроплазию возникло внутриутробно в связи с укорочением размера бедренной кости у плода. Ребенок от первой, физиологически протекавшей беременности, первых своевременных родов в головном предлежании. Вес при рождении 2975 г, рост 46 см. После рождения также отмечено диспропорциональное телосложение с укорочением конечностей. В связи с подозрением на ахондроплазию проведена ДНК-диагностика, обнаружена частая мутация в гене *FGFR3* (ДНК-диагностика проведена в Южной Корее).

В возрасте 2 мес: рост 54 см, вес 4700 г, окружность головы 41,5 см, большой родничок 3×3 см, не выбухает.

При осмотре: диспропорциональность телосложения за счет укорочения конечностей, макрокrania, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, маленькие и широкие кисти и стопы, изодактилия, брахидактилия, «симптом тризубца», короткая шея, относительное укорочение грудной клетки. Психомоторное развитие по возрасту.



Ребенок Е., 2 мес. Ахондроплазия

Данные нейросонографии: ликворная система не расширена. Структурных изменений не выявлено. Тонус мозговых сосудов не изменен.

УЗИ тазобедренных суставов: патологии не выявлено. Тип развития суставов 1А.

Ребенку установлен диагноз «Ахондроплазия», даны необходимые рекомендации, наблюдается в НЦЗД, состояние стабильное.

Список рекомендованной литературы

1. Suzanne B. Cassidy, Judith E. Allanson. Management of Genetic Syndrome. *Third edition Wiley-Blackwell*. 2010. P. 17–37.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. *М.: Практика*. 1996. С. 41–43.
3. Hennekam R.C.M., Krantz I.D., Allanson J. Gorlin's syndromes of the head and neck. 5-th edition. *Oxford*. 2010. P. 317–320.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА (WILSON DISEASE)

МКБ-10: E.83.0; OMIM 277900

Определение. Болезнь Вильсона (БВ) — генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена меди с избыточным накоплением ее преимущественно в печени и центральной нервной системе, а также вовлечением в патологический процесс органа зрения и почек.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Распространенность БВ в различных популяциях мира варьирует от 1:30 000 до 1:100 000. Гетерозиготы составляют около 1% клинически здоровых лиц, они являются носителями патологического аллеля и могут обнаруживать аномалии метаболизма меди.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Причиной развития заболевания являются мутации в гене *ATP7B*. Белок ATP7B определяет транспорт меди в аппарате Гольджи и последующее ее выделение лизосомами в желчь. Ген локализован на длинном плече 13-й хромосомы, на участке 13q14.3-q21.1. На сегодняшний день описано более 300 различных мутаций в этом гене. После рождения у ребенка с БВ происходит снижение выведения меди с желчью, ее накопление в токсических концентрациях в клетках печени, вызывающее цитолиз гепатоцитов. Высвобождающаяся при этом медь поступает в кровь, в сыворотке повышается уровень ее прямой (не связанной с церулоплазмином) фракции, что приводит в дальнейшем к отложению и накоплению меди в тканях головного мозга и роговице, увеличению экскреции меди с мочой, отложению ее в почечных канальцах, сердце, костно-суставной системе, коже, обуславливающее токсическое поражение и нарушение функций вовлеченных в процесс органов. Повреждение медью мембран и ферментных систем эритроцитов вызывает развитие внутрисосудистого гемолиза.



Рис. 1. Внешний вид родных братьев 7 лет (слева) и 11 лет (справа), страдающих болезнью Вильсона. Гиперпигментация (бронзовый оттенок) кожных покровов у старшего брата, имеющего цирроз печени

медь поступает в кровь, в сыворотке повышается уровень ее прямой (не связанной с церулоплазмином) фракции, что приводит в дальнейшем к отложению и накоплению меди в тканях головного мозга и роговице, увеличению экскреции меди с мочой, отложению ее в почечных канальцах, сердце, костно-суставной системе, коже, обуславливающее токсическое поражение и нарушение функций вовлеченных в процесс органов. Повреждение медью мембран и ферментных систем эритроцитов вызывает развитие внутрисосудистого гемолиза.

Клинические проявления

Жалобы: боли в животе в правом подреберье или без четкой локализации, диспептические явления, носо-

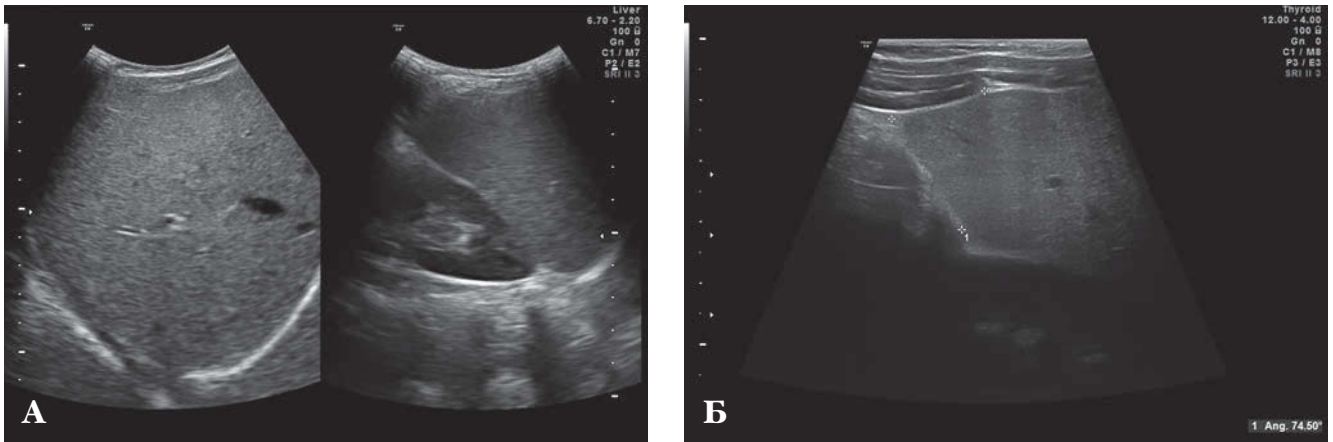


Рис. 2 А, Б. Эхограммы печени пациентки 5 лет с болезнью Вильсона

А — мелкоочаговая диффузно неоднородная и гиперэхогенная (по типу жирового гепатоза) паренхима печени (слева) в сравнении с сохранной паренхимой селезенки (справа).

Б — контур печени ровный, край закруглен, угол висцерального края увеличен до $74,5^\circ$ (норма до 45°)

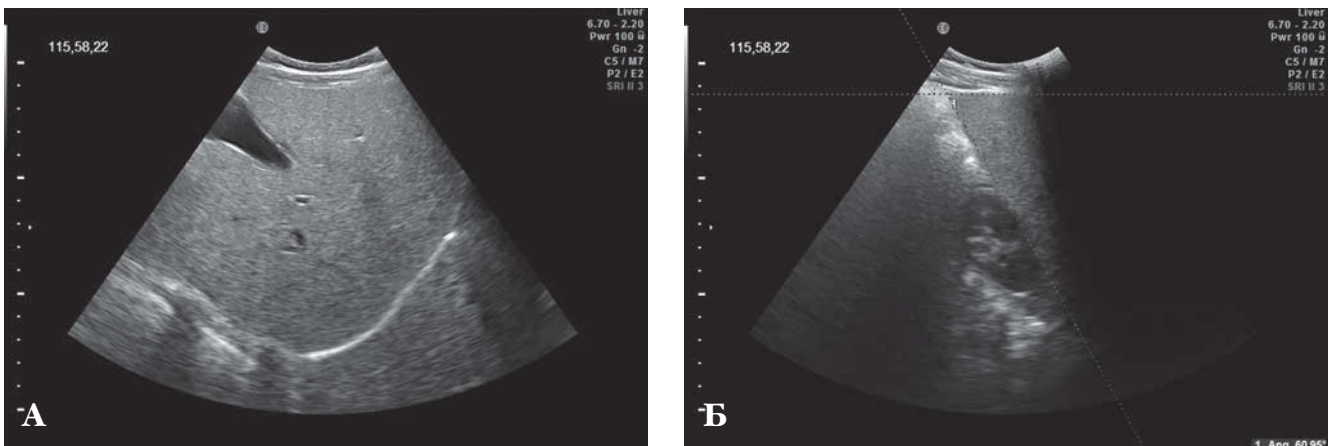


Рис. 3 А, Б. Эхограммы печени пациента 7 лет с болезнью Вильсона

А — печень умеренно увеличена, контур ее ровный, паренхима диффузно неоднородная за счет большого количества гиперэхогенных включений, значительно повышенной эхогенности.

Б — угол висцерального края печени увеличен до $60,9^\circ$, край умеренно закруглен

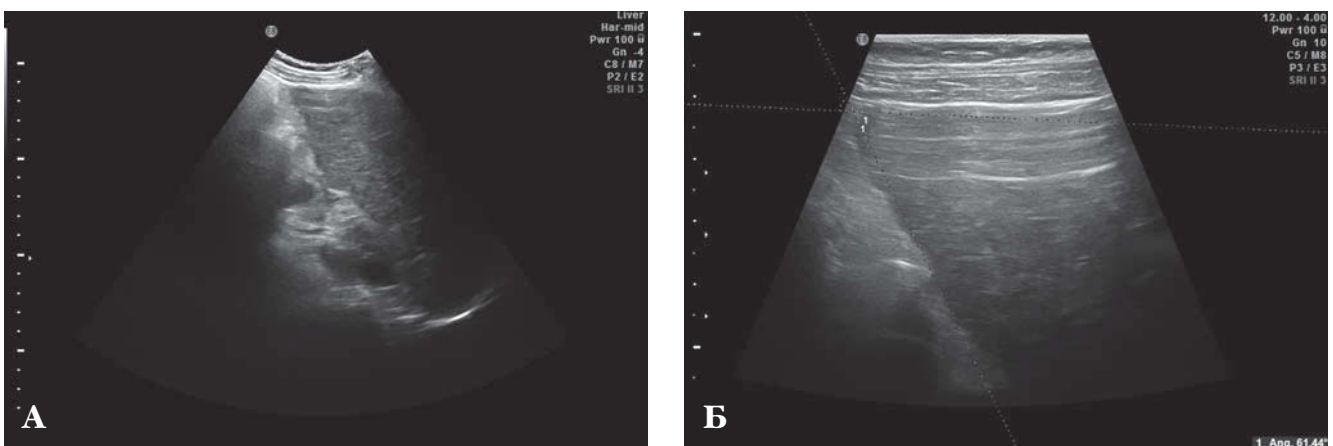


Рис. 4 А, Б. Эхограммы печени пациента 11 лет с циррозом печени в исходе болезни Вильсона

А — печень увеличена в размерах, паренхима неоднородно выраженная, диффузно повышенной эхогенности, резко уплотнены стенки сосудов (перипортальный фиброз), структура печени мелкоячеистая.

Б — контур печени неровный, мелкобугристый, угол висцерального края печени увеличен до $61,4^\circ$ (норма до 45°)

вые кровотечения, кровоточивость десен, слабость, повышенная утомляемость, изменение фона настроения, снижение зрения, ухудшение почерка, снижение памяти, тремор конечностей.

Кожные покровы, видимые слизистые оболочки: иктеричность кожи и склер различной степени выраженности, гиперпигментация (бронзовый оттенок) кожи, усиление венозного рисунка на груди и передней брюшной стенке.

Костная система: остеопороз, остеомалация, спонтанные переломы, остеохондроз, остеоартрит.

Желудочно-кишечный тракт: обложенность языка, болезненность при пальпации живота в области правого подреберья, эпигастрия, увеличение в размерах живота, асцит в случае декомпенсированного цирроза печени.

Печень: при перкуссии — гепатомегалия, край печени уплотнен, болезненный при пальпации; при циррозе — печень каменистой плотности, край ее бугристый.

Селезенка: спленомегалия в случае цирроза печени.

Почки: нарушение функции канальцев (тубулопатия).

Центральная нервная система: изменение поведения, отставание в учебе, неспособность выполнять координированные действия, изменение почерка по типу микрографии, тремор, слюнотечение, дизартрия, дистония и спастичность.

Психическая сфера: депрессия, тревожность, психоз.

Диагностика

Лабораторная диагностика

- *Кровь:* снижение уровня церулоплазмينا, повышение уровней АЛТ, АСТ в сыворотке крови, гемолиз.
- *Моча:* повышение базальной суточной экскреции меди с мочой; значительное повышение суточной экскреции меди с мочой на фоне пробы с Д-пеницилламином.

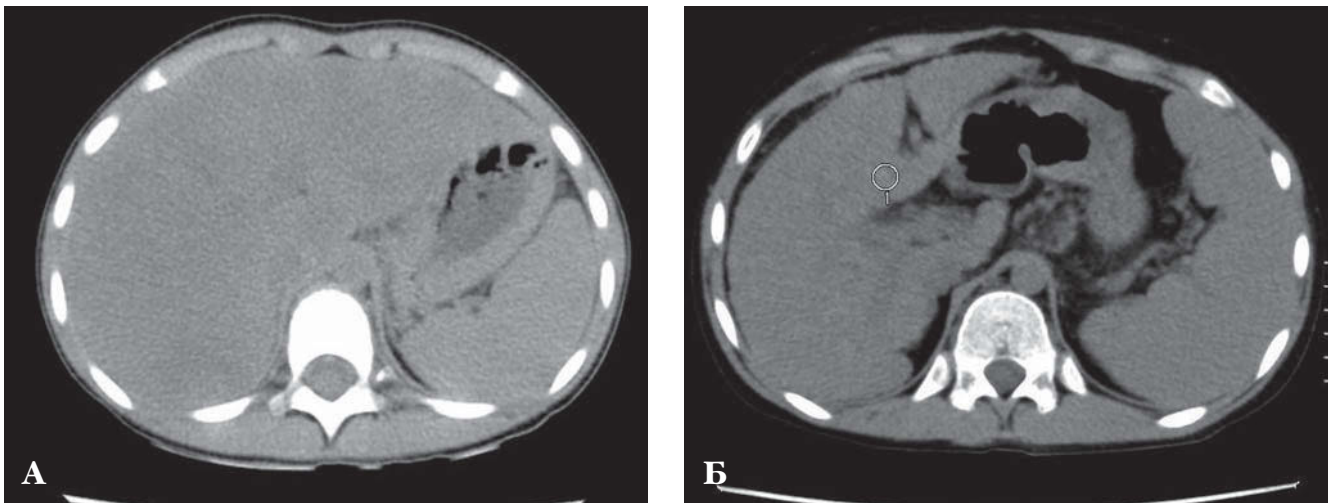


Рис. 5 А, Б. Компьютерные томограммы брюшной полости
А — Компьютерная томограмма органов брюшной полости пациентки 5 лет с болезнью Вильсона, аксиальная проекция. Умеренная гепатомегалия, плотность паренхимы печени диффузно снижена от +38 до +50 ед. X.

Б — Компьютерная томограмма органов брюшной полости пациента 11 лет с циррозом печени в исходе болезни Вильсона, аксиальная проекция, нативная фаза. Печень умеренно увеличена, имеет неровный мелкобугристый контур и диффузно неоднородную паренхиму

Инструментальная диагностика

- *УЗИ органов брюшной полости:* гепатомегалия, диффузная эхонеоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени; в случае цирроза — неровный край печени, узлы различного размера в паренхиме, спленомегалия, расширение диаметров воротной и селезеночной вен с соответствующим изменением гемодинамики (портальная гипертензия).
- *Компьютерная томография органов брюшной полости:* гепатомегалия, снижение рентгеновской плотности паренхимы печени (стеатоз); в случае цирроза — неровный контур печени, неоднородность ее паренхимы, спленомегалия, расширение диаметров воротной и селезеночной вен.
- *Статическая сцинтиграфия печени:* гепатомегалия, диффузно неравномерное распределение радиофармацевтического препарата (РФП) в паренхиме печени, часто значительное снижение накопления РФП в проекции левой доли; в случае выраженных фибротических изменений печени — повышенный захват РФП селезенкой и высокое включение РФП в костный мозг.
- *Эзофагогастродуоденоскопия:* варикозное расширение вен пищевода I–III степени с/без угрозы потенциального кровотечения в случае портальной гипертензии.
- *Магнитно-резонансная томография головного мозга:* повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев, сочетающееся с диффузной атрофией серого и белого вещества головного мозга; изменения мозжечка, чечевидных и зубчатых ядер.
- *Офтальмологический осмотр:* выявление кольца Кайзера–Флейшера на роговице глаза при осмотре с помощью щелевой лампы; катаракта в виде «подсолнуха» (редко).

Морфологическая диагностика

- *Гистологические изменения:* стеатоз, гликогеновая дегенерация ядер гепатоцитов, фокальный гепатоцеллюлярный некроз, явления гепатита различной сте-

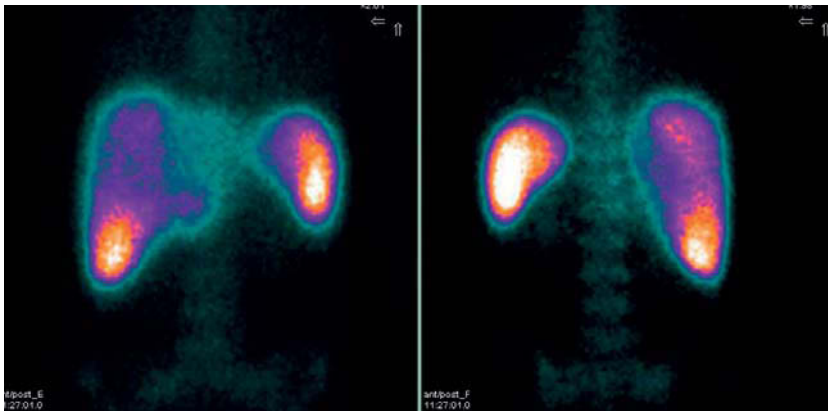


Рис. 6. Статическая сцинтиграмма печени пациентки 5 лет с болезнью Вильсона, передняя и задняя проекции. Печень умеренно увеличена, распределение радиофармацевтического препарата (РФП) в паренхиме печени диффузно неравномерное, значительно снижено в проекции левой доли; повышенный захват РФП селезенкой и высокое включение РФП в костный мозг

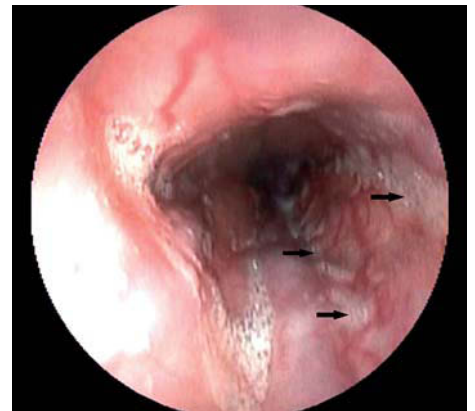


Рис. 7. Эндоскопическая картина пищевода у пациента 11 лет с циррозом печени в исходе болезни Вильсона. В нижней трети пищевода по задней и правой стенкам визуализируются варикозно расширенные вены серо-голубого оттенка до 2 мм в диаметре (указаны стрелками)

пени выраженности, фиброз или цирроз печени (обычно макронодулярный), положительная окраска биоптата на медь рубеоановой кислотой (редко).

- *Определение содержания меди в сыром веществе печени:* повышение содержания меди в ткани печени более 250 мкг/г сухого веса (норма 50 мкг/г).

Молекулярно-генетический анализ

- Выявление наиболее частых мутаций или полное секвенирование гена *ATP7B*.

Ravshanov Abdugani. Shah
Shavkatovich.
Samatqand Shahri

Рис. 8. Вид почерка пациента 11 лет с циррозом печени в исходе болезни Вильсона

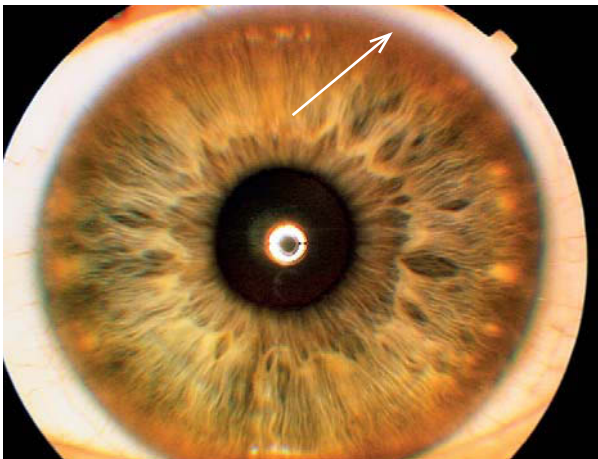


Рис. 9. Общий вид роговицы правого глаза пациента 11 лет с циррозом печени в исходе болезни Вильсона. На десцеметовой мембране у края роговицы определяется кольцо Кайзера-Флейшера (указано стрелкой)

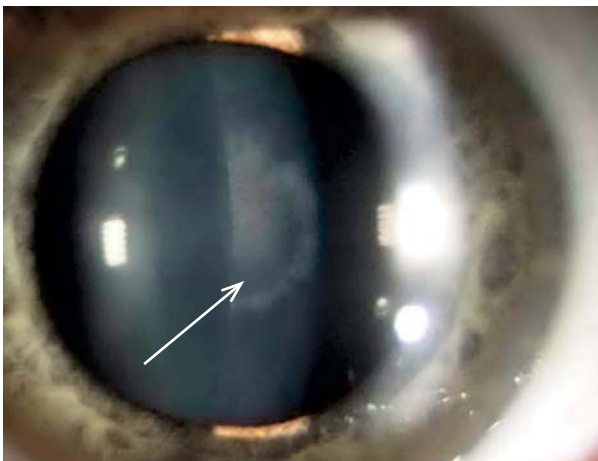


Рис. 10. Медная катаракта при болезни Вильсона в виде цветка «подсолнуха»

Лечение

Диета

Необходимо строгое соблюдение диеты с исключением продуктов с повышенным содержанием меди: мясные субпродукты (печень, почки), желатин, морепродукты, орехи, грибы, шоколад, кофе, какао, луковый суп, сухофрукты.

Медикаментозная терапия

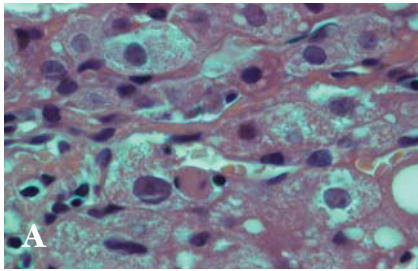
Основным патогенетическим препаратом является Д-пеницилламин, который способствует увеличению выделения меди с мочой. Препарат принимают перорально за 30–45 минут до еды или через 2 ч после приема пищи и перед сном 4 раза в сутки. Суточная доза для детей составляет 20 мг/кг, но начальная доза препарата не должна превышать 250–500 мг/сут (в 4 приема), затем количество его постепенно увеличивают до достижения максимально допустимой суточной дозы. После стабилизации клинического состояния доза Д-пеницилламина может быть снижена.

Поскольку Д-пеницилламин является антагонистом пиридоксина, для предотвращения недостаточности последнего показано добавление к терапии пиридоксина в дозе 25 мг 3 раза в неделю.

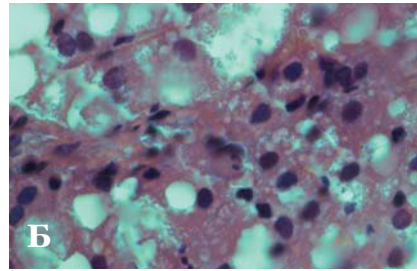
Гораздо реже в качестве альтернативной и поддерживающей терапии используют препараты цинка (оксид, ацетат, сульфат).

Хирургическое лечение

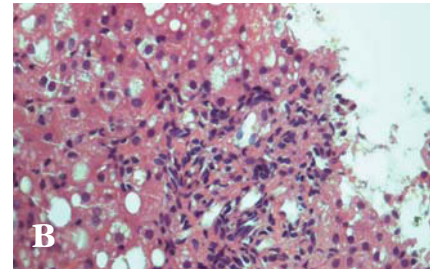
В случае декомпенсированного цирроза печени показана ортотопическая трансплантация печени.



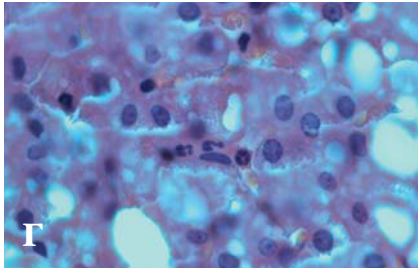
А
Ацидофильные тельца, гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов, окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000



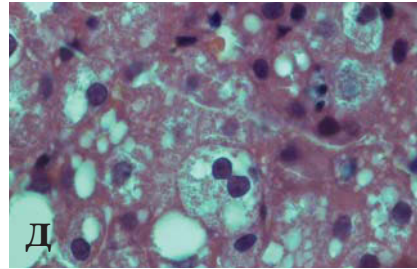
Б
Ацидофильные тельца, эозинофильные лейкоциты, окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000



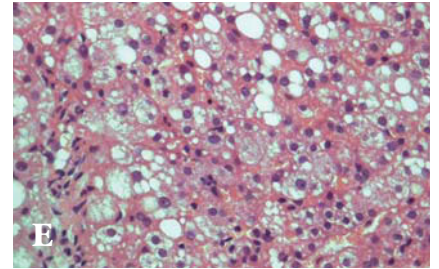
В
Выход клеток инфильтрата за пределы пограничной пластинки, окраска гематоксилином и эозином, ув. 400



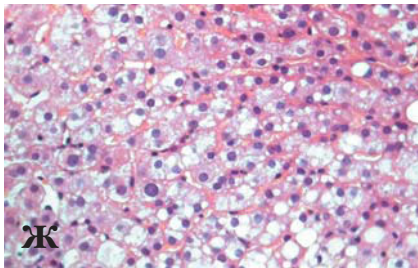
Г
Гипертрофия купферовских клеток, полнокровие синусоидов и эозинофильные лейкоциты в их просветах, окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000



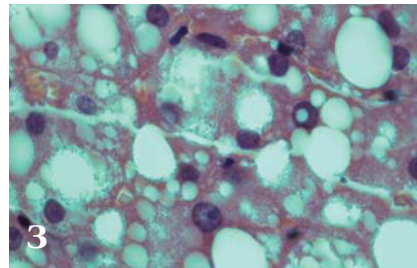
Д
Двухъядерные гепатоциты, гиперхроматоз ядер, окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000



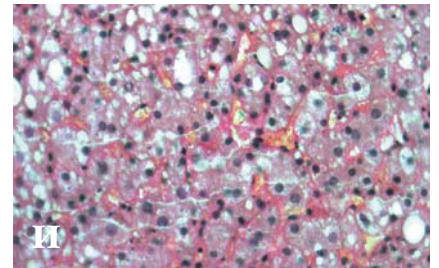
Е
Клетки инфильтрата в периферических отделах дольки, мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, окраска гематоксилином и эозином, ув. 400



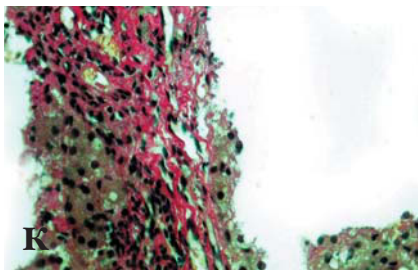
Ж
Разновеликие гепатоциты, окраска гематоксилином и эозином, ув. 400



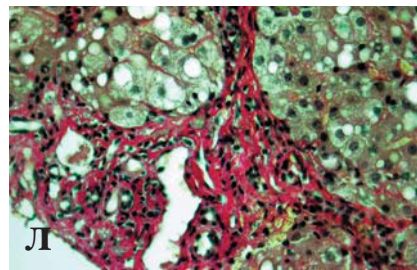
З
Ядра гепатоцитов, напоминающие совиный глаз, гипертрофия клеток Купфера, окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000



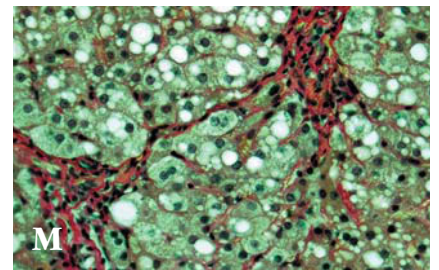
И
Полнокровие и капилляризация синусоидов, окраска по методу Ван-Гизона, ув. 400



К
Перипортальный фиброз, окраска по методу Ван-Гизона, ув. 400



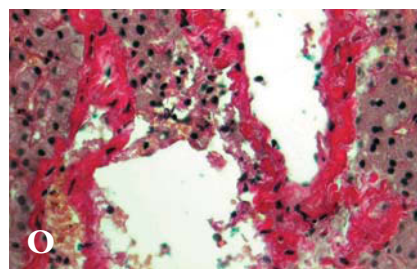
Л
Перипортальный фиброз, мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, двухъядерные гепатоциты, окраска по методу Ван-Гизона, ув. 400



М
Порто-портальные септы, окраска по методу Ван-Гизона, ув. 400



Н
Порто-портальные септы, диффузный стеатоз, окраска по методу Ван-Гизона, ув. 100



О
Умеренный фиброз стенки и расширение центральной вены, окраска по методу Ван-Гизона, ув. 400

Рис. 11 А–О. Гистологические изменения в печени у пациентки 5 лет с болезнью Вильсона по данным пункционной биопсии

Прогноз. При максимально раннем начале терапии прогноз благоприятный, улучшается общее самочувствие, снижаются уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови, уменьшается выраженность гепатита и стеатоза в ткани печени, фиброз практически не прогрессирует.

В случае позднего начала терапии прогноз менее благоприятен: возможны декомпенсация цирроза печени, развитие фульминантной печеночной недостаточности, прогрессирование неврологической симптоматики, летальный исход.

Клинический пример

Пациентка Р., возраст 6 лет 5 мес. Родилась от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во 2-м триместре, на фоне кольпита, цистита, гипертермии в родах. Роды срочные, самостоятельные: отмечалась слабость потужной деятельности. Оценка по шкале APGAR 6/8 баллов. Вес при рождении 3250 г, рост 51 см. Раннее психомоторное развитие протекало без особенностей. Перенесенные заболевания: ОРВИ 2–3 раза в год, острый пиелонефрит, ветряная оспа (март, 2010). Наследственность по патологии пищеварительной системы не отягощена.

В 2007 г. (3 года) перенесла гастроэнтерит ротавирусной этиологии. При обследовании впервые зафиксировано повышение сывороточных уровней печеночных трансаминаз — АЛТ до 80 МЕ/л (норма 5–40 МЕ/л), АСТ до 90 МЕ/л (норма 5–42 МЕ/л), что было расценено как проявление реактивных изменений печени. Со слов матери, через 1 мес концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови снизились практически до нормальных значений (точные результаты не представлены). Самочувствие ребенка было удовлетворительным до февраля 2010 г. (5 лет 1 мес), когда появились боли в животе, тошнота, однократная рвота. При обследовании по месту жительства вновь выявлено повышение уровней печеночных трансаминаз: АЛТ до 307 МЕ/л, АСТ до 123 МЕ/л. При УЗИ органов брюшной полости отмечена умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Методом иммуноферментного анализа у ребенка были исключены вирусные гепатиты А, В, С, D и TTV. С гепатопротекторной целью проведено курсовое лечение эссенциальными фосфолипидами. В марте 2010 г. при контрольном обследовании вновь зафиксированы повышенные сывороточные концентрации АЛТ (299 МЕ/л) и АСТ (150 МЕ/л), а также щелочной фосфатазы (ЩФ) (496 при норме 60–400 Ед/л). В апреле 2010 г. для уточнения диагноза ребенок был госпитализирован в стационар. По данным биохимического анализа крови выраженность цитолиза несколько уменьшилась (АЛТ 141 МЕ/л, АСТ 63 МЕ/л), однако, возросла степень холестаза (ЩФ 1140 Ед/л). При иммуноферментном анализе крови были выявлены антитела класса М к цитомегаловирусу, на основании чего установлен диагноз: «Гепатит цитомегаловирусной этиологии». Назначено лечение препаратами человеческого рекомбинантного интерферона $\alpha 2$ и урсодезоксихолевой кислоты. При очередном обследовании (май, 2010) лабораторные признаки цитолиза и холестаза сохранялись (АЛТ 161 Ед/л, АСТ 99 Ед/л, ЩФ 625 Ед/л), уровень меди в сыворотке крови был нормальным — 14,9 ммоль/л (норма 12–24 ммоль/л).

В июне 2010 г. (5 лет 7 мес) девочка впервые поступила в отделение восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы

Научного центра здоровья детей для уточнения диагноза. При поступлении ребенок жалоб не предъявлял.

При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов, единичные телеангиоэктазии на коже лица; нижняя граница печени при перкуссии определялась по краю правой реберной дуги, селезенка не пальпировалась; неврологическая симптоматика отсутствовала.

Результаты обследования

В клиническом анализе крови: отклонения показателей от нормы не выявлено.

В биохимическом анализе крови: зафиксировано повышение концентраций АЛТ до 263 МЕ/л, АСТ до 138 МЕ/л, ЩФ до 509 Ед/л.

УЗИ органов брюшной полости (рис. 2 А–Б): умеренная гепатомегалия; значительно повышены эхогенность и неоднородность паренхимы печени, а также изменен характер кровотока по печеночным венам, что свидетельствовало об уплотнении печеночной паренхимы на фоне диффузного патологического процесса.

Результаты компьютерной томографии подтвердили наличие стеатоза (рис. 5 А): плотность паренхимы печени колебалась от +38 до +50 единиц Хаунсфилда (норма от +55 до +70 ед. X).

По данным лабораторных тестов: сывороточный уровень α 1-антитрипсина был нормальным, отсутствовали гипогликемия и нарушение обмена железа, что позволило исключить дефицит α 1-антитрипсина, гликогенозы и гемохроматоз. Аутоантитела (ANA, ASMA, AMA, anti-LKM-1, p-ANCA), характерные для аутоиммунных гепатитов и первичного склерозирующего холангита, не выявлены. Сывороточная концентрация церулоплазмينا была нормальной и составляла 20,1 мг/дл (норма 17–42 мг/дл).

Осмотр офтальмологом с помощью щелевой лампы: колец Кайзера–Флейшера на роговице глаз не выявлено.

MPT головного мозга: данных за объемные и очаговые изменения не получено.

Исследование базальной суточной экскреции меди с мочой: выявлено повышение значений до 82,7 мкг/сут (норма до 50 мкг/сут, «серая зона» 50–100 мкг/сут). Проба с D-пеницилламином положительная: повторно зафиксировано повышение экскреции меди с мочой до 1767,4 мкг/г, 2827,8 мкг/сут (норма менее 850 мкг/сут).

Пункционная биопсия печени с определением количественного содержания меди в сухом веществе печени (август, 2010).

При морфологическом исследовании гепатобиоптата выявлено следующее (рис. 11 И, Н): в серийных гистологических срезах определяется биоптат печени с сохраненной архитектоникой, наличием 8 полных и неполных портальных трактов; гепатоциты разновеликие, большинство с выраженной белковой, мелко- и крупнокапельной дистрофией; обнаруживаются единичные гепатоциты с гиалиново-капельной дистрофией, а также двуядерные гепатоциты; портальные тракты преимущественно расширены как за счет фиброза, так и за счет наличия лимфомакрофагальной инфильтрации с примесью эозинофильных лейкоцитов, местами клетки инфильтрата выходят за пределы пограничной пластинки; от части портальных трактов вглубь дольки отходят слепо заканчивающиеся тонкие соединительнотканые септы; обнаруживаются также тонкие порто-пор-

тальные септы; отмечается умеренно выраженная капилляризация синусоидов, их полнокровие; в синусоидальных пространствах местами обнаруживаются единичные лимфоциты и эозинофильные лейкоциты (1–2 клетки); купферовские клетки гипертрофированы; центральные вены полнокровные, отдельные — с умеренным утолщением стенки и эктазией. Индекс гистологической активности по шкале Knodell 5 баллов (I-A, II-D, III-B, без учета фиброза). Гистологический индекс склероза по шкале Desmet 2 балла. Следовательно, у ребенка имели место морфологические признаки диффузного стеатоза печени, хронического перипортального гепатита низкой степени активности и умеренного фиброза. Содержание меди в сухом веществе печени более чем в 2 раза превышало норму и составляло 470 мкг/г (норма 50–250 мкг/г).

Таким образом, диагноз печеночной формы болезни Вильсона был полностью подтвержден данными лабораторно-инструментального и морфологического обследования. С 07.09.2010 г. ребенку назначена патогенетическая терапия Д-пеницилламином в сочетании с препаратами витамина B6 в возрастных дозировках и диета с исключением продуктов с высоким содержанием меди. За время, проведенное дома, самочувствие ребенка было удовлетворительным, все рекомендации выполняла строго.

При очередной госпитализации в клинику (апрель, 2011, то есть через 8 мес от начала лечения) в состоянии ребенка отмечена выраженная положительная динамика. В биохимическом анализе крови уровни печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы снизились до нормальных значений (АЛТ 32 МЕ/л, АСТ 32 МЕ/л, ЩФ 364 МЕ/л), также нормализовались показатели суточной экскреции меди с мочой (256,3 мкг/сут). По данным УЗИ органов брюшной полости размеры печени не увеличились, сохранялись минимальные диффузные изменения ее паренхимы.

Интерес данного наблюдения заключается в том, что при поступлении в клинику у девочки с нормальной массой тела отмечались только лабораторный синдром цитолиза и эхопризнаки выраженного жирового гепатоза. Отсутствовали офтальмологические и неврологические признаки заболевания. Лишь при исследовании мочи на базальную экскрецию меди и в пробе с Д-пеницилламином были выявлены повышенные показатели. Однако, окончательный диагноз был установлен только на основании зафиксированного избыточного содержания меди в биоптате печени. С учетом ранней верификации диагноза, быстрого назначения соответствующего лечения и при условии соблюдения пациенткой и ее родителями врачебных рекомендаций — прогноз благоприятный. В настоящее время ребенок наблюдается в Центре, состояние его стабильное, проводится постоянный контроль клинико-лабораторных показателей.

Список рекомендованной литературы

1. Hahn S.H. Population screening for Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci.* 2014; 1315: 64–69.
2. Czlonkowska A., Litwin T., Karlinski M., Dziezyc K., Chabik G., Czerska M. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol.* 2014; 21 (4): 599–606.

3. Fenu M., Liggi M., Demelia E., Sorbello O., Civolani A., Demelia L. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: a cohort study. *Eur J Intern Med.* 2012; 23 (6): e150–156.
4. Marazzi M.G., Giardino S., Dufour C., Serafino M., Sperli D., Giacchino R. Good response with zinc acetate monotherapy in an adolescent affected by severe Wilson disease. *Pediatr Med Chir.* 2012; 34 (2): 96–99.
5. Liggi M., Murgia D., Civolani A., Demelia E., Sorbello O., Demelia L. The relationship between copper and steatosis in Wilson's disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013; 37 (1): 36–40.
6. Lepori M.B., Zappu A., Incollu S., Dessi V., Mameli E., Demelia L., Nurchi A.M., Gheorghe L., Maggiore G., Sciveres M., Leuzzi V., Indolfi G., Bonafe L., Casali C., Angeli P., Barone P., Cao A., Loudianos G. Mutation analysis of the ATP7B gene in a new group of Wilson's disease patients: contribution to diagnosis. *Mol Cell Probes.* 2012; 26 (4): 147–150.
7. Narumi S., Umehara M., Toyoki Y., Ishido K., Kudo D., Kimura N., Kobayashi T., Sugai M., Hakamada K. Liver transplantation for Wilson's disease in pediatric patients: decision making and timing. *Transplant Proc.* 2012; 44 (2): 478–480.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. European Association for Study of Liver *J Hepatol.* 2012; 56 (3): 671–685.
9. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. Под. ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести». 2005. 536 с.
10. Диагностика болезни Вильсона. Diagnostics of Wilson disease. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009; 19 (5): 78–88.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ (GAUCHER DISEASE)

МКБ-10: E75.2; **OMIM** 230800, 230900, 231000

Определение. Болезнь Гоше (БГ) — генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента β -D-глюкозидазы. Врожденная недостаточность этого фермента ведет к накоплению глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Впервые болезнь описана Ф.Ч. Гоше в 1882 г.

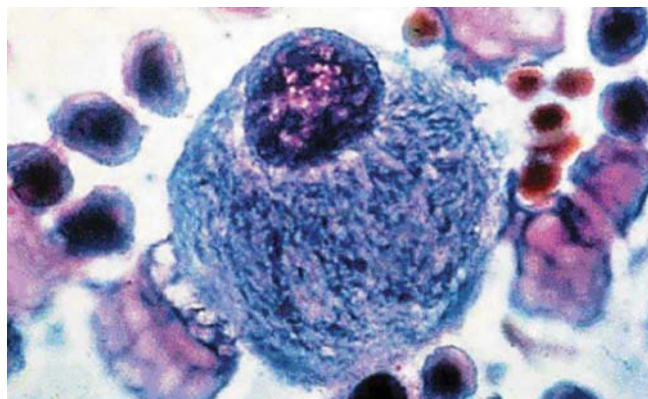
Синонимы: глюкозилцерамидный липидоз.

Эпидемиология. Частота в общей популяции 1:40 000–70 000. Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания самая высокая — 1:450.

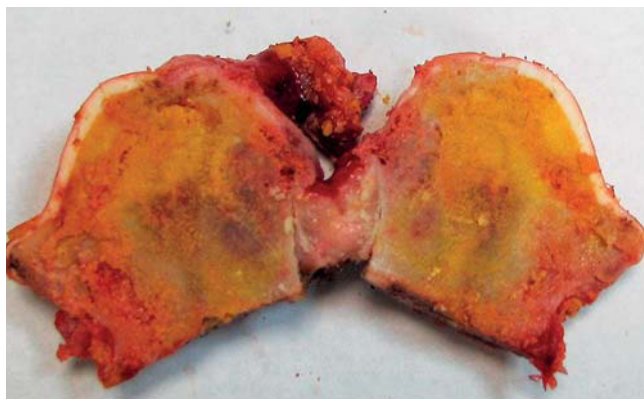
Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Ген β -глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме (1q21). Описано около 300 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента (снижению его стабильности или активности). Фермент β -D-глюкозидаза находится внутри лизосом и отвечает за расщепление сложного липида — глюкоцереброзида — на глюкозу и церамид. Недостаточная активность лизосомной β -D-глюкозидазы приводит к накоплению глюкоцереброзида в макрофагах. «Нагруженные» липидами клетки, называемые клетками Гоше, являются патологическим субстратом болезни. Инфильтрация клетками Гоше различных органов и тканей, в которых присутствуют макрофаги, объясняет мультисистемный характер болезни.

Классификация. В зависимости от клинического течения выделяют три типа БГ, которые основаны на наличии или отсутствии симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС). Первый тип болезни характеризуется отсутствием неврологической патологии, встречается чаще других (более 90% всех случаев БГ). Два других типа БГ ассоциируются с вовлечением в процесс ЦНС:



Клетка Гоше в костном мозге



Макропрепарат. Асептический некроз головки бедренной кости



Отставание в физическом и половом развитии. Сестры 7 и 12 лет с БГ тип I (рост 115 см и 135 см)



Пациентка, 17 лет, БГ тип I. Патологические переломы обеих бедренных костей; контрактуры коленных, голеностопных и тазобедренных суставов; укорочение левой ноги на 1,5 см; гипотрофия мышц



Пациентка, 17 лет, БГ тип I. Деформирующий левосторонний коксартроз III ст.



Внешний вид пациентов с БГ тип I. Гепатоспленомегалия

2-й тип — инфантильный, или острый нейронопатический; 3-й тип — подострый нейронопатический.

Клинические проявления

БГ I тип — ненейропатический (более 90% всех случаев болезни); манифестация в любом возрасте. Течение хроническое, прогрессирующее.

Система кроветворения: спленомегалия, множественные экхимозы на коже, геморрагическая сыпь, носовые кровотечения, кровоточивость десен.

Гепатобилиарная система: гепатомегалия; редко — цирроз печени.

Костная система: задержка роста, костные боли (костные кризы), нарушение подвижности в суставах, патологические переломы.

Органы дыхания: частые респираторные инфекции, редко — легочная гипертензия.

Репродуктивная система: задержка полового развития.

Нервная система: слабость, утомляемость.

БГ II тип — инфантильный, или острый нейронопатический; манифестация в первые 6 мес жизни. Течение быстро прогрессирующее.

Центральная нервная система: дисфагия, ларингоспазм, тризм, глазодвигательные нарушения, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические симптомы, мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития с потерей ранее приобретенных навыков, тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии.

Органы дыхания: апноэ, аспирационная пневмония.

Система кроветворения: за счет разрушения тромбоцитов и других форменных элементов крови, а также накопления клеток Гоше развивается спленомегалия.

Гепатобилиарная система: гепатомегалия.

БГ III тип — подострый нейронопатический; манифестация в раннем детстве или на втором десятилетии жизни (1 мес — 15 лет). Течение медленно прогрессирующее.

Центральная нервная система: парез глазодвигательных мышц, миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги; по мере прогрессирования болезни — деменция, атаксия, спастичность.

Система кроветворения: за счет накопления клеток Гоше и разрушения тромбоцитов и других форменных элементов крови развивается спленомегалия.

Гепатобилиарная система: гепатомегалия.

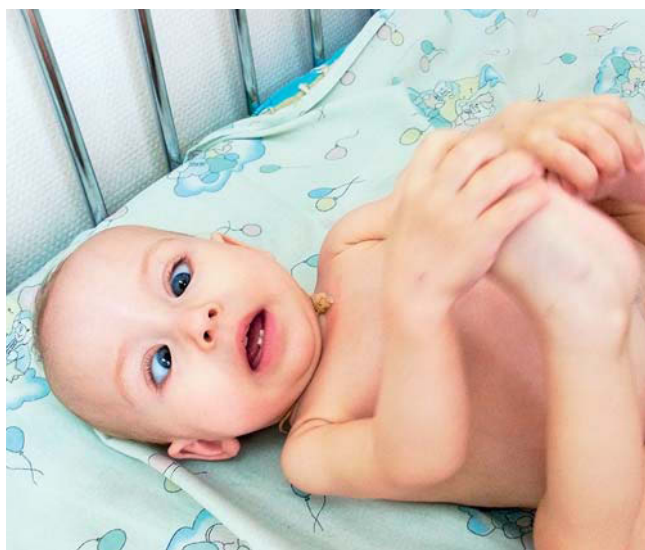
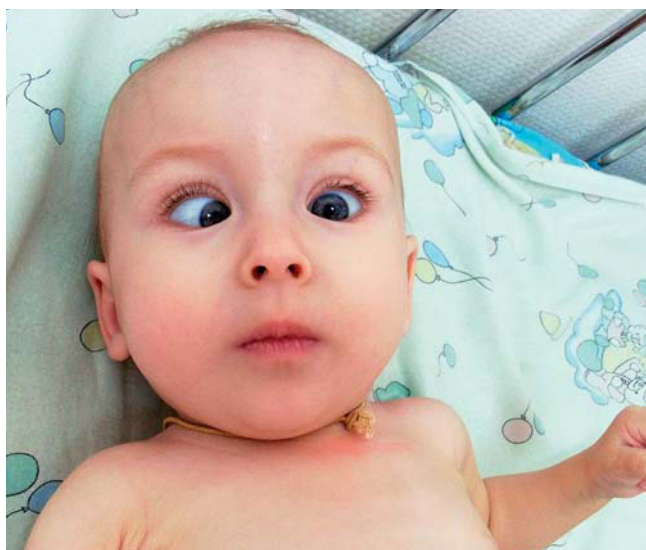
Диагностика

Специфическая диагностика

- Измерение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах и хитотриазидазы в сыворотке крови; молекулярно-генетический анализ.

Лабораторная диагностика

- *Клинический анализ крови:* тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, нормоцитарная анемия; на фоне костных кризов — лейкоцитоз, увеличение СОЭ.



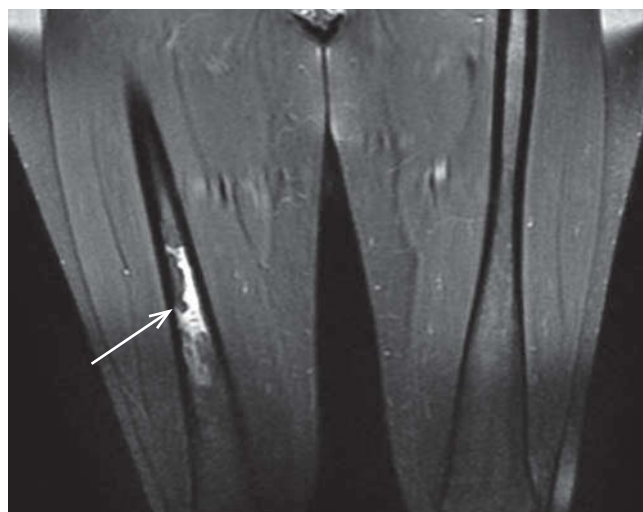
Девочка, 11 мес, БГ тип II



Эхограмма правой доли печени (косое сканирование из правого подреберья). Гепатомегалия, диффузная неоднородность паренхимы за счет мелкоочаговых включений



Эхограмма селезенки (косое сканирование по межреберьям). Выраженная спленомегалия, диффузная неоднородность паренхимы за счет мелкоочаговых включений



Магнитно-резонансная томография. Неравномерный характер инфильтрации костного мозга правой бедренной кости. Деформация в виде колбы Эрленмейера концевых отделов бедренных костей



Рентгенография бедренных костей. Выраженный остеопороз, атрофия кортикального слоя диафизов, консолидированные патологические переломы левой и правой бедренных костей. Варусная угловая деформация диафиза левой бедренной кости в зоне перелома



Компьютерная томограмма. Деформирующий левосторонний коксартроз III ст.

- *Биохимический анализ крови:* снижение уровня холестерина, железа; повышение уровня ферритина.
- *Пунктат костного мозга:* инфильтрация клетками Гоше.
- *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:* гепатоспленомегалия, диффузная мелкоочаговая неоднородность, гиперэхогенность паренхимы печени и селезенки, очаги ишемии и фиброза как с повышенной, так и с пониженной интенсивностью сигнала, портальная гипертензия.
- *Рентгенограммы костей:* истончение надкостницы, деформация дистальных метафизов бедра в колбы Эрленмейера, переломы.
- *Магнитно-резонансная томография костей скелета:* инфильтрация костного мозга, остеонекроз.
- *Денситометрия:* системная остеопения, остеопороз.
- *Электроэнцефалограмма (ЭЭГ):* у больных с нейронопатическими типами БГ изменения неспецифичны и чаще проявляются дезорганизованным паттерном ЭЭГ сна, дисфункцией корково-подкорковых взаимодействий, дисфункцией и раздражением срединных и подкорковых структур, формированием вспышек полиморфной эпилептиформной активности и пароксизмами острых полифазных потенциалов.

Дифференциальный диагноз

БГ тип I:

- разнообразные экзогенные и наследственные болезни, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусный гепатит, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилии, сфинголипидозы).



Мальчик, 3 года, БГ тип III



Девочка, 7 лет, БГ тип III

БГ типы II и III:

- все инфантильные формы сфинголипидозов с гепатоспленомегалией (болезнь Нимана–Пика типы А, С);
- GM1-ганглиозидоз;
- галактосиалидоз;
- болезнь Вольмана;
- болезнь Фарбера (атипичные формы);
- врожденная окуломоторная апраксия.

Лечение

Единственный эффективный метод лечения БГ у детей — патогенетическая ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой. В РФ зарегистрировано 2 лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы, которые показаны для применения в детском возрасте:



А–Г. Пациент А., 11 лет, БГ тип I до начала ферментозаместительной терапии (**А, Б**) и на фоне лечения (**В, Г**)

А, Б. Пациентка Ш., 8 лет, БГ тип I, до начала ферментозаместительной терапии (**А**) и через год от начала лечения (**Б**)

- имиглуцераза (все возрастные группы);
- велаглуцераза альфа (пациенты старше четырех лет).

Основные цели лечения пациентов с болезнью Гоше включают:

- устранение болевого синдрома, нормализацию самочувствия больных;
- регресс или уменьшение выраженности цитопенического синдрома;
- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

ФЗТ купирует основные клинические симптомы болезни, улучшает качество жизни больных и не оказывает выраженных побочных эффектов.

БГ тип II. Методы эффективной терапии для БГ тип II не разработаны.

Прогноз. Прогноз при БГ типы I и III зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию. При БГ тип II прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1–2-м году жизни).

Клинический случай

Больная Сабина Д., 1993 года рождения, впервые поступила в гематологическое отделение Научного центра здоровья детей в феврале 2001 г.

При поступлении: печень до +6 см из-под края правой реберной дуги, селезенка — нижний полюс у входа в малый таз. *В клиническом анализе крови:* гемоглобин (Hb) 103 г/л, тромбоциты 74×10^9 /л.

Проведена стерильная пункция. В миелограмме выявлены клетки Гоше. В Медико-генетическом научном центре проведено исследование активности лизосомных ферментов: снижение β -D-глюкозидазы до 1,6 нМ/мг в час (норма 4,7–19); резкое повышение активности хитотриозидазы до 14 575 нМ/мг в час (норма 4,5–198), что свидетельствовало о наличии у ребенка болезни Гоше. В 2001 г. девочка выехала на постоянное место жительства в Азербайджан, где в апреле 2002 г. в отделении гематологии РДКБ Азербайджана была проведена спленэктомия. ФЗТ не получала.

Впервые госпитализирована в отделение восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы в сентябре 2008 г. *При поступлении:* состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Жалоб активно не предъявляла. Вес 40 кг, рост 160 см. *При осмотре:* печень +5,0 +6,0 см из-под края правой реберной дуги, плотной консистенции. *По данным лабораторных исследований:* в клиническом анализе крови Hb 124 г/л, лейкоциты $12,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 446×10^9 /л; в биохимическом анализе крови — без патологии. *По результатам денситометрии* выявлены снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз (Z-score в L2–L4 — 2,9, в области L2 — 4,0). Было рекомендовано проведение ФЗТ, однако по месту жительства указанная терапия не проводилась.

В течение 6 мес после выписки появились жалобы на боли в бедренных костях, с апреля 2009 г. — повторные костные кризы, боли и скованность в левом тазобедренном суставе, нарушение походки. ФЗТ (ими-глюцеразу) девочка начала получать только с июля 2009 г. При контрольной госпитализации в клинику в сентябре 2009 г. проведена компьютерная томография (КТ) левого тазобедренного сустава. *Заключение:* головка левой бедренной кости уплощена, визуализируется линия импрессионного перелома с деформацией контура по передним отделам. *Заключение ортопеда:* асептический некроз головки бедренной кости слева. *Рекомендовано:* динамическое наблюдение, контроль КТ тазобедренных суставов через 6 мес. По месту жительства продолжена ФЗТ ими-глюцеразой в дозе 60 ЕД/кг.



Компьютерная томограмма тазобедренных суставов с 3D-реконструкцией (август, 2010)

При обследовании в клинике в августе 2010 г. отмечено, что на фоне проводимой ФЗТ девочка выросла на 5 см, прибавила в весе 6 кг, купировались костные кризы, улучшилась УЗ-картина (нормализовались размеры печени), увеличилась минеральная плотность костей в поясничном отделе позвоночника (Z-score в L2–L4 — 1,9), однако, сохранялись стойкое ограничение подвижности в левом тазобедренном суставе и нарушение походки. На серии компьютерных томограмм тазобедренных суставов по сравнению с сентябрем 2009 г. отмечается уменьшение головки левой бедренной кости с уплощением, контуры ее деформированы. Увеличились локальные участки разряжения костной ткани вдоль передних и наружных отделов зоны роста с поражением аналогичных участков в проекции большого вертела и шейки бедренной кости; расширение костномозгового канала левой бедренной кости и умеренное количество дополнительного жидкостного содержимого в полости сустава слева.

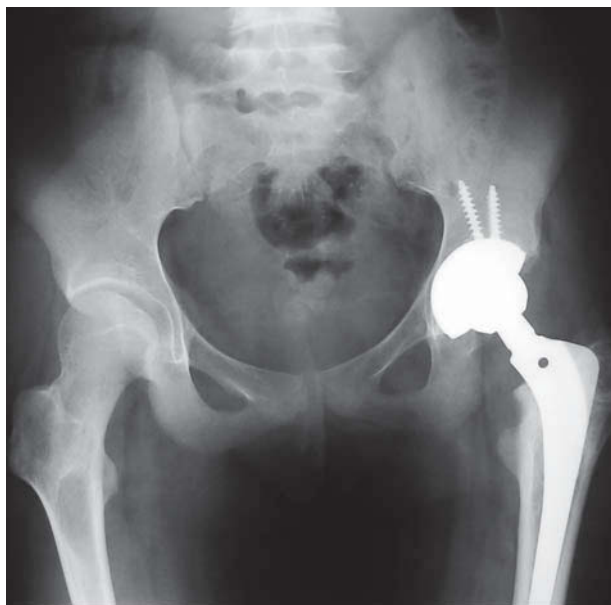
Девочка консультирована в травматолого-ортопедическом отделении НЦЗД. *Ортопедический статус:* ребенок правильного телосложения. Отмечается асимметрия стояния лопаток, надплечий, треугольников талии. Ось позвоночника отклонена влево в поясничном отделе. Верхние конечности сформированы правильно, движение в суставах рук в полном объеме. Больная ходит без дополнительной опоры. Движения



Внешний вид больной до операции. Максимальное отведение нижних конечностей



Внешний вид больной через 2 мес после операции. Максимальное отведение нижних конечностей



Рентгенография тазобедренных суставов
(июль, 2011)

в голеностопных, коленных суставах в полном объеме. Укорочение левой нижней конечности на 2 см. *Движения в тазобедренных суставах:* с правой стороны сгибание 110°, разгибание 180°, внутренняя ротация 40°, наружная 60°, отведение 40°, приведение 20°; с левой стороны сгибание 30°, разгибание полное, внутренняя ротация 10°, наружная 10°, отведение 15°, приведение 5°. Нейроциркуляторных нарушений нет. *Заключение.* У ребенка с БГ деформирующий левосторонний коксартроз 3-й степени. Ограничение сгибания, разгибания, наружной и внутренней ротации, связанное с болевым синдромом. На компьютерной томографии тазобедренных суставов — вальгусная деформация шейки правого бедра, асептический

некроз и седловидная деформация головки левого бедра. Показано тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

Учитывая нарушения структурно-анатомических соотношений в левом тазобедренном суставе, 6 октября 2010 г. в травматолого-ортопедическом отделении НЦЗД выполнена операция по тотальному эндопротезированию левого тазобедренного сустава (протез системы Vicontact/Plasmacup). Проведенное морфологическое исследование подтвердило клинический диагноз асептического некроза головки левой бедренной кости.

Период реабилитации прошел без осложнений. Двигательная активность начиналась с костылей (в течение 1 мес), затем ходьба с тростью. Девочка выполняла все необходимые физические упражнения, направленные на укрепление мышц обеих нижних конечностей. Она быстро освоила спуск и подъем по лестнице, у нее восстановился правильный стереотип ходьбы. Проведенная операция позволила устранить боль, значительно восстановить устойчивость в тазобедренном суставе благодаря натяжению мышц, выровнять осанку путем устранения контрактуры и удлинения ноги.

В июле 2011 г. девочка повторно проконсультирована ортопедом в травматолого-ортопедическом отделении НЦЗД. *При осмотре:* объем движений в левом тазобедренном суставе полный; движения безболезненные. Пациентка активно ходит, в том числе по лестнице, не хромает. *На рентгенографии левого тазобедренного сустава в прямой проекции с захватом бедренного компонента:* состояние после тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава; отмечается хорошее позиционирование и стабилизация компонентов эндопротеза.

Таким образом, у пациентки с БГ 1-го типа проведенная операция по эндопротезированию левого тазобедренного сустава позволила устранить боль и полностью восстановить функцию оперированной нижней конечности. Операция по тотальному эндопротезированию стала звеном в осуществлении главной зада-

чи — вернуть больного в социальную и бытовую среду. Хочется также отметить, что в настоящее время это пока единственная операция в России, проведенная ребенку с подобным диагнозом.

В настоящее время в НЦЗД наблюдается 85 детей с болезнью Гоше. Всем пациентам диагноз подтвержден по данным энзимодиагностики, практически всем (95%) в НЦЗД выполнено молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций, определяющих развитие болезни.

Список рекомендованной литературы

1. Koprivica V., Stone D.L., Park J.K., Callahan M., Frisch A., Cohen I.J., Tayebi N., Sidransky E. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2000; 66 (6): 1777–1786.
2. Mankin H.J., Rosenthal D., Xavier R. Current concepts review Gaucher disease: new approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2001; 83 A (5): 748–762.
3. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H., Andria G., Cox T.M., Giralt M., Grabowski G.A., Mistry P.K., Tytki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Supp Semin Hematol.* 2004; 41 (4): 4–14.
4. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol.* 2002; 75 (Suppl. 1): A2–A12.
5. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T.B. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24: 319–327.
6. Baldellou A., Andria G., Campbell P.E., Charrow J., Cohen I.J., Grabowski G.A. et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004; 163 (2): 67–75.
7. Bembi B., Ciana G., Mengel E., Terk M.R., Martini C., Wenstrup R.J. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002; 75 (Suppl. 1): A37–A43.
8. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics.* 2008; 122: 1182–1190.
9. Neal J. Weinreb & Jack Goldblatt & Jacobo Villalobos & Joel Charrow & J. Alexander Cole & Marcelo Kerstenetzky & Stephan vom Dahl & Carla Hollak. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J. Inherit Metab. Dis.* 2012; 36 (3): 543–553.

БОЛЕЗНЬ НИМАННА–ПИКА (NIEMANN–PICK DISEASE)

МКБ-10: E 75.2

Определение. Болезнь Ниманна–Пика является лизосомной болезнью накопления, связана с дефицитом активности сфингомиелиназы и накоплением сфингомиелина в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Болезнь описана в 1914 году, когда немецкий педиатр Albert Niemann представил характерные клинические проявления заболевания, а в 1927 г. немецкий патологоанатом Ludwig Pick описал патоморфологические признаки заболевания и на их основании отграничил связь с болезнью Гоше. В 1961 г. Crocker разделил болезнь Ниманна–Пика на 4 клинические формы: типы А, В, С, D.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Частота заболевания составляет 1 случай на 100 000 новорожденных. Заболевание встречается во всех этнических группах, однако, частота типа А выше среди евреев-ашкенази и составляет 1:100.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Болезнь Ниманна–Пика объединяет группу сфингомиелолипидозов, характеризующихся накоплением сфингомиелина вследствие снижения активности фермента сфингомиелиназы, катализирующего гидролиз сфингомиелина с образованием фосфорилхолина и керамидных остатков, при котором происходит накопление сфингомиелина в лизосомах мозга, печени, ретикулоэндотелиальной системе.

Ген кислой сфингомиелиназы находится на хромосоме 11. Гены, ответственные за развитие болезни Ниманна-Пика А и В типов расположены на аллельных участках хромосомы 11, картированы на 11p15.4-15.1, описано большое количество мутаций. Ген, ответственный за развитие болезни Ниманна-Пика тип С, картирован на 18q11.2, кодирует белок, который переносит через цитоплазматическую мембрану холестерин и гликолипиды, поэтому при типе С накапливается не только сфингомиелин, но и холестерин. В норме сфингомиелин содержится в мозге, печени, почках и селезенке.

Клинические проявления

Раннее начало, гепатоспленомегалия, мышечная гипертония, переходящая в гипотонию, задержка психомоторного развития.

На сегодняшний день, когда понятна генетическая природа заболевания, расстройство классифицируется следующим образом:

- болезнь Ниманна–Пика, связанная с геном *SMPD1*, которая включает в себя типы А и В;
- болезнь Ниманна–Пика тип С, который включает в себя типы С1 и С2. Тип D возникает в результате мутации того же гена, что и тип С1.

Болезнь Ниманна–Пика тип А (NIEMANN–PICK DISEASE TYPE A)

Тип А (классическая инфантильная форма, острая нейропатическая форма) наблюдается наиболее часто. Заболевание проявляется после рождения и характеризуется поражением внутренних органов и нервной системы. Уже в возрасте 3–5 месяцев отмечаются трудности вскармливания, гипотрофия, а в 5–6 месяцев выявляется гепатоспленомегалия.

Внешний вид больного: как правило, печень увеличивается раньше, чем селезенка. Дети истощены, характерны большой выступающий живот и тонкие конечности. Кожные покровы приобретают коричневатый оттенок. Иногда отмечаются небольшие или нодулярные ксантомы на коже. Увеличены лимфатические узлы. Дети отстают в весе (гипотрофия различной степени) вследствие снижения аппетита, вздутия и болей в животе (за счет гепатоспленомегалии).

На фоне болезни может усугубиться течение рахита с появлением рахитических изменений в костях и суставах (при рентгенографии суставов), появление контрактур, повышенная потливость (особенно ночью).

Кровь: следствием спленомегалии могут быть тромбоцитопения, гипохромная анемия.

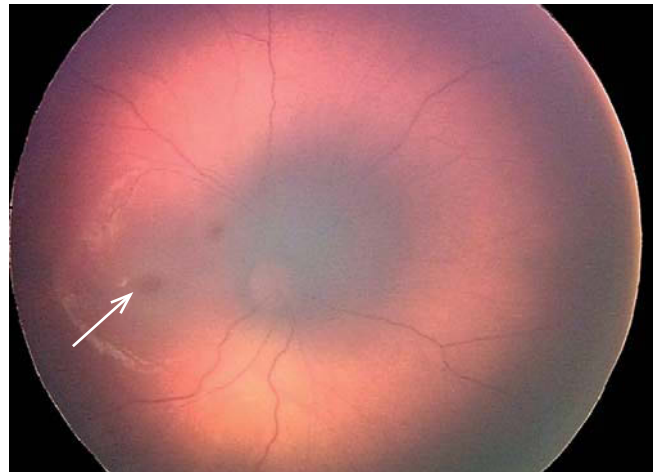
В периферической крови, чаще в костном мозге, а также в печени, селезенке, почках, надпочечниках, лимфатических узлах и некоторых других органах обнаруживаются довольно крупные зернистые и вакуолизированные «пенистые» клетки (при микроскопии во всех органах обнаруживаются клетки, которые при фиксации спиртом выглядят «пенистыми» — клетки Ниманна–Пика). Они могут достигать значительной величины — 20–25 мкм, в некоторых случаях 90 мкм. Пенистость клеток — это артефакт, вызванный растворением жироподобных субстанций, содержащихся в клетках.

Костная система: рентгенологически в костях обнаруживаются признаки остеопороза и остеомаляции.

Со стороны органов дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Достаточно быстро развиваются пневмонии различного генеза с выраженной картиной дыхательной недостаточности. Характерна инфильтрация легких, выявляемая рентгенологически.



Внешний вид пациента с болезнью Ниманна–Пика тип А (пунктиром показаны размеры печени)



Симптом «вишневой косточки» у пациента 5 мес с болезнью Ниманна–Пика тип А

Орган зрения: у больных снижается острота зрения, затем наступают слепота и глухота. Также описаны помутнение роговицы, коричневое прокрашивание передней капсулы хрусталика. У 20–30% детей при осмотре глазного дна обнаруживается симптом «вишневой косточки».

Центральная нервная система: неврологическая симптоматика включает остановку общего развития, затем утрату моторных навыков. Теряется интерес к окружающему. Выявляются также эпилептические припадки, уменьшение болевой чувствительности, снижение мышечного тонуса и угнетение сухожильных рефлексов, вплоть до их полного отсутствия.

Болезнь Ниманна–Пика тип В (NIEMANN–PICK DISEASE TYPE B)

Тип В — висцеральная форма без вовлечения нервной системы. Основные клинические проявления развиваются позже, чем при типе А. Спленомегалия появляется в возрасте 2–6 лет, позднее поражаются печень и легкие (больные подвержены частым инфекциям дыхательных путей). Симптоматика поражения ЦНС отсутствует: напротив, в ряде случаев отмечены высокие интеллектуальные способности. Продолжительность жизни не снижена.

Диагностика

- Гепатоспленомегалия;
- характерный внешний вид больного;
- «пенистые» клетки в костном мозге, печени и селезенке;
- накопление сфингомиелина в ретикулоэндотелиальных клетках и клетках других органов.

Дефицит сфингомиелиназы в лейкоцитах и фибробластах кожи, «вишневая косточка» на глазном дне.

В пренатальной диагностике определяется уровень сфингомиелиназы в культуре амниотических фибробластов.

Дифференциальный диагноз:

- GM2-ганглиозидоз, тип I;
- GM1-ганглиозидоз, тип I;
- болезнь Волмана;
- болезнь Гоше;
- цирроз печени;
- болезнь Леттерера–Сиве;
- болезнь Ниманна–Пика тип С.

Лечение. Трансплантация костного мозга и печени оказалась неэффективной. Заместительная ферментотерапия также находится на стадии разработки. Несмотря на некоторый эффект симптоматической терапии, попытки лечения болезни Ниманна–Пика до сих пор заканчивались неудачей.

Прогноз. Прогноз неблагоприятный при болезни Ниманна–Пика тип А. Очень редко дети доживают до 3-летнего возраста. Несколько более благоприятен прогноз при типе В, который протекает без поражения центральной нервной системы.

Болезнь Ниманна–Пика тип С (NIEMANN–PICK DISEASE TYPE C)

Определение. Болезнь Ниманна–Пика тип С (НП-С) является редким наследственным нейровисцеральным заболеванием. Это болезнь накопления липидов, которая характеризуется прогрессирующими, инвалидизирующими неврологическими расстройствами у большинства пациентов и преждевременной смертью.

Эпидемиология. Заболеваемость составляет 1 случай на 120 000 живых новорожденных. Болезнь НП-С, как правило, возникает спорадически у представителей любой этнической группы, хотя были обнаружены генетические изоляты с эпидемиологией выше средних показателей.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

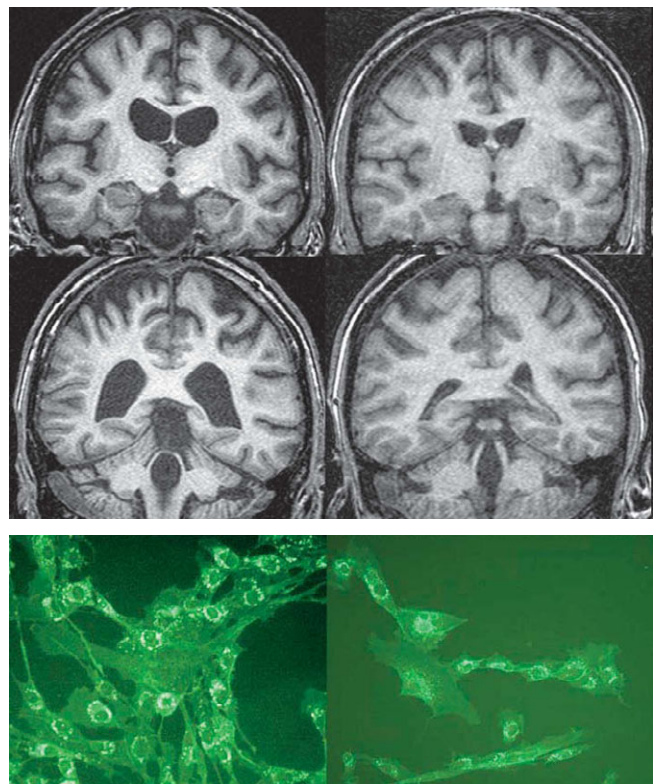
Этиология, патогенез. Болезнь НП-С развивается в результате мутаций в каком-либо из двух генов: *NPC1* локус 18q11-q12 (95%) или *NPC2* локус 14q24 (4%). Мутации в одном из генов (*NPC1* или *NPC2*) приводят к нарушению переработки и утилизации захваченного путем эндоцитоза холестерина с последующим внутриклеточным накоплением неэтерифицированного холестерина в органах и тканях, а также нарушению обмена гликофинголипидов.

Клинические проявления

Клинические проявления болезни НП-С разнообразны, характеризуются сочетанием системных и неврологических признаков, которые возникают в любом возрасте и прогрессируют различными темпами. В результате гетерогенности клинических проявлений диагностика болезни НП-С затруднена: обычно выражается одним или несколькими неврологическими симптомами в детском возрасте, у пациентов с очень ранним началом — изолированными висцеральными проявлениями; кроме того, первые признаки могут развиваться в подростковом или взрослом возрасте.

Выделяют следующие клинические формы болезни:

- *неонатальная* (до 3 месяцев): затяжная желтуха новорожденных, холестаза, гепатоспленомегалия, мышечная гипотония;



Изменения при магнитно-резонансной томографии и филиппиновом тесте у двух пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С. *Верхний ряд* — МРТ пациентов на уровне гиппокампа, *средний ряд* — на уровне задней ямки, *нижний ряд* — тест с окрашиванием филиппином в культуре фибробластов (JIMD Short Report #180 (2009) Online DOI 10.1007/s10545-009-1173-1 Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann-Pick disease type C. M. Walterfang, M. Fietz, L. Abel, E. Bowman, R. Mocellin, D. Velakoulis)

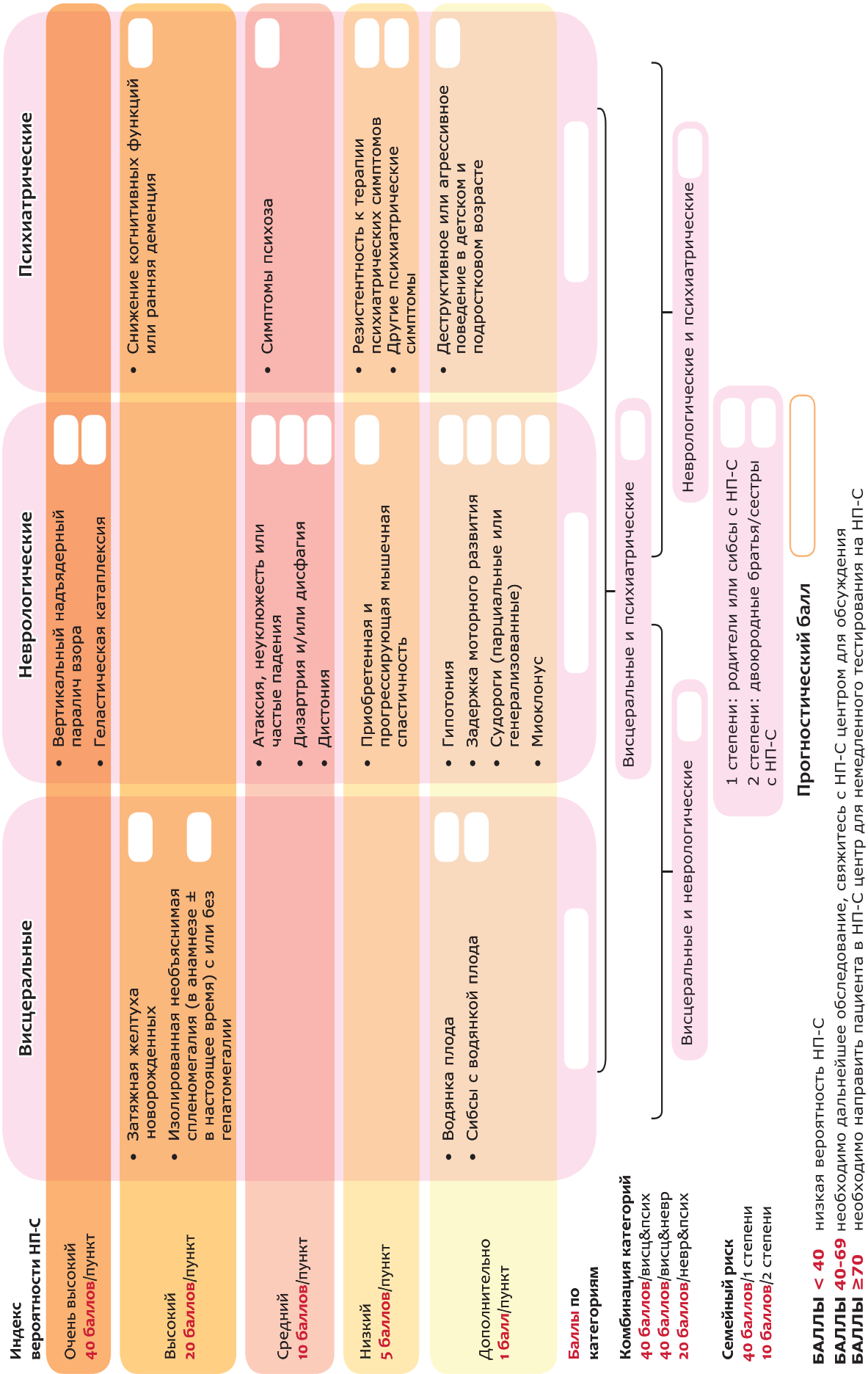
- *ранняя младенческая* (от 3 месяцев до 2 лет): гепатоспленомегалия, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, мозжечковые расстройства;
- *поздняя младенческая* (2–6 лет): вертикальный надъядерный паралич взора, мышечная гипотония, утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия), дистония, судороги, снижение когнитивных функций, гепатоспленомегалия;
- *юношеская* (6–15 лет): вертикальный надъядерный паралич взора, катаплексия, утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия), дистония, судороги, гепатоспленомегалия, снижение когнитивных функций;
- *подростковая/взрослая* (старше 15 лет): психические расстройства (психоз, депрессия, нарушения поведения, снижение когнитивных функций), вертикальный надъядерный паралич взора, катаплексия, утрата ранее приобретенных навыков, мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия), дистония, судороги, гепатоспленомегалия.

Диагностика

- Характерные висцеральные проявления (гепатоспленомегалия);
- неврологические симптомы (вертикальный надъядерный паралич взора, катаплексия, мозжечковые нарушения);



Клинические проявления болезни НП-С. (По: Vanier. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010, 5: 16)



1. Wijburg FA et al. Suspicion index to aid diagnosis of NP-C diseases, an autosomal recessive neurovisceral disorder, DISINE-457725-140091+SSIEM2011

- положительный филиппиновый тест (накопление неэтерифицированного холестерина в фибробластах кожи);
- выявление мутаций в одном из двух генов — *NPC1* или *NPC2*.

Для пренатальной диагностики проводят филиппиновый тест в культуре амниотических фибробластов или генетический анализ (в зависимости от вида диагностики у сибсов).

В настоящее время разработан алгоритм клинической диагностики болезни Ниманна–Пика тип С «Индекс вероятности болезни НП-С» (см. стр. 43).

Дифференциальный диагноз:

- GM2-ганглиозидоз, тип I;
- GM1-ганглиозидоз, тип I;
- болезнь Волмана;
- болезнь Гоше;
- болезнь Ниманна–Пика типы А и В;
- другие лизосомные болезни накопления.

Лечение. Разнообразное симптоматическое лечение может частично облегчать неврологические проявления и улучшить качество жизни пациентов. Расширяется клинический опыт применения миглустата (Завеска, Актелион Фармасьютикалз Лтд, Швейцария), который в настоящее время является единственным зарегистрированным специфическим препаратом для патогенетической терапии болезни НП-С у детей и взрослых. Миглустат был зарегистрирован для лечения прогрессирующих неврологических проявлений у детей и взрослых с болезнью НП-С в Европе и России в 2009 году.

Прогноз. Без специфической терапии прогноз неблагоприятный. Все пациенты с болезнью НП-С умирают преждевременно, хотя степень прогрессирования заболевания и средняя продолжительность жизни значительно различаются. Большинство пациентов умирает в возрасте между 10 и 25 годами. Как правило, у пациентов с ранним началом неврологических проявлений заболевание прогрессирует быстрее, и смерть наступает раньше.

Список рекомендованной литературы

1. Patterson M.C. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: an update. *Mol. Genet. Metab.* 2012. Doi10.1016/j.ymgme.2012.03.012.
2. URL: [http:// www.npc-info.ru](http://www.npc-info.ru)
3. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M., Widner H., Wijburg F., Patterson M. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (1): 16–24.

БОЛЕЗНЬ ОТТО–ХРОБАКА (OTTO-CHROBAK DISEASE)

МКБ-10: M24.7; OMIM 177050

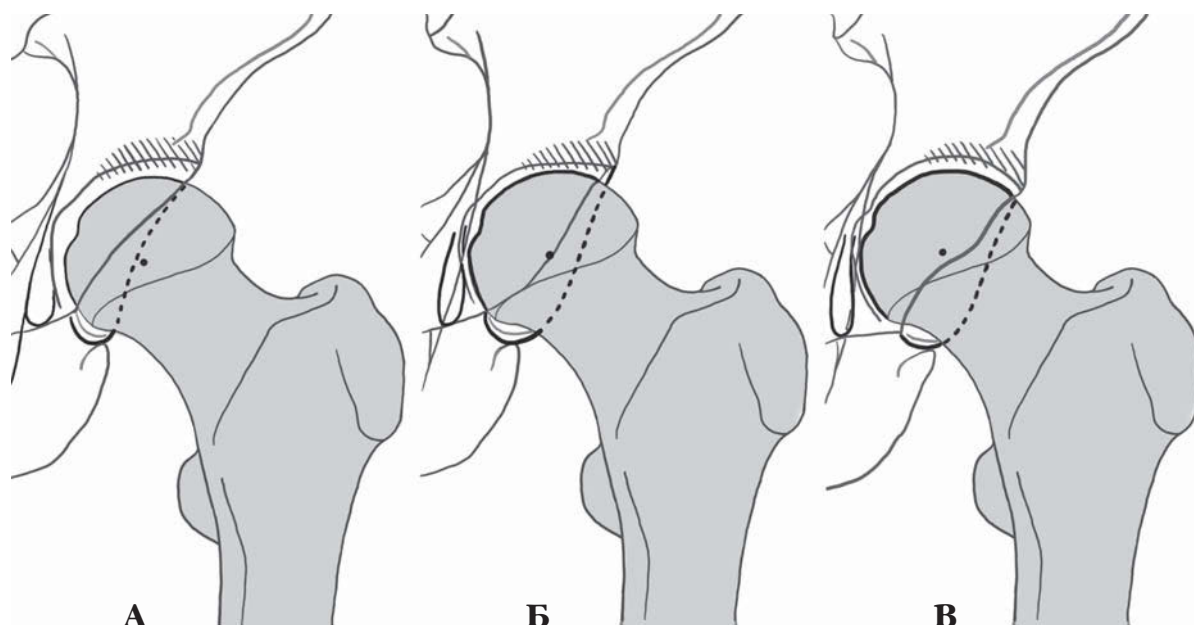
Определение. Болезнь Отто–Хробака — протрузионная деформация таза, при которой происходит сужение тазового кольца; всегда двустороннее поражение. Встречается у лиц женского пола. Болезнь Отто–Хробака описана немецким анатомом и патологом А. В. Отто (1786–1845) и австрийским гинекологом R. Chrobak (1843–1910).

Синонимы: таз Отто-Хробака, артрокатадиз тазобедренного сустава, дисплазия вертлужной впадины.

Эпидемиология. Не известна.

Тип наследования: аутосомно-доминантный. Описаны семейные формы.

Этиология, патогенез. В основе заболевания лежит мутация гена *CBFA1/RUNX2*, в результате чего развивается нарушение хондрогенеза Y-образного хряща и, как следствие, деформация костей таза. Под влиянием нагрузок неполноценно сформированный хрящ обладает низкими прочностными качествами и не в состоянии удерживать в одном узле три тазовые кости. Кости таза начинают постепенно деформироваться в полость малого таза, головка бедренной кости погружается глубоко в вертлужную впадину, формируя так называемый таз Отто–Хробака.

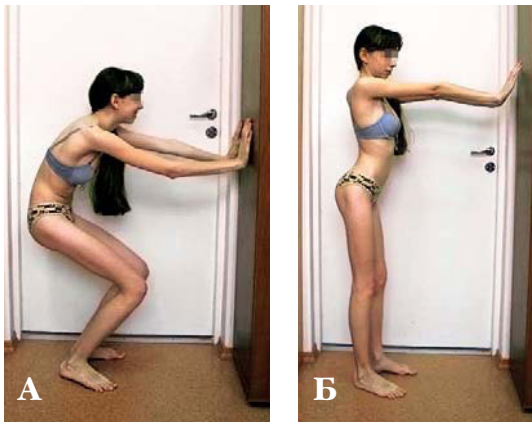


А–В. Варианты деформации при болезни Отто–Хробака.

А — нормальный тазобедренный сустав: впадины достаточно покрывают головку бедренной кости.

Б — таз profunda, головка бедра расположена более медиально по отношению к малому тазу.

В — при протрузии головка бедренной кости близко и медиальнее расположена к полости малого таза



А, Б. Характерный внешний вид больной. Отмечается гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, ограничение амплитуды движений в тазобедренных суставах

Клинические проявления

Болезнь Отто–Хробака протекает с выраженной клинической картиной, ведущими симптомами которой являются болевой синдром, нередко выраженный даже в покое; ограничение амплитуды движений в тазобедренных суставах; сгибательно-приводящие контрактуры; костный или костно-фиброзный анкилоз тазобедренных суставов; выраженный гиперлордоз поясничного отдела позвоночника; нарушение походки. Как следствие, отмечается снижение качества жизни.

Рентгенологическое исследование и данные компьютерной томографии: для болезни Отто–Хробака характерно углубление дна вертлужной впадины в полость малого таза, которое значительно сужает его объем

и определяется над пограничной линией таза (*linea terminalis pelvis*), вследствие чего контуры «слезы» (*Kohler*) деформируются или полностью исчезают.

Диагностика

При тщательном обследовании пациента постановка диагноза обычно не вызывает затруднений.

Дифференциальный диагноз:

- болезнь Пертеса;
- повреждения вертлужной впадины при ювенильном идиопатическом артрите;
- посттравматический центральный вывих.



Рентгенограмма тазобедренных суставов, протрузия головок бедренных костей в полость малого таза



Рентгенограмма тазобедренных суставов, прямая проекция (после оперативного лечения)

Трудности возникают на ранних стадиях патологического состояния, когда симптомы могут быть нечеткими. В большинстве таких случаев диагноз может быть поставлен только после комплексного обследования. При поражении вертлужной впадины, развившейся на фоне ювенильного артрита, отмечаются эрозивные, иногда кистозные изменения сустава с неровными контурами. На последствия посттравматического центрального вывиха в анамнезе указывает факт травмы нижних конечностей. Характерным признаком болезни Пертеса является деструкция и субхондральные переломы головки бедренной кости, что определяется по данным лучевых методов исследования.

Лечение. На сегодняшний день *консервативного лечения* Болезни Отто–Хробака не существует.

Основная рекомендация пациентам — снижение физической нагрузки. Но, несмотря на щадящий режим, развивается и прогрессирует прободение дна вертлужной впадины вместе с головкой бедренной кости в полость малого таза.

Хирургическое лечение. Основным принципом оперативного вмешательства является предотвращение дальнейшей деформации вертлужных впадин путем изменения их нагрузки по отношению к костям малого таза. При незначительной степени деформации выполняется корригирующая остеотомия бедренной кости, которая позволяет устранить деформацию проксимального отдела бедра и временно снизить нагрузку на дно вертлужной впадины.

При прогрессировании болезни с целью устранения выраженных и тяжелых деформаций, болевого синдрома единственным хирургическим методом на сегодняшний день является тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Прогноз. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава позволяет предотвратить развитие дальнейшей деформации тазового кольца и повысить качество жизни.

Список рекомендованной литературы

1. Шапошников Ю.Г. Руководство по ортопедии. Том. 3: Медицина. Москва. 1997. С. 71.
2. Dongying X., Shi L., Xiong Z., Fei H., Lixin L., Chunxian W., Jincai Z. Mutations in the RUNX2 Gene. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2008; 38 (1): 15–24.
3. Cary N.A., Barnard L. Arthrokataclasis of the hip joint. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 465: 4–5.

БОЛЕЗНЬ ПЕЛИЦЕУСА–МЕРЦБАХЕРА (PELIZAEUS–MERZBACHER DISEASE)

МКБ-10: G37.0; OMIM 312080

Определение. Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера (БПМ) — это X-сцепленное, прогрессирующее, дегенеративное заболевание. Характеризуется замедлением и затем полной преждевременной остановкой миелинизации.

Синонимы: лейкодистрофия суданфильная.

Эпидемиология. Частота встречаемости 1:500 000 новорожденных.

Тип наследования: X-сцепленный рецессивный.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено мутациями гена *PLP*, кодирующего синтез протеолипида протеина 1 (PLP1), участвующего в синтезе миелина и дифференцировке олигодендроцитов. Ген картирован на длинном плече хромосомы Xq21.33–22. Тяжесть и начало появления клинических симптомов зависит от типа мутации. У 30% больных с врожденной формой БПМ имеется точечная мутация (point mutation) в экзоне гена *PLP*, которая вызывает апоптоз олигодендроцитов. У 60–70% пациентов с классической формой БПМ обнаруживается дупликация *PLP* гена, что приводит к нарушению структуры миелина, но не вызывает смерть олигодендроцитов.

Клинические проявления

Чаще всего первые признаки заболевания появляются в младенчестве в виде нистагма с ротаторным компонентом, блуждающего взгляда, тремора головы по типу *spasmus nutans* (судорога кивательная), стридора. Младенцы обычно гипотоничны, отмечается выраженная задержка психомоторного развития. С возрастом присоединяется пирамидная симптоматика: атетоз, хореоформные движения, атаксия, интенционный тремор, частые рвоты и трудности с кормлением. Характерными признаками БПМ также являются атрофия глазного нерва (развивается к 6–7 годам) и эпилепсия.



Внешний вид больного с болезнью Пелицеуса–Мерцбахера

Диагностика

Клиническая симптоматика: характерная клиническая картина, отсутствие патологии периферических нервов.

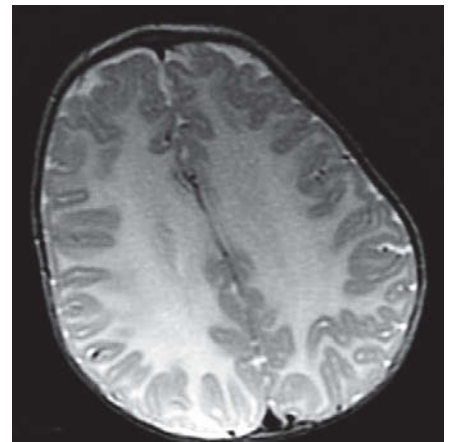
Молекулярно-генетический анализ: мутации в гене *PLP*.

Магнитно-резонансная томография: диффузная лейкоэнцефалодистрофия на МРТ, гипогенезия мозолистого тела.

Возможна перинатальная и предимплантационная диагностика заболевания.

Дифференциальный диагноз:

- адренолейкодистрофия;
- болезнь Александра;
- болезнь Канаван;
- болезнь Кокейна;
- врожденный нистагм;
- метахромная лейкодистрофия;
- рассеянный склероз.



Магнитно-резонансная томография головного мозга. Диффузная лейкоэнцефалодистрофия

Лечение. Специфического лечения болезни Пелицеуса–Мерцбахера в настоящее время нет. В 2009 году началась первая стадия клинических исследований по трансплантации нервных стволовых клеток детям, страдающим болезнью Пелицеуса–Мерцбахера. Паллиативная терапия включает в себя реабилитационную и ортопедическую помощь, антиспастические препараты (интратекальные инфузии баклофена, инъекции ботулотоксина).

Прогноз. При врожденной форме смерть наступает в первой декаде жизни от респираторных осложнений.

При классической форме заболевания средняя продолжительность жизни составляет 20–30 лет.

Список рекомендованной литературы

1. Perlman S.J., Mar S. Leukodystrophies. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 724: 154–71. Review.
2. David R. Clinical pediatric neurology. *Demos medical.* 2007.
3. Hobson G. M., Garbern J. Y. Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol.* 2012; 32 (1): 62–67. Epub 2012 Mar 15. Review.
4. Van der Knaap M.S., Smit L.M., Barth P.G., Catsman-Berrevoets C.E., Brouwer O.F., Begeer J.H., de Coo I.F., Valk J. Magnetic resonance imaging in classification of congenital muscular dystrophies with brain abnormalities. *Ann Neurol.* 1997; 42 (1): 50–59.

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ (FABRY DISEASE)

МКБ-10: E75.2; OMIM 301500

Определение. Болезнь Фабри (Fabry's disease или Fabry disease) — тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления. Она сопряжена с нарушениями метаболизма сфинголипидов и является одной из форм сфинголипидозов.

Синонимы: другой, менее распространенный вариант названия — болезнь Андерсона–Фабри. Причиной двух названий является тот факт, что данное заболевание было впервые описано в 1898 г. независимо друг от друга двумя дерматологами — Джоном Фабри в Германии и Вильямом Андерсоном в Англии.

Эпидемиология. Частота встречаемости, по разным источникам, составляет от 1:40 000 до 1:117 000 живых новорожденных. Однако, данные массового скрининга новорожденных, проведенного в Италии, показали, что частота этого заболевания намного выше и составляет 1:3100 детей.

Тип наследования: X-сцепленный, в связи с чем клинические проявления чаще встречаются у лиц мужского пола. В отличие от других заболеваний с подобным типом наследования женщины-носительницы мутантного гена болезни Фабри могут иметь клиническую картину заболевания, в некоторых случаях не менее тяжелую, чем у гемизиготных мужчин. Эта особенность болезни Фабри, возможно, связана с феноменом инактивации «здоровой» X-хромосомы.

Этиология, патогенез. Причиной заболевания являются разнообразные мутации в гене *GLA*. Недостаточность лизосомального фермента α -галактозидазы А, кодируемого *GLA*, вызывает аккумуляцию нейтрального сфинголипида глоботриаозилцерамида (Gb3) в лизосомах эндотелиальных, периваскулярных, гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, ганглиоцитов вегетативной нервной системы, эпителиальных клеток почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитов, гистиоцитарных и ретикулярных клеток соединительной ткани, а также в роговице, что приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, органов зрения и слуха.

Клинические проявления

Нервная система: невропатические боли в виде хронических акропарестезий и/или «кризов Фабри», ангидроз и гипогидроз (отсутствие потоотделения), реже гипергидроз, гипертермия; у взрослых пациентов — ишемические и геморрагические инсульты, транзиторные ишемические атаки.

Почки: в дебюте — микропротеинурия и микроальбуминурия; постепенное прогрессирование поражения почек с развитием нефросклероза, хронической почечной недостаточности, во многом определяющей прогноз болезни.

Сердечно-сосудистая система: нарушения ритма сердца (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия и пр.), повышение артериального давления, проявления гипертрофической кардиомиопатии, сердечная недостаточность.

Кожа: диффузная ангиокератома (мелкие, выступающие над поверхностью кожи безболезненные элементы темно-красного цвета, не исчезающие при надавливании) с преобладанием высыпаний в области бедер, пупка, ягодиц, нижней части живота и промежности. Реже встречаются лимфедема нижних конечностей, изменения плотности волос на теле.

Глаза: «мутовчатое» помутнение роговицы (так называемая вортексная кератопатия, или *cornea verticillata*) — изменение в роговице, напоминающее пучок листьев или лепестков на конце стебля; помутнение хрусталика в виде радиальной задней субкапсулярной катаракты (катаракта Фабри) и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты; конъюнктивальные аневризмы, отек зрительной сетчатки и/или диска зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, а также расширение ретинальных сосудов.

Слух: нейросенсорная тугоухость, шум (звон) в ушах (одно- или двусторонний), головокружение.

Желудочно-кишечный тракт: схваткообразные боли в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошнота, рвота, снижение аппетита и снижение веса.

Первые клинические проявления болезни Фабри чаще всего возникают в подростковом возрасте, реже — на первом десятилетии жизни. Ранними симптомами являются акропарестезии, гипертермия, гипогидроз, боли в животе. Поражение сердечно-сосудистой, центральной нервной систем; почечная недостаточность, диффузная ангиокератома развиваются позже и характерны для взрослых пациентов.

Молекулярно-генетическая диагностика. Доступна ДНК-диагностика: ген *GLA* картирован на длинном плече X-хромосомы (участок Xq22). Дефекты гена *GLA* чрезвычайно разнообразны (описано более 585 мутаций), большинство из которых являются семейными.

Диагностика

Наличие типичной симптоматики и/или отягощенного генеалогического анамнеза.

Объективные лабораторные методы диагностики:

- энзимодиагностика (исследование активности α -галактозидазы А в крови (лейкоциты), культуре кожных фибробластов или других биологических средах) и молекулярно-генетический анализ в мужской популяции;
- молекулярно-генетический анализ в женской популяции (уровень фермента α -галактозидазы в крови у девочек и женщин не является информативным).

Дифференциальный диагноз:

- ревматоидный артрит, ревматизм, системная красная волчанка, болезнь Рейно;
- «боли роста»;
- GM₁-ганглиозидоз, гликопротеинозы (аспартатгликозаминурия, фукозидоз, β -маннозидоз, сиалидоз тип II);

- петехиальная сыпь при инфекционных заболеваниях;
- геморрагическая телеангиэктазия Вебера–Рандю–Ослера;
- ангиокератома Мибелли;
- множественный дефицит ферментов (галактосиалидоз, болезнь Канзаки).

Лечение

Патогенетическое: ферментозаместительная терапия для лечения болезни Фабри (агалсидаза альфа — Реплагал, агалсидаза бета — Фабразим). Агалсидаза альфа применяется в дозировке 0,2 мг/кг, агалсидаза бета — в дозировке 1 мг/кг.

Симптоматическое: анальгетики, НПВС и антиконвульсанты (прегабалин, габапентин, дифенилгидантоин, карбамазепин и др.), местноанестезирующие средства (пластыри с лидокаином) при болевом синдроме, антиаритмические и гипотензивные препараты; имплантация искусственных водителей ритма, коронарное шунтирование при симптомах поражения сердечно-сосудистой системы; гемодиализ и/или трансплантация почек при почечной недостаточности; применение слуховых аппаратов при нарушениях слуха.

Прогноз болезни Фабри для выздоровления неблагоприятный. Прогноз для жизни во многом зависит от степени повреждения органов (в особенности, почек, ЦНС, сердца) на момент установления диагноза и от своевременного назначения ферментозаместительной и симптоматической терапии.

Клинический пример

Пациент Д., возраст 14 лет. Подозрение на болезнь Фабри возникло в связи с наличием у мальчика невропатической боли. Беременность и роды у матери пациента протекали физиологически; развитие ребенка до начала болезни соответствовало возрасту. Дебют заболевания отмечался в возрасте 10 лет, когда после физической нагрузки у мальчика впервые появились боли в ногах. Боли имели невропатический характер (интенсивные, жгучие, с локализацией на тыльной

поверхности стоп). В дальнейшем боли в конечностях стали возникать без провоцирующих факторов; увеличились по интенсивности, частоте, продолжительности; распространились на верхние конечности; купировались только на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. Также отмечались периодические подъемы температуры тела, сопровождающие боли в конечностях, снижение фона настроения, повышенная тревожность.

При осмотре: единичные ангиокератомы на левом плече, левом ухе.



А, Б. Ребенок Д., 14 лет. Болезнь Фабри
А — Внешний вид ребенка.
Б — Ангиокератомы в области левого уха

Офтальмоскопия: дистрофические изменения роговицы.

Биохимический анализ мочи: микропротеинурия.

Данные энзимодиагностики: снижение активности альфа-D-галактозидазы в крови.

Данные молекулярно-генетического исследования (произведено в лаборатории молекулярно-генетической диагностики НЦЗД): обнаружена мутация с.1163 T>A в экзоне 7 гена *GLA* у пациента и его матери.

Ребенку установлен диагноз «Болезнь Фабри» (рис.), даны рекомендации по лечению, наблюдается в НЦЗД, состояние стабильное.

Список рекомендованной литературы

1. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30.
2. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der purpura haemorrhagica nodularis (purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilol.* 1898; 43: 187–200.
3. Marchesoni C.L., Roa N., Pardal A.M., Neumann P., Caceres G., Martinez P., Kisinovsky I., Bianchi S., Tarabuso A.L., Reisin R.C. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr.* 2010; 156: 828–831.
4. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 77–86.
5. Camilla Tondel, Leif Bostad, Kristin Kampevoll Larsen et al. Agalsidase Benefits Renal Histology in Young Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 24: 137–148, 2013.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA)

МКБ-10: E 25.0; **OMIM** 201910, 201710, 202110, 201810, 202010

Определение. Врожденная дисфункция коры надпочечников объединяет группу болезней с общим патогенетическим механизмом в виде дефекта ферментов различных этапов стероидогенеза, приводящего к недостаточной продукции кортизола. Клинические проявления гетерогенны, сопровождаются аномалиями полового развития и гиперандрогенией.

Синонимы: адреногенитальный синдром.

Эпидемиология. Частота встречаемости составляет 1:14 000 новорожденных.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Большинство энзимов стероидогенеза является членами цитохром P450-зависимой группы оксидаз. Гены, кодирующие все энзимы, связанные с цитохромом P450, обозначаются аббревиатурой «СУР» с последующей цифрой, указывающей на порядковый номер углерода в структуре стероида, где происходит данная ферментативная реакция.

Возможно развитие дефицита 21-гидроксилазы (СУР21), 3- β -дегидрогеназы, 11- β -гидроксилазы, 17- α -гидроксилазы, 18-гидроксилазы, прегненолонсинтетазы (десмолазы).

Причиной заболевания является генетически обусловленный дефект ферментативных систем, контролирующих синтез кортикостероидов. Снижение уровня синтеза и секреции кортизола приводит к компенсаторному повышению секреции адренокортикотропного гормона клетками аденогипофиза с последующей гипертрофией и гиперплазией коры надпочечников. При этом происходит усиление продукции и секреции стероидов, синтез которых предшествует ферментативному блоку.



Гиперпигментация наружных половых органов

Нарушение процесса биосинтеза кортикостероидов начинается во внутриутробном периоде, при этом клиническая картина формируется в зависимости от генетического дефекта ферментной системы.

При дефекте фермента 20,22-десмолазы нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина: альдостерон, кортизол и андрогены не образуются. Это приводит к синдрому потери натрия, глюкокортикоидной

недостаточности и недостаточному половому маскулинизирующему развитию у плодов мужского пола.

Дефицит 3-β-дегидрогеназы приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования. У больных развивается клиническая картина синдрома потери соли. Вирилизация организма у девочек выражена слабо. У мальчиков из-за нарушения синтеза активных андрогенов наблюдается неполная маскулинизация наружных гениталий (черты наружного гермафродитизма). Наиболее часто у новорожденных мальчиков отмечаются гипоспадия и крипторхизм.

Дефицит 17-α-гидроксилазы вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, секретруется большое количество кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, что вызывает гипертонию и гипокалиемический алкалоз.

Умеренный дефицит фермента 21-гидроксилазы клинически проявляется вирильным синдромом (так называемая вирильная, или неосложненная, форма заболевания). Повышенная продукция андрогенов из ретикулярной гиперплазированной коры надпочечников приводит к развитию маскулинизации женщин и макротестикулезу у мужчин независимо от наличия или отсутствия сольтеряющей формы заболевания. Вирилизация у больных женщин бывает очень выраженной.

При полном блоке фермента 21-гидроксилазы наряду с вирилизацией организма больного развивается синдром потери соли. В тяжелых случаях развивается острая надпочечниковая недостаточность.

Дефект фермента 11-β-гидроксилазы приводит к увеличению количества 11-дезоксикортикостерона, обладающего высокой минералокортикоидной активностью, что вызывает задержку натрия и хлоридов: таким образом, наряду с вирилизацией отмечается повышенное артериальное давление.

При дефекте фермента 18-оксидазы, который необходим только для синтеза альдостерона, развивается сольтеряющий синдром, что проявляется тяжелым нарушением обмена электролитов, при котором больные умирают в раннем детстве.

Клинические проявления

В практике встречаются следующие основные формы заболевания.

- *Вирильная*, или неосложненная, форма (наиболее частая) — классический вариант дефицита 21-гидроксилазы, развивается гиперандрогения с внутриутробной вирилизацией девочек и бисексуальным строением половых органов к моменту рождения. Для мальчиков характерны гиперпигментация кожи мошонки с рождения, увеличение полового члена. У детей обоего пола уже на первом году жизни прогрессируют симптомы преждевременного полового развития с гипертрофией клитора у девочек и увеличением размеров полового члена у мальчиков. Яички, как правило, соответствуют возрасту. При дефиците 3-β-дегидрогеназы наблюдаются гипоспадия и крипторхизм.

К 1–2 годам появляется лобковое оволосение, *acne vulgaris*, ускорение темпов роста, гиперпигментация кожи. С возрастом увеличение полового члена у мальчиков и гипертрофия с вирилизацией клитора у девочек прогрессируют. У девочек пубертатного возраста не развиваются молочные железы, не появляются самостоятельно менструации.

- *Сольтеряющая форма* (синдром Дебре–Фибигера) наблюдается у 75% детей с дефицитом 21-гидроксилазы, связана с более глубоким дефицитом этого фермента — нарушается образование не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов, что приводит к гипонатриемии, гиперкалиемии, ацидозу, дегидратации.

- *Гипертоническая форма* возникает при дефиците фермента 11-β-гидроксилазы. Помимо вирилизации дефект данного фермента приводит к избыточному образованию продуктов стероидогенеза, обладающих умеренной минералокортикоидной активностью, с задержкой натрия и жидкости в организме, снижением уровня ренина, с последующим повышением артериального давления.

Кожные покровы и придатки кожи: гиперпигментация в области наружных половых органов, вокруг анального отверстия, ореолов сосков, в местах трения одежды и на рубцах. С 5–6 лет на коже лица и спины появляются *acne vulgaris*, комедоны.

Характерно ранее половое оволосение. Ближе к пубертатному возрасту появляются гипертрихоз и гирсутизм — избыточное оволосение на конечностях и лице (усики, борода и бакенбарды).

Костно-мышечная система. Ускоряется созревание скелета: к 5–7 годам костный возраст опережает паспортный иногда в 2 раза. В дальнейшем разница между паспортным и костным возрастом увеличивается: к 10–12 годам зоны роста, как правило, закрываются, и больные перестают расти.

Отмечается непропорциональное развитие скелета: большая голова с грубыми чертами лица, длинное туловище и относительно короткие широкие конечности.

Преждевременная кальцинация костно-хондральных соединений и ребер.

Анаболическое влияние андрогенов на мышечную ткань вызывает ее усиленное развитие, что еще больше подчеркивает атлетическое телосложение.

Пищеварительная система: у некоторых детей заболевание проявляется только остановкой в приросте массы тела или повторными срыгиваниями и рвотой. Присоединение жидкого стула приводит к обезвоживанию и быстрому похуданию ребенка. Эксикоз стремительно нарастает. Основной причиной смерти служит нарушение водно-солевого баланса, чаще — гиперкалиемия.

Сердечно-сосудистая система: значительно реже встречается гипертоническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, когда, кроме обычной вирилизации, имеются изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные длительной артериальной гипертонией. Эту форму нередко диагностируют поздно, уже при вторичных сосудистых изменениях.

У некоторых больных уже в раннем возрасте развиваются гипертонические кризы с кровоизлияниями в мозг, иногда с последующим гемипарезом. Тяжесть гипертензии, как правило, зависит не столько от возраста ребенка, сколько от выраженности дефекта биосинтеза гормонов коры надпочечников, то есть количества выделяемых 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола.

Диагностика

Клиническая симптоматика

Лабораторная диагностика:

- исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в сыворотке крови, электролитного состава, мультистероидный анализ.

Молекулярно-генетический анализ: анализ гена *CYP21*.

Рентгенологические методы: рентгенография кистей с лучезапястными суставами и рентген грудной клетки.

Также диагностике этого заболевания помогает тщательно собранный семейный анамнез: нарушения полового развития у родственников, сочетание низкорослости с бесплодием, рано умершие новорожденные с неправильным строением наружных гениталий.

Значительную роль играет пренатальная диагностика в тех семьях, где оба родителя являются гетерозиготными носителями гена *CYP21*.

Проводится неонатальный скрининг дефекта 21-гидроксилазы.

Дифференциальный диагноз:

- опухоль коры надпочечников (андростерома);
- преждевременное половое развитие гипоталамо-гипофизарного происхождения;
- опухоли шишковидного тела, яичников и яичка.

Лечение. Необходимо пожизненное применение глюкокортикоидов, подавляющих гиперсекрецию адренокортикотропного гормона и нормализующих выработку андрогенов надпочечниками (преднизолон, кортизон, дексаметазон). Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Дополнительно назначаются минералкортикоидные препараты: флудрокортизон.

При сольтеряющей форме — только своевременная борьба с обезвоживанием, восстановление водно-солевого баланса введением дезоксикортикостерона, глюкокортикоидных препаратов и раствора хлорида натрия могут предотвратить смерть.

Маркером адекватности терапии следует считать показатель рениновой активности плазмы: недостаточная доза глюкокортикоидов приводит к повышению уровня ренина, избыточная — к подавлению.

Хирургическая коррекция проводится девочкам с внутриутробной вирилизацией.

Прогноз. При раннем выявлении и регулярном лечении прогноз благоприятный. Адекватная терапия глюкокортикоидными препаратами обеспечивает нормальные темпы роста и костного созревания.

Клинический пример

Мальчик поступил в клинику на 16-е сут жизни.

Анамнез. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1-м триместре, артериальной гипертензией в 3-м триместре (до 170/100 мм рт. ст), первых срочных родов в головном предлежании (безводный промежуток 14 ч). Масса при рождении 3150 г, рост 51 см, APGAR 7/8 баллов. Состояние при рождении средней тяжести, обусловленное гипоксическим поражением ЦНС. Семейный анамнез: у матери (28 лет) артериальная гипертензия.

При поступлении: выраженный эксикоз, гипотрофия, конъюгационная желтуха. Масса при поступлении 2670 г. С момента рождения ребенок потерял в массе 500 г. Кожа сухая, с бронзовым оттенком, выраженная гиперпигментация половых органов и грудных желез. Отмечались после каждого кормления редкие срыгивания; стул 3 раза/сут, кашицеобразный.

Результаты обследования: гиперкалиемия 8 ммоль/л, гипонатриемия 103 ммоль/л.

После определения уровня 17-гидроксипрогестерона крови (117 нмоль/л) подтверждена сольтеряющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников.

Лечение. Назначен глюкокортикоид гидрокортизон в/в в дозе 50 мг/сут и минералокортикоид флудрокортизона ацетат (Кортинефф по 50 мг/сут *per os*); также проводилась инфузионная терапия смесью 10%-го раствора глюкозы и физиологического раствора натрия в пропорции 1:1.

Состояние ребенка стабилизировалось: отмечена прибавке в массе (90 г за 4 дня), уменьшилась пигментация, исчезли срыгивания. В последующем в процессе длительной отработки доз и пути введения глюко- и минералокортикостероидов не раз отмечалось ухудшение состояния за счет электролитных нарушений. Состояние ребенка стабилизировалось, на фоне постоянного приема гормональных препаратов выписан домой под наблюдение эндокринолога.

Ребенок наблюдается в Центре регулярно. В настоящее время на фоне гормонально-заместительной терапии психомоторное развитие соответствует возрасту.

Список рекомендованной литературы

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С., Карева М.А., Яровая И.С. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. *Москва*. 2003. 45 с.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. *М.: ООО «Колор ИТ Студио»*. 2002. 232 с.
3. Charmandari E., Hindmarsh P.C., Jonston A., Brook C.J.D. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alteration in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 6.
4. Morel Y., Miller W.L. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Genet*. 1991; 20: 1–68.
5. Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implication for diagnosis? Prognosis and treatment. *Acta paediatr*. 1998; 87: 245–291.

ВРОЖДЕННАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ (GENERALIZED CONGENITAL LIPODYSTROPHY)

МКБ-10: E 88.1; OMIM 269700

Определение. Врожденная генерализованная липодистрофия Берардинелли-Сейпа (BSCL) — наследственное заболевание, характеризуется генерализованным отсутствием подкожно-жирового слоя, включает в себя: Brunzell BSCL тип 1 (BSCL1), BSCL тип 2 (BSCL2).

Синонимы: синдром Берардинелли-Сейпа (Berardinelli–Seip syndrome), синдром Брунзелла (Brunzell syndrome), липоатрофический диабет.

Эпидемиология. Распространенность составляет 1:10 млн населения в США; 1:1 млн в Норвегии; 1:200 тыс. в Ливане; 1:500 тыс. в Португалии.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, обычно диагностируется при рождении или вскоре после этого.

Этиология, патогенез. У 95% больных врожденной липодистрофией Берардинелли–Сейпа выделяют мутации двух генов: *AGPAT2* (BSCL тип 1); *BSCL2* (BSCL тип 2). Кроме того, у некоторых лиц обнаруживают мутации *CAV1*, *CAV3* и *PTRF*. Отличительной чертой таких пациентов является повышение креатинкиназы сыворотки от 2,5 до 10 раз выше верхней границы нормального диапазона. Врожденная липодистрофия Берардинелли–Сейпа 1 и 2 типов связана с мутациями *AGPAT2* и *BSCL2*, соответственно. Мутации *AGPAT2*, как правило, выявляют у лиц, проживающих в Африке — южнее Сахары и Магриба (Марокко, Алжир и Тунис), иногда в странах Ближнего Востока (например, в Турции) и Северной Европы. Мутации в *BSCL2* встречаются у европейцев (Норвегия, Великобритания, Португалия и ее бывшие колонии, страны Средиземноморья) и ближневосточных арабов. Патогенез не изу-



Специфический фенотип ребенка 9 лет с генерализованной липодистрофией Берардинелли–Сейпа (псевдогипертрофия мышц, акромегалоидный внешний вид, флебомегалия, мускулинизация)

чен. В связи с отсутствием функциональных адипоцитов в подкожной клетчатке липиды откладываются в другие ткани, включая мышцы и печень, что придает ребенку «спортивный» вид.

Клинические проявления

Специфический фенотип — отсутствие подкожно-жировой клетчатки, особенно на нижних конечностях, псевдомускулинизация у лиц женского пола.

Неонатальный период и первый год жизни. При тяжелой форме возможна задержка внутриутробного развития. Крайне редко диагноз ставится при рождении — всегда в связи с наличием липоатрофии. В первый месяц жизни могут отмечаться нарушения роста или, наоборот, гигантизм, гепатомегалия, липоатрофия, дисморфизм лица, большой язык, задержка развития.

Детский возраст. Ускоренный рост, липоатрофия, задержка интеллектуального развития — основные проявления в раннем детском возрасте.

После 10 лет жизни обычно формируются резистентность к инсулину и гиперинсулинизм, примерно в возрасте 15–20 лет у 25–35% может развиваться сахарный диабет с потерей веса, полиурией, полидипсией и астенией. На фоне жировой дистрофии печени формируются гепатомегалия и псевдогипертрофия скелетных мышц. Гиперпигментация естественных складок кожи проявляется с раннего возраста.

Может формироваться интеллектуальная недостаточность — от мягкой (IQ 50–70) до умеренной (IQ 35–50).

Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется у 1/4 больных и приводит к сердечной недостаточности и преждевременной смерти.

Преждевременное половое развитие отмечается у девочек.

Диагностика

Мажорные (большие) критерии

- Липоатрофия на туловище, конечностях и лице. Врожденная липодистрофия может быть установлена при рождении. У некоторых людей лицо может быть нормальным при рождении, липоатрофия становится очевидной в течение первых месяцев жизни, что придает «спортивный» внешний вид больному вследствие псевдогипертрофии скелетных мышц (отсутствует жировая клетчатка).
- Акромегалоидные черты: высокорослость, мышечная гипертрофия, опережение костного возраста, прогнатизм (увеличение нижней челюсти), подчеркнутость костей орбитальных дуг, увеличение кистей рук и стоп, увеличение клитора у женщин и наружных половых органов у мужчин.
- Гепатомегалия (зависит от степени жировой дистрофии печени на ранних стадиях, а также цирроза печени в конце заболевания).
- Повышение концентрации в сыворотке триглицеридов. Сыворотка концентрации триглицеридов может быть повышена до 80 г/л, а иногда ассоциируется с гиперхолестеринемией.
- Резистентность к инсулину. Увеличение в плазме концентрации инсулина и С-пептида начинается с первых лет жизни, сахарный диабет обычно развивается на втором десятилетии. Его ранние клинические проявления — гиперпигментация естественных складок (паховая область, шея, подмышечные впадины).

Минорные (малые) диагностические критерии

- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Психомоторная заторможенность, интеллектуальные нарушения.
- Гирсутизм, гипертрихоз.
- Преждевременное половое созревание у лиц женского пола.
- Кисты в эпифизах и метафизах длинных трубчатых костей (встречаются в 8–20% случаев и часто диагностируются в течение второй декады, в основном наблюдаются у пациентов с мутациями в AGPAT2).
- Флебомегалия — взбухание вен нижних и верхних конечностей (из-за отсутствия подкожного жира).

Дифференциальный диагноз**В период новорожденности:**

- новорожденные с подозрением на прогерия (синдром преждевременного старения);
- нейрометаболические лизосомальные болезни: Гоше 2-го типа, болезнь Краббе;
- Рассела диэнцефальный синдром;
- лепречуанизм (дефект рецепторов инсулина);
- семейная парциальная липодистрофия (Dunnigan–Koeberling);
- Рабсона–Менденхолла синдром;
- инсулин-зависимый сахарный диабет;
- приобретенные липодистрофии (Lawrence синдром);
- мандибулоакральная дисплазия (MAD), вызванная мутациями LMNA/C и ZMPSTE24;
- Хатчинсона–Гилфорда синдром.

В зрелом возрасте:

- приобретенная частичная липодистрофия (Барракер–Саймонса синдром);
- липодистрофия, связанная с ВИЧ;
- частичная липодистрофия, связанная с почечным фактором С3;
- приобретенная генерализованная липодистрофия (Lawrence синдром).

Диагноз устанавливается на основании клинических данных, включая липоатрофию, акромегалический внешний вид, гепатомегалию, преждевременное половое развитие, опережение костного возраста и др., повышенный уровень концентрации триглицеридов и резистентность к инсулину.

Лечение основано на ограничении животных жиров и общих липидов: до 20–30% общей калорийности суточного рациона, что обеспечивает нормальное количество триглицеридов в сыворотке крови.

Прогноз заболевания зависит от темпов формирования диабета, жировой дистрофии печени и цирроза, гипертрофической кардиопатии.

Список рекомендованной литературы

1. Agarwal A.K., Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006; 7: 175–99 [PubMed].
2. Ebihara K., Kusakabe T., Hirata M., Masuzaki H., Miyanaga F., Kobayashi N., Tanaka T., Chusho H., Miyazawa T., Hayashi T., Hosoda K., Ogawa Y., Depaoli A.M., Fukushima M., Nakao K. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 532–541.
3. Fu M., Kazlauskaitė R., Baracho Mde F., Santos M.G. et al. Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2916–2922.
4. Hayashi Y.K., Matsuda C., Ogawa M., Goto K., Tominaga K., Mitsuhashi S., Park Y.E., Nonaka I., Hino-Fukuyo N., Haginoya K., Sugano H., Nishino I. Human PTFR mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2009; 119: 2623–2633.
5. Kim C.A., Delepine M., Boutet E., El Mourabit H., Le Lay S., Meier M., Nemani M., Bridel E., Leite C.C., Bertola D.R., Semple R.K., O’Rahilly S., Dugail I., Capeau J., Lathrop M., Magre J. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1129–1134.
6. Magre J., Delepine M., Khallouf E., Gedde-Dahl T., van Maldergem L., Sobel E., Papp J., Meier M., Megarbane A., Bachy A., Verloes A., d’Abronzio F.H., Seemanova E., Assan R., Baudic N., Bourut C., Czernichow P., Huet F. BSCL Working Group; Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001; 28: 365–730.
7. Magre J., Delepine M., van Maldergem L., Robert J.J. et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. *Diabetes.* 2003; 52: 1573–1578.
8. Miranda D.M., Wajchenberg B.L., Calsolari M.R., Aguiar M.J., Silva J.M., Ribeiro M.G., Fonseca C., Amaral D., Boson W.L., Resende B.A., De Marco L. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71: 512–517.
9. Van Maldergem L., Magre J., Khallouf T.E., Gedde-Dahl T., Delepine M., Trygstad O., Seemanova E., Stephenson T., Albott C.S., Bonnici F., Panz V.R. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet.* 2002; 39: 722–733.
10. Windpassinger C., Auer-Grumbach M., Irobi J., Patel H., Petek E., Horl G., Malli R., Reed J.A., Dierick I., Verpoorten N. et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36: 271–276.
11. Gomes K.B., Pardini V.C., Fernandes A.P. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Clin Chim Acta.* 2009; 402: 1–6.

ВРОЖДЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА (CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION TYPE 1b)

МКБ-10: E77.8; OMIM 602579

Определение. Врожденное нарушение гликозилирования 1b типа — наследственное заболевание, в основе которого лежит недостаточность фермента фосфо-манноза-изомеразы, которая приводит к изменению физико-химических свойств гликопротеинов и нарушению их функций в организме.

Синонимы: синдром нарушения гликозилирования типа 1b, синдром гликопротеинов с углеводной недостаточностью 1b, дефицит манноза-фосфат изомеразы, гастроинтестинальный тип врожденного нарушения гликозилирования, синдром белоктеряющей энтеропатии и фиброза печени.

Эпидемиология. Частота заболевания — менее 1:1 000 000 населения.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Ген фосфо-манноза-изомеразы картирован на длинном плече хромосомы 15 (15q22-qter). Наиболее часто обнаруживают замену аргинина на триптофан в положении 219, аргинина на гистидин — в положении 295. Фосфо-манноза-изомераза обеспечивает превращение фруктозо-6-фосфата в манноза-6-фосфат. При недостаточности фермента снижается содержание внутриклеточного манноза-6-фосфата, что приводит к утрате гликопротеинами одной или более

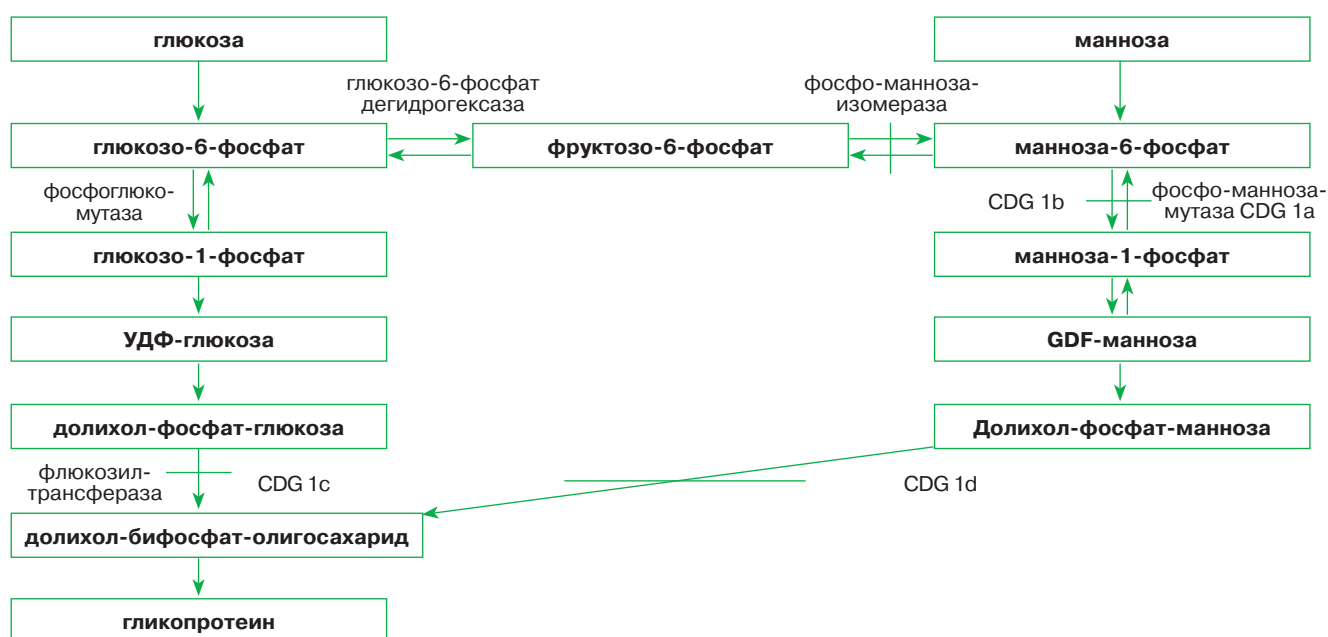
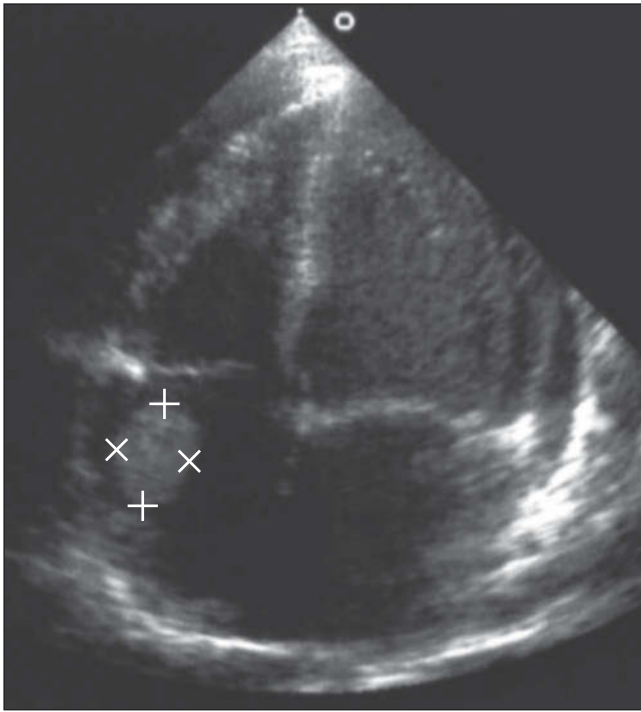


Схема биосинтеза гликопротеинов (адаптированная)



Тромб в полости правого предсердия (обозначен крестиками)

N-сцепленных олигосахаридных цепей и изменению их физико-химических свойств. Вследствие этого дефекта нарушается структура сывороточного трансферрина, факторов свертывания крови, тироксинсвязывающего глобулина, гормона роста, пролактина, α_1 -антитрипсина, церулоплазмينا, аполипопротеина В, некоторых лизосомных ферментов и др. В результате, при синдроме гликопротеинов с карбогидратной недостаточностью 1b типа развивается полиорганный симптомокомплекс.

Впервые синдром нарушения гликозилирования 1b типа был описан Niehues и соавт. (1998) у мальчика в возрасте 11 месяцев с упорной диареей, рвотой, повторными опасными для жизни желудочно-кишечными кровотечениями.

Клинические проявления

- *Дебют симптомов* — спустя 3 и более месяцев после рождения ребенка.
- *Желудочно-кишечный тракт*: белоктеряющая энтеропатия, хроническая диарея, рвота, гепатомегалия с исходом в фиброз печени. Фиброз печени и цирроз могут приводить к фатальным формам печеночной недостаточности. Нарушение кишечного всасывания с полидефицитным синдромом: вторичное иммунодефицитное состояние, анемия, гипокальциемия, гипотрофия.
- *Гемостаз*: склонность к кровотечениям, а также тромбообразованию из-за дефицита физиологических антикоагулянтов.
- *Эндокринная система*: гипогликемические состояния вследствие гиперинсулинизма.

Диагностика

Клиническая симптоматика

Лабораторная диагностика.

- *Биохимический анализ крови*: гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперинсулинемия с гипогликемией, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение концентрации α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, антитромбина III, факторов свертывания крови VIII, IX, XI.
- *Изменение электрофоретической подвижности трансферринов*: обнаруживают гипогликозилированные изоформы с увеличенной подвижностью.
- *Обнаружение гликопротеинов* (трансферрин, α -антитрипсин, гаптоглобин, α -гликопротеиновая кислота и др.) с аномальной структурой.
- *Молекулярно-генетический анализ*: выявление мутации в гене фосфо-манноза-изомеразы.

Дифференциальный диагноз:

- синдром Прадера–Вилли;
- врожденные мышечные дистрофии;
- врожденные миопатии;

Лечение. С целью восстановления нормального биосинтеза гликопротеинов и коррекции нарушенных биохимических процессов эффективно применяется заместительная терапия *D*-маннозой (в виде пищевой добавки) в дозе 100 мг/кг в 3–5 приемов в сутки, которую постепенно повышают до 150 мг/кг на прием, а после достижения стойкой клинической ремиссии и нормализации биохимических показателей снижают до 100 мг/кг на прием.

Прогноз. При регулярном приеме маннозы — благоприятный. Без лечения или у резистентных к лечению *D*-маннозой пациентов — прогноз неблагоприятный, с летальным исходом.

Список рекомендованной литературы

1. Leroy J.G. Congenital disorders of N-glycosylation including diseases associated with O- as well as N-glycosylation defects. *Pediatr Res*. 2006; 60: 643–656.
2. Schollen E., Dorland L., de Koning T.J., van Diggelen O.P., Huijmans J.G.M., Marquardt T., Babovic-Vuksanovic D., Patterson M., Imtiaz F., Winchester B., Adamowicz M., Pronicka E., Freeze H., Matthijs G. Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type Ib (CDG-Ib). *Hum Mutat*. 2000; 16: 247–252.
3. De Lonlay P., Seta N., Barrot S., Chabrol B., Drouin V., Gabriel B.M., Journal H., Kretz M., Laurent J., Le Merrer M., Leroy A. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet*. 2001; 38: 14–19.
4. Vuillaumier-Barrot S., Le Bizec C., de Lonlay P. Protein losing enteropathy-hepatic fibrosis syndrome in Saguenay-Lac St-Jean, Quebec is a congenital disorder of glycosylation type Ib. *J Med Genet*. 2002; 39: 849–851.
5. Marquardt T., Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur Pediatr*. 2003; 162: 359–379.

ГЕМОХРОМАТОЗ (IRON OVERLOAD)

МКБ-10: E83.1; OMIM 235200

Определение. Гемохроматоз — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением кишечной абсорбции железа с накоплением его в клетках паренхиматозных органов: печени, поджелудочной железы и сердца.

Синонимы: синдром перегрузки железом, пигментный цирроз, бронзовый диабет.

Эпидемиология. В России частота аллеля *C282Y* составляет 3,5% в популяции, аллеля *H63D* — 15,2% (мажорные мутации).

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный (наследственный гемохроматоз, тип 4).

Этиология, патогенез. Первичный синдром перегрузки железом (СПЖ) возникает вследствие гиперабсорбции пищевого железа при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутаций наследственного гемохроматоза I типа, а также II–IV типов.

Вторичный СПЖ — посттрансфузионный (после переливания эритроцитарной массы) или на фоне ферротерапии без контроля обмена железа; реже, но тяжелее протекает СПЖ при наследственных гемолитических анемиях (талассемии, серповидноклеточной анемии и т.п.).

Таблица 1. Классификация болезней, протекающих с перегрузкой железом

Тип гемохроматоза	Тип наследования	Положение	Мутации	Кодируемый белок	Сроки манифестации
I	AR	6p21	<i>C282Y, H63D</i> <i>S65C, C282S,</i> <i>R66C R224G</i>	HFE	> 40 лет
II Ювенильный	AR	1q21 19q13.1	<i>R56X, N196K</i> <i>I222N</i> и др. <i>G320V, C70R,</i> <i>G71D</i>	Гемоювелин (HJV) Гепсидин (HAMP)	3–30 лет
III TfR2-ассоциированный гемохроматоз	AR	7q22	<i>Y250X</i> и др.	TfR2 (рец. трансферрина)	> 40 лет
IV Ферропортиновая болезнь	AD	2q32	<i>A77D</i> <i>SLC40 A1</i> и др.	Ферропортин, IREG	20–50 лет

Тип гемохро-матоза	Тип насле-дования	Поло-жение	Мутации	Кодируемый белок	Сроки мани-фестации
Неонатальный		8q21.3	Антитела к фетальным тканям плода		Новорожденные
А (гипо) церулоплаз-минемия		3q23–q25		Церулоплазмин	Невроло-гические симптомы
А (гипо) трансфер-ринемия		3q21		Трансферрин	Анемия с детства

Примечание. Жирным шрифтом выделены частые мутации гемохроматоза I типа. AD — аутосомно-доминантный тип наследования, AR — аутосомно-рецессивный тип наследования.

Наследственный гемохроматоз (НГ) относится к болезням накопления, с преимущественным поражением органов, депонирующих и/или утилизирующих железо. НГ клинически проявляется циррозом печени, сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, кардиопатией, дегенеративной артропатией, эндокринопатиями и другими ассоциированными с железом заболеваниями. Сформированный гемохроматоз проявляется к 40-летнему возрасту и чаще (до 80%) у гомозиготных носителей мутации *C282Y*, носители других мутаций и их комбинаций (компаунд-гетерозиготы) болеют реже. Доказано, что у гена *HFE* низкая, от 1 до 50%, пенетрантность, что до конца не изучено, но, по-видимому, обусловлено различными эпигенетическими факторами.

При НГ нарушен контроль количества ежедневно всасываемого железа, достигающего 3–5 мг/сутки вместо 1 мг при сбалансированном обмене: таким образом, токсическая концентрация (10–20 г железа) достигается к 3–4-й декаде жизни



А, Б. Девочка А, 11 лет. Диагноз: «Болезнь Вильсона, печеночная форма. Вторичный гемохроматоз, гетерозиготная мутация (H63D)»

А — множественные старые рубчики после укусов насекомых с кольцевидным отложением пигмента по периферии на фоне «бронзовой» меланодермии.

Б — гиперкератоз и гиперпигментация кожи

Мальчик, 14 лет. Диагноз: «Врожденный фиброз печени, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода III степени. Вторичный гемохроматоз вследствие перераспределения железа»

и позже. При равной частоте мутаций частота клинического гемохроматоза у женщин фертильного возраста в два раза меньше, что связано с менструальными кровопотерями, родами, лактацией, меньшим употреблением мяса, чем у мужчин. Депонирование железа в виде ферритина и гемосидерина в органах-депо — печени, поджелудочной железе, коже — приводит к их повреждению в первую очередь.

В естественном течении НГ1 различают:

- доклиническую стадию без перегрузки железом,
- доклиническую стадию с перегрузкой железом,
- стадию сформированного гемохроматоза (стадию клинических проявлений с перегрузкой железом тканей),
- терминальную стадию полиорганной недостаточности.

Наименее изучена доклиническая стадия НГ, захватывающая первые два десятилетия жизни.

Клинические проявления

Внешний вид больных с НГ:

- «серая» бледность лица при общей смуглости или серости кожи;
- периорбитальный цианоз;
- кожа суховатая на ощупь, часто истончена и плотная (пергаментная).

Дети с НГ хорошо и быстро загорают, загар держится в течение всего года.

Общая гиперпигментация лучше определяется на закрытых от солнца участках тела — в области паховых, шейных и подмышечных складок, а внутри пупка выражена особенно ярко.

Локальная гиперпигментация появляется в местах травм, ссадин, царапин, ожогов, укусов насекомых в виде ободка темного пигмента (отложение меланина с гемосидерином). На местах повреждения кожи образуются белые рубчики с гиперпигментацией по периферии, руки и голени часто имеют исцарапанный вид. Ранки заживают быстро. Вероятно, это обусловлено стимуляцией процессов фиброгенеза в коже под действием свободного (несвязанного белками плазмы) железа.

У детей с избытком железа посттравматические синяки, гематомы, представляющие собой депо крови — железа, имеют тенденцию к длительному отцветанию и рассасыванию, что обусловлено низким уровнем трансферрина при его высокой насыщенности.

Диагностика

Исследование обмена железа основано на определении пяти параметров — ферритина, трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖССС), уровня железа сыворотки, степени насыщения трансферрина железом (СНТЖ) — и называется фенотипической диагностикой.



Трансфузионный гемохроматоз. Генерализованная гиперпигментация у пациентки П., 2 мес, с холестатическим гепатитом, железодефицитной анемией, перенесшей два переливания эритроцитарной массы. Меланодермия контрастирует с цветом кожи руки хирурга, демонстрирующей нижний край правой доли печени

Таблица 2. Критерии диагностики нарушенного обмена железа

Показатели	Норма	Дефицит железа	Избыток железа
Железо сыворотки (мкмоль/л)	9–25	<9	> 25
Трансферрин (мг/дл)	200–360	> 360	< 200
ОЖССС (мкмоль/л)	45–81	> 81	< 60
Ферритин (нг/мл)	Ж 20–140 М 20–200	< 20	> 200*
СНТЖ (%)	20–40	< 20	> 42

Примечание. * — критерием клинически сформированного гемохроматоза считается уровень ферритина выше 1000 нг/мл (синдром перегрузки железом тканей), является показанием к систематическим кровопусканиям. ОЖССС — общая железосвязывающая способность сыворотки, СНТЖ — степень насыщения трансферрина железом; Ж — женщины, М — мужчины.

Абсолютным маркером перегрузки железом (собственно синдрома перегрузки железом) считается *количественное определение железа в биоптате печени*. Для диагностики НГ с синдромом перегрузки железом используют печеночный индекс железа (ПИЖ) — показатель содержания железа (мкг)/г сухого биоптата печени/возраст (в годах). Критерием подтверждения НГ является ПИЖ > 1,9. У детей в возрасте до 14 лет ПИЖ неинформативен, и содержание железа в биоптате у детей до 14 лет в норме не превышает 30 мкг/г нативного биоптата печени. По данным НЦЗД РАМН, достоверно о СПЖ ткани печени можно судить при уровне железа более 150 мкг/г нативной печени, что эквивалентно 500 мкг/г сухой печени.

Молекулярно-генетическое исследование частых мутаций НГ подтверждает диагноз. Низкая пенетрантность гена (от 1 до 50%) делает доклинический скрининг НГ бессмысленным, так как не позволяет прогнозировать отдаленную вероятность формирования клинического гемохроматоза. Молекулярно-генетическое исследование на доклинической стадии целесообразно в случаях доказанного синдрома перегрузки железом и отягощенной наследственности по гемохроматозу и болезням, ассоциированным с нарушением обмена железа.

Кроме наследственного (первичного) гемохроматоза, избыточное содержание железа отмечается у больных с диффузными заболеваниями печени, болезнью Вильсона, алкогольным стеатогепатитом, вирусным гепатитом В и С, циррозом печени, при которых нарушается синтез



Ребенок В., 11 лет. Диагноз: «Аутоиммунный гепатит, микронодулярный цирроз. Вторичный гемохроматоз. Аксилярная гиперпигментация». Цирроз печени и интоксикация железом прогрессировали за 2 года (СНТЖ выросла с 8,6 до 57,7%)

белков-регуляторов адсорбции и транспорта железа. Вторичные гемохроматозы связаны с гемолитическими анемиями, врожденными или приобретенными, неоднократными гемотрансфузиями и бесконтрольным применением препаратов железа.

Дифференциальный диагноз

Первичный гемохроматоз

- HFE-ассоциированный I тип: гомозиготы и компаунд-гетерозиготы;
- неассоциированный с HFE:
 - I тип — ювенильный гемохроматоз;
 - III тип — дефект рецепторов трансферрина-2;
 - IV тип — мутации ферропортина;
- синдром гиперферритинемии с катарактой;
- дефицит гемоксигеназы;
- неонатальный гемохроматоз;
- ацерулоплазминемия;
- врожденная атрансферринемия или гипотрансферринемия.

Вторичный гемохроматоз:

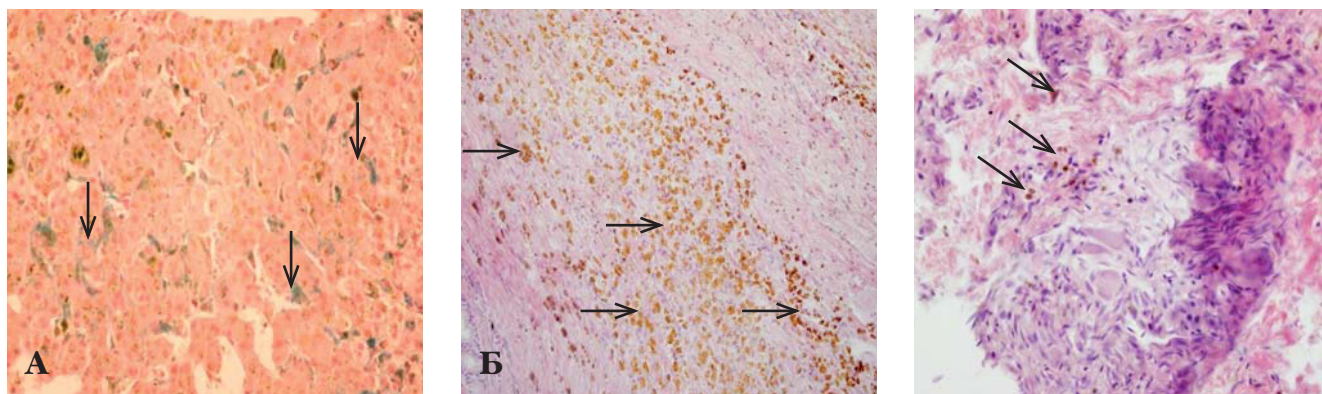
- неэффективный эритропоэз;
- талассемия;
- сидеробластная анемия;
- миелодиспластический синдром;
- врожденные дисэритропоэтические анемии;
- хронические гемолитические анемии (микросфероцитарная, дефицит пируваткиназы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- гемотрансфузионная перегрузка железом.

Другие:

- ожирение и метаболический синдром;
- гипертензия;
- инсулинорезистентность;
- хронические болезни печени: хронические гепатиты, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит;
- поздняя кожная порфирия;
- африканский тип СПЖ.

Лечение. Основным методом лечения больных НГ является выведение избытка железа из организма путем систематических флеботомий. У детей кровопускания проводят меньшими, чем у взрослых, порциями, с адекватным восполнением объема циркулирующей крови 10% раствором альбумина.

Применение парентеральных хелаторов железа ограничено побочными явлениями: коллаптоидное состояние, судороги, тромбоцитопения, печеночная и почечная недостаточность, риск развития катаракты, снижение слуха и цветовосприятия. Единственным абсолютным показанием к терапии Десфералом являются тяжелые анемии, при которых кровопускания противопоказаны.



А, Б. Морфологическое исследование биоптата печени пациентки П., 2 мес, с диагнозом «Вторичный гемохроматоз»
А — окраска по Перлсу: выражен холестаз — желчь определяется в гепатоцитах, синусоидах (стрелки). Холестаз более выражен в 1-й зоне. При окраске на железо — резко положительная реакция в купферовских клетках (стрелки).
Б — широкие поля гемосидерофагов в печени

Скопления гемосидерофагов в области проводящей системы миокарда, деструктивные изменения ганглиозных клеток

В последние годы разработаны хелаторы железа для приема внутрь — деферипрон и деферазирокс, разрешенные к применению с 2-летнего возраста. Показанием для детей являются синдром перегрузки железом (сатурация трансферрина более 55% и гиперферритинемия более 500 нг/мл) и продолжающиеся гемотрансфузии при наследственных и приобретенных анемиях (талассемии, анемии Блекфена–Даймонда, апластической и других). Начальная доза у детей 10–20 мг/кг; терапия длительная и требует ежемесячного контроля уровня ферритина и креатинина, оптимальным считается снижение ферритина до 20–50 нг/мл. Поддерживающая терапия направлена на поддержание уровня ферритина в пределах 50 нг/мл.

Диета — поступление железа должно быть максимально ограничено; потребность в белках пополняется молочными продуктами, бобовыми, морепродуктами и рыбой.

На доклинической стадии заболевания важно привить ребенку или подростку привычку к вегетарианству или хотя бы исключению из рациона красного мяса (баранины, говядины и телятины, свинины, конины, крольчатины), печени, других субпродуктов. Целесообразно сочетать прием мяса с веществами, угнетающими адсорбцию железа — черным или зеленым чаем (танин), фосфатами, карбонатами, оксалатами, антацидами, и, наоборот, не употреблять вместе с мясом продукты, усиливающие адсорбцию железа (соки, фрукты, сладкое, кислое). Предпочтение отдавать птице, рыбе, термически обработанным морепродуктам. Не рекомендуется использовать аскорбиновую кислоту ни в лечебных, ни в профилактических целях, так как она стимулирует адсорбцию железа.

Всем больным показано назначение антиоксидантов (витаминов А и Е) в зависимости от тяжести: постоянно или курсами по 1 месяцу ежеквартально. Симптоматическая терапия проводится в соответствии с проявлениями и осложнениями заболевания.

У детей с неонатальным или ювенильным гемохроматозом дополнительно назначают для экстренного извлечения избытков железа дефероксамин (30 мг/кг

в день) или описанный ранее деферазирокс. При неонатальном гемохроматозе с патогенетической целью — антиоксидантный коктейль: N-ацетилцистеин (140 мг/кг), простагландин E₁ (0,4–0,6 мкг/кг в час), селен (2–3 мкг/кг в день), альфа-токоферол полиэтиленгликоль-сукцинат (20–30 МЕ/кг в день), дающий шанс подготовить ребенка к трансплантации печени.

Прогноз. Основными причинами смерти нелеченых больных гемохроматозом I типа являются сердечная (30%) и печеночная недостаточность (25%), портальная гипертензия (15%) и гепатоцеллюлярная карцинома (30%). Лечение, начатое после формирования полиорганной недостаточности, увеличивает 5-летнюю выживаемость с 33 до 89%. Начатое на ранней стадии лечение НГ позволяет увеличить продолжительность жизни до средней в здоровой популяции. Фиброз печени, сердечная недостаточность, нарушенная толерантность к углеводам частично или полностью обратимы и зависят от стадии заболевания. Атрофия яичек и артропатия обычно не регрессируют. Лечение показано не только больным, но и бессимптомным пациентам с прогрессирующим увеличением ферритина в сыворотке и требует систематического контроля запасов железа в организме.

Прогноз неонатального гемохроматоза неблагоприятный, ювенильного гемохроматоза — серьезный на стадии развернутых клинических проявлений.

Список рекомендованной литературы

1. Литвинова М.М. Генетическая гетерогенность и фенотипическое разнообразие гемохроматоза у лиц молодого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2009. 24 с.
2. Сметанина Н.С. Лечение посттрансфузионной перегрузки железом. *Детская больница*. 2009; 1: 43–46.
3. Михайлова С.В., Онопченко О.В., Суханов А.В., Максимов В.Н., Гаскина Т.К., Ромащенко А.Г., Воевода М.И. Гаплотипический анализ гена HFE в популяции русских и среди пациентов с мультифакториальными заболеваниями. *Вестник ВОГиС*. 2006; 10 (3): 504–512.
4. Полякова С.И., Баканов М.И., Потапов А.С. Ферритин: референсные значения у детей и подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 2: 4–8.
5. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева. М.: ИД «Медпрактика-М». 2004. 328 с.
6. Barton J., Edwards C. Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment. *Cambridge University Press*. 2000. 588 p.
7. Beutler E., Hoffbrand A.V., Cook J. Iron deficiency and overload. *Hematology*. 2003; 1: 40–52.
8. Deugnier Y., Brissot P., Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *Journal of Hepatology*. 2008; 48: 113–123.
9. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W., Tsuchihashi Z., Domingo R.Jr., Ellis M.C., Fullan A., Hinton L.M., Jones N.L., Kimmel B.E., Kronmal G.S., Lauer P., Lee V.K., Loeb D.B., Mapa F.A., McClelland E., Meyer N.C., Mintier G.A., Moeller N., Moore T., Morikang E.,

- Wolff R.K. et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996; 13 (4): 399–408.
10. Harada Y., Iwai M., Kakusui M., Mori T. et al. Activated hepatic stellate cells participate in liver fibrosis in a patient with transfusional iron overload. *J Gastroenterol.* 1998; 33 (5): 751–754.
 11. Herbert V., Jayatilleke E., Shaw S., Rosman A., Giardina P., Grady R.W., Bowman B., Gunter E.W. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. *Stem Cells.* 1997; 15 (4): 291–296.
 12. Lockitch G., Halstead A., Wadsworth L., Quigley G., Reston L., Jacobson B. Age- and Sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem.* 1988; 34 (8): 1625–1628.
 13. Porter J.B. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001; 115: 239–252.
 14. Ramm G.A., Ruddell R. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2005; 25 (4): 433–449.

ГИПОФОСФАТАЗИЯ (HYPOPHOSPHATAZIA)

МКБ-10: E 83.3; **ОМIM** 146300, 241500, 241510

Определение. Гипофосфатазия — редкое наследственное заболевание, обусловленное отсутствием или снижением активности сывороточной, тканеспецифической щелочной фосфатазы, которое ведет к нарушению минерализации костей. Первое описание, опубликованное в 1948 году, принадлежит J. C. Rathbun.

Синонимы: фосфоэтаноламинурия.

Эпидемиология. Частота встречаемости — 1:100 000 новорожденных.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, крайне редко — аутосомно-доминантный (при взрослой форме).

Этиология, патогенез. Болезнь обусловлена мутацией гена *TNSALP* (1p36.1-p34), который отвечает за синтез тканеспецифической щелочной фосфатазы. В настоящее время идентифицировано более 100 различных мутаций.

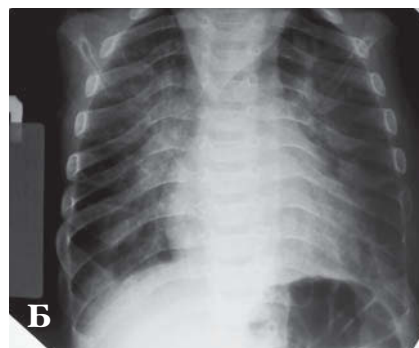
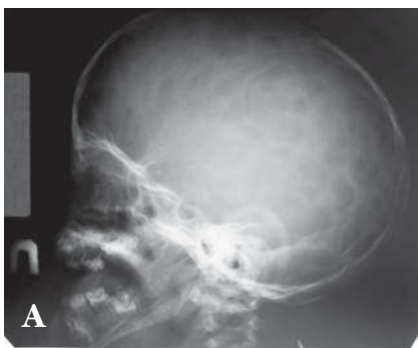
Как известно, в норме ионы кальция совместно с анионами фосфата образуют фосфат кальция, который откладывается в костях в виде смешанных кристаллов карбон-апатита и гидроксил-апатита. Снижение активности щелочной фосфатазы нарушает процесс перехода фосфоэтанолamina, неорганического фосфата, пиридоксаль-5'-фосфата в фосфаты, что задерживает кальцификацию и минерализацию кости (особенно в зонах роста, метафизах), а также способствует накоплению органофосфатов в крови и экскреции их с мочой.



А–В. Внешний вид больной с гипофосфатазией



А, Б. Поражение нижних конечностей у больной с гипофосфатазией



А–В. Рентгенография больной с гипофосфатазией. Скелетные деформации и признаки остеомалации, нарушение минерализации костей черепа, иногда переломы трубчатых костей, изъеденность их концов

Клинические проявления

Гипофосфатазия отличается выраженной клинической вариабельностью и различными сроками манифестации первых клинических симптомов — от мертворожденности с дефектами внутриутробной минерализации скелета до патологических переломов, развивающихся в старшем детском или во взрослом возрасте.

В зависимости от сроков манифестации выделяют 4 клинические формы:

- перинатальную (внутриутробно или при рождении),
- инфантильную (младше 6 мес),
- детскую (6 мес – 18 лет),
- взрослую (старше 18 лет; часто не диагностируется).

Для наиболее тяжелых форм (**перинатальной и младенческой**) характерны:

- остеомалации с тяжелыми деформациями скелета по типу рахитоподобных изменений конечностей, пальцев, ребер, позвоночника, мембранозный череп;
- тяжелое общее состояние, связанное с гиперкальциемией (мышечная гипотония, вялое сосание, рвота, дегидратация, анорексия, повышенная нервная возбудимость, запоры, респираторный дистресс-синдром, нефрокальциноз);
- развитие витамин-В₆-зависимых судорог;
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- сохраннный интеллект.

При **детской форме** с поздней манифестацией отмечается более легкое течение. Рахитоподобные деформации скелета (чаще по типу *genu valgum*) развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности. Характерно:

- преимущественное поражение нижних конечностей, которые деформируются и становятся короткими;
- отставание физического развития, главным образом, за счет дефицита роста;
- нередко обнаруживается краниостеноз;
- непрогрессирующая миопатия;
- скованность суставов, задержка начала ходьбы и утиная походка;
- переломы, боли в костях и мышцах;
- грудная клетка уменьшена в объеме за счет укорочения ребер;
- преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов (считается патогномоничным признаком).

Для **взрослой формы** гипофосфатазии характерны псевдопереломы, а также многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникает укорочение и искривление длинных трубчатых костей, походка больных нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциноз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности.

Диагностика

Клиническая симптоматика:

- рахитоподобные изменения скелета;
- преждевременное выпадение зубов.

Лабораторная диагностика:

- снижение активности щелочной фосфатазы крови;
- высокий уровень пиридоксальфосфата (активной формы витамина В₆) в крови;
- выраженная гиперкальциемия (только при ранних формах болезни);
- уровни кальция и фосфора в сыворотке крови обычно нормальные или незначительно повышены;
- повышенная экскреция фосфоэтаноламина с мочой (у здоровых лиц не определяется).

Инструментальная диагностика

Рентгенография костей позволяет обнаружить скелетные деформации и признаки остеомалации, нарушение минерализации костей черепа, иногда переломы трубчатых костей, изъеденность их концов.

Дифференциальный диагноз:

- гипофосфатемический рахит;
- витаминD-дефицитный рахит;
- почечная остеодистрофия;
- черепно-ключичная дисплазия;
- идиопатический ювенильный остеопороз;
- другие болезни, протекающие с остеомалацией и рахитоподобным симптомокомплексом.

Лечение. Единственной патогенетической терапией гипофосфатазии является ферментозамещение асфотазой альфа — специфичной рекомбинантной щелочной фосфатазой. По данным ряда международных клинических исследований, в результате применения данного препарата происходит нормализация уровней субстратов щелочной фосфатазы, значительное улучшение опорно-двигательной функции с положительной динамикой рентгенологических изменений и минерализации костей. Асфотаза альфа еще не зарегистрирована на территории РФ.

В качестве симптоматической терапии могут быть использованы фосфаты, синтетический кальцитонин лосося (Миакальцик); при нормальном уровне кальция — витамин D в небольших дозах (3000–5000 МЕ), а также поливитамины, содержащие цинк.

Прогноз зависит от клинической формы гипофосфатазии: при перинатальной форме летальность составляет 100%, при инфантильной — около 40%, при детской — около 1%. При взрослой форме прогноз хороший.

Клинический пример

Девочка М., поступила в нефрологическое отделение НЦЗД с направляющим диагнозом «Рахитоподобное заболевание, тубулопатия?» (см. рис. на стр. 92, 93).

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронического тонзиллита, холецистита, пиелонефрита, анемии, носительства ВПГ, хламидиоза. Роды в 37 нед. Вес при рождении 3660 г, рост 51 см. В возрасте 3 нед стала срыгивать после каждого кормления, в весе не прибавляла. Обследована по месту жительства, поставлен диагноз: «Конъюгационная гипербилирубинемия, постнатальная гипотрофия, перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, внутричерепная гипертензия, парез лицевого нерва, ВУИ», по поводу чего получала соответствующее лечение.

С 3-месячного возраста появились и стали быстро прогрессировать рахитоподобные изменения — увеличение размеров головы (большой родничок 4,0×4,0 см), деформация грудной клетки, рахитические четки, «нити жемчуга», «рахитические браслеты», варусная деформация нижних конечностей, вальгусная деформация стоп, мышечная гипотония. Отмечалась плохая прибавка массы тела и роста. Поставлен диагноз: «Рахит II, острое течение, период разгара, средней тяжести». Длительно получала витамин D в дозе 2000–4000 МЕ/сут, препараты кальция. Многократно определялось снижение уровня щелочной фосфатазы крови; уровни кальция и фосфора были в пределах нормы; отмечалась гиперкальциурия. Зубы начали появляться с 6 мес, однако, в дальнейшем к 2 годам жизни выпало 8 зубов. В связи с неэффективностью проводимой терапии с целью исключения отдельных вариантов тубулопатий в сентябре 2008 г. направлена в НЦЗД.

При осмотре: физическое развитие низкое (рост 81 см — ниже 3-го перцентилья, вес 9 кг — 3–25-й перцентиль); выраженные рахитоподобные изменения скелета: долихоцефалическая форма черепа, выраженные лобные бугры; деформация грудной клетки, рахитические «четки», «нити жемчуга», «рахитические браслеты», кифотическая деформация грудо-поясничного отдела позвоночника; варусная деформация бедренных костей, вальгусная деформация стоп. Физикальных отклонений со стороны внутренних органов не отмечалось.

Лабораторные исследования: снижение активности ЩФ крови до 22–34 ЕД/л; наличие фосфоэтаноламина в моче (у здоровых лиц не определяется); уровни кальция (2,17–2,43 ммоль/л) и фосфора (1,76–2,25 ммоль/л) крови в пределах нормы.

Рентгенография нижних конечностей: выраженные деструктивные изменения костной структуры, резкое истончение коркового слоя, неровность контуров, множественные участки просветлений (деструкции) метадиафизов длинных трубчатых костей.

Дифференциальный диагноз. Учитывая отсутствие метаболического ацидоза (рН 7,411–7,473; SB 21–23 ммоль/л), глюкозурии, протеинурии, гиперкальциурии (суточная экскреция кальция 2,5 мг/кг в сут), гиперфосфатурии (суточная экскреция фосфатов 8,4 мг/кг в сут), нефрокальциноза (по данным УЗИ почек), были исключены фосфат-диабет, синдром де Тони–Дебре–Фанкони, ренальный тубулярный ацидоз, идиопатическая гиперкальциурия III типа. Исключен также дефицит витамина С: содержание витамина С в сыворотке крови (1,80 мг/100 мл) и моче (0,4 мг/ч) в пределах нормы.

Таким образом, наличие рахитоподобных изменений скелета, преждевременное выпадение зубов в сочетании с постоянным снижением активности щелочной фосфатазы крови и обнаружением фосфоэтаноламина в моче позволило диагностировать у ребенка инфантильную форму наследственной гипофосфатазии.

В связи с отсутствием на тот момент препарата для патогенетического лечения, была назначена симптоматическая терапия.

В последующем была предложена терапия асфотазой альфа, однако, мама ребенка от терапии отказалась, несмотря на прогрессирование болезни. На катamnестическое обследование более не поступала.

Список рекомендованной литературы

1. Новиков П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. М.: Триада-Х. 1996. С. 286–291.
2. Brun-Heath I., Taillander A., Serre J.L., Mornet E. Characterization of 11 novel mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene responsible for hypophosphatasia and genotype-phenotype correlation. *Mol Genet Metab.* 2005; 84 (3): 273–277.
3. Mumm S., Jones J., Finnegan P., White M.P. Hypophosphatasia: Molecular diagnosis of Rathbun's original case. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1724–1727.
4. Greenberg C.R., Evans J.A., McKendy-Smith S. Infantile Hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.11–34 an prenatal diagnosis using linkage DNA-markers. *Amer J Hum Genet.* 1990; 46: 286–292.
5. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med.* 1957; 22: 738–746.
6. Luong K.V., Nguyen L.T. Adult Hypophosphatasia and a low level of red cell thiamine pyrophosphate. *Ann Nutr Metab.* 2005; 49 (2): 107–109.
7. Отрощенко Е. С., Вашурина Т. В., Цыгин А. Н., Цыгина Е. Н., Таточенко В. К. Случай диагностики наследственной гипофосфатазии. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (1): 88–89.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ (GLYCOGEN STORAGE DISEASE)

МКБ-10: E74.0

Определение. Гликогеновая болезнь (ГБ) — общее название группы наследственных заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена, а именно с метаболизмом гликогена. В зависимости от того или иного энзимного дефекта, а также от типа поражаемой ткани выделяют до 15 типов заболевания. Нарушение расщепления гликогена может поражать в первую очередь печень и/или мышцы, поэтому в настоящее время доминирует патогенетическое деление гликогенозов на печеночные, мышечные и смешанные формы.

Ниже представлены только те формы болезни, которые протекают с преимущественным поражением печени: I, III, IV, VI и IX типы.

Синонимы: гликогеноз.

Прогноз. При несоблюдении врачебных рекомендаций, а также при формировании цирроза — прогноз неблагоприятный. При типах VI–IX — прогноз благоприятный, симптоматика регрессирует с возрастом.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ Ia ТИПА (GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE Ia)

МКБ-10: E74.0; OMIM 232200, 613742

Определение. Гликогеновая болезнь тип Ia — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом глюкозо-6-фосфатазы и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

Синонимы: болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6-фосфатазы.

Эпидемиология. Гликогеноз Ia типа встречается примерно у 80% пациентов среди всех больных гликогенозом I типа. Частота встречаемости гликогеновой болезни Ia типа в общей



А, Б. Внешний вид пациентки в возрасте 4 года с гликогеновой болезнью Ia типа. Пунктирными линиями обозначены реберные дуги и нижняя граница печени. Большой, выступающий живот, выраженная гепатомегалия



Эхограммы печени пациентки 3,5 лет с гликогеновой болезнью Ia типа. Гепатомегалия, диффузная эхонеоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени



Эхограмма почки пациентки 3,5 лет с гликогеновой болезнью Ia типа. Нефромегалия, корковый слой значительно повышенной эхогенности

популяции составляет 1 на 100 000–300 000. Среди евреев-ашкенази частота возрастает до 1:20 000, что в 5 раз выше, чем в общей популяции лиц европеоидной расы.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутации гена *G6PC*, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу, приводят к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках β -клеток поджелудочной железы и желчного пузыря. Ген картирован на 17q21.31.

Клинические проявления

Жалобы: выраженная слабость, повышенная утомляемость, судороги, повышенный аппетит, рвота, диспептические явления, боли в животе.

Внешний вид: большой, выступающий живот; отставание в росте, гипотрофия, «кукольное» лицо.

Кожные покровы: кожные ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, бедрах.

Подкожная жировая клетчатка: локальные отложения подкожной жировой клетчатки преимущественно на щеках, груди, ягодицах, бедрах.

Мышечная система: метаболическая миопатия, протекающая с формированием миопатического синдрома и нарушением функции мышц, выраженная мышечная гипотония с последующим нарастанием слабости и атрофии мышц проксимальных отделов рук и ног.

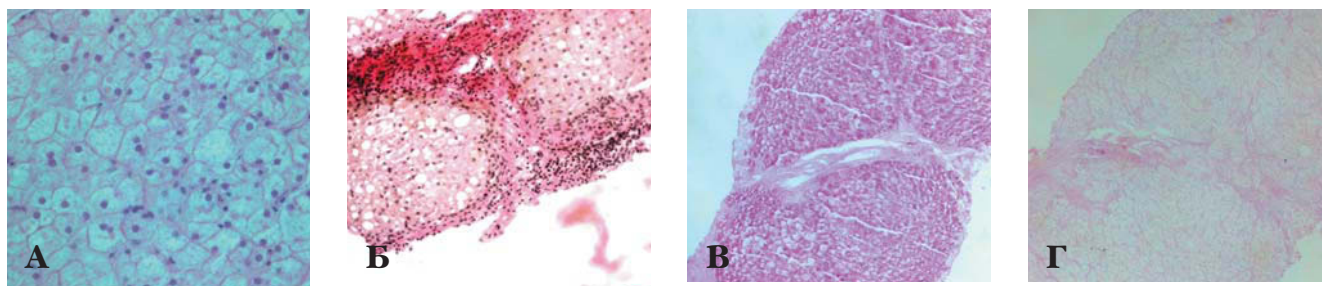
Желудочно-кишечный тракт: интермиттирующая диарея неясного генеза.

Костная система: остеопения, остеопороз, склонность к переломам, искривление позвоночника.

Печень: выраженная гепатомегалия, часто — аденомы печени, имеющие склонность к злокачественному перерождению (гепатома, гепатоцеллюлярная карцинома).

Селезенка: спленомегалия при циррозе печени и на фоне лечения гранулоцитарным колониестимулирующим фактором роста.

Мочевая система: фокально-сегментарный гломерулосклероз, сопровождающийся протеинурией и тубулярными нарушениями проксимального типа.



А–Г. Гистопатологические изменения печени у пациентов с гликогеновой болезнью Ia типа:

А — Гепатоциты вида «растительных клеток». Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

Б — цирроз печени («ложная» печеночная долька). Окраска по методу Ван-Гизона, ув. 200.

В — ШИК-позитивный материал в цитоплазме гепатоцитов. ШИК-реакция, ув. 100.

Г — вымывание ШИК-позитивного материала при контроле с амилазой, ув. 100

Органы чувств: дегенерация сетчатки в виде множественных дискретных парамакулярных вкраплений желтого цвета.

Центральная нервная система: тремор, судороги.

Диагностика

Клиническая симптоматика

- «Кукольное» лицо;
- большой выступающий живот;
- выраженная гепатомегалия;
- повышенная потливость;
- задержка роста.

Лабораторная диагностика

- *Кровь натощак:* отмечается снижение рН (до 7,34 и ниже), гипогликемия (0,6–3,0 ммоль/л), повышение уровня лактата (3,0–10,0 ммоль/л), повышение содержания триглицеридов (хилезная сыворотка), общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, аполипопротеинов В, С и Е; гиперурикемия, повышение сывороточных концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы.
- *Нагрузочные пробы с сахарами и гормонами:* после приема глюкозы происходит снижение концентрации лактата в крови, гликемическая кривая имеет диабетоподобную форму — высокий пик подъема и снижение до исходного уровня в течение 2 часов.

При проведении пробы с глюкагоном уровень глюкозы не меняется либо повышается незначительно, тогда как исходно повышенный уровень лактата в крови продолжает нарастать. Проба с адреналином также не вызывает гипергликемического эффекта, но приводит к повышению концентрации лактата.

Инструментальная диагностика

- *УЗИ органов брюшной полости:* значительное увеличение обеих долей печени, особенно левой; паренхима печени гиперэхогенна, структура диффузно неоднородна, ослабление прохождения ультразвука в виде снижения четкости изображения дистальных участков паренхимы от 1/4 до 1/2 по глубине органа, обеднение сосудистого рисунка печени; в редких случаях

визуализируются аденомы печени (единичные или множественные), иногда небольшое увеличение размеров селезенки без изменений ее паренхимы и сосудистого рисунка; увеличение размеров почек, утолщение паренхимы и повышение эхогенности ее коркового слоя.

Морфологическая диагностика

- *Гистологические изменения:* гепатоциты имеют вид «растительных» клеток: границы их четкие, имеют штампованный вид, оптически пустую цитоплазму, часто вакуолизированное и смещенное к периферии ядро; выраженная белковая (вплоть до вакуольной), а также мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов с их некробиозом и некрозом; капилляризация синусоидов с последующей облитерацией их просвета; воспалительные изменения либо отсутствуют, либо отмечается незначительная, преимущественно моноклеарная инфильтрация портальных трактов, их фиброзирование с разрастанием соединительной ткани и внедрением септ в паренхиму органа, что ведет к перестройке его архитектоники; возможно развитие цирроза с формированием «ложных» печеночных долек. При проведении ШИК-реакции в цитоплазме гепатоцитов выявляется гликоген, окрашивающийся в фиолетовый цвет, содержание его в печени увеличено в 3–6 раз. При контроле с амилазой происходит полное его вымывание.
- *Гистохимическое исследование ткани печени:* снижается активность глюкозо-6-фосфатазы как в разрушенных, так и в интактных микросомах при использовании глюкозо-6-фосфата или пиррофосфата в качестве субстратов.

Молекулярно-генетический анализ

Разработана молекулярно-генетическая диагностика заболевания. Выявлено 5 частых мутаций гена G6PC: Q374X, R83C, D83V, G188R и 158Cdel. Возможно проведение полного секвенирования гена.

Лечение. Диетотерапия. Специфическое лечение ГБ до настоящего времени не разработано. Основным видом патогенетической терапии является режим питания и диета с организацией дробного питания и равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток: количество приемов пищи увеличивается до 6–8 раз в день (включая ранний завтрак в 6.00–7.00 и поздний ужин в 22.00), что позволяет поддерживать нормогликемию. При концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л дополнительно вводят 1–2 ночных кормления; назначается сырой кукурузный крахмал, имеющий свойство медленно и непрерывно расщепляться под действием панкреатической амилазы до глюкозы, что позволяет обойтись без частого круглосуточного кормления. Для младенцев и детей раннего возраста целевая доза кукурузного крахмала составляет порядка 1,6 г/кг (каждые 3–4 часа, включая ночной прием), а для пациентов, достигших школьного возраста, она возрастает до 1,7–2,5 г/кг (каждые 4–6 часов). Содержание легкоусвояемых углеводов составляет 5–20% общего суточного количества углеводов пищи, преимущественно за счет глюкозы — в среднем 40–80 г глюкозы в сутки. В связи с выраженными нарушениями функции печени и желчеотделения больным с гликогенозами назначают диету № 5, лишенную экстрактивных веществ, продуктов, богатых эфирными маслами и органическими кислотами, жирных, острых и пряных блюд, приправ. Исключают жировые продукты (сливочное и топленое масло, сметану,

сливки), богатый холестерином яичный желток, кондитерские изделия с кремом, мягкую сдобную выпечку. Ограничивают или исключают продукты, содержащие фруктозу и галактозу: пищевой сахар, цельное молоко и его производные, содержащие молочный сахар (лактозу), фрукты (свежие и сушеные), корнеплоды, шпинат, щавель, все сладкие кондитерские изделия, плодоовощные концентрированные соки, фруктовые воды, мед, варенье, сиропы, конфеты, а также некоторые медикаменты, содержащие сахар. Для предупреждения развития кетоацидоза исключают продукты, богатые среднецепочечными триглицеридами (кокосовое масло, некоторые специализированные смеси для энтерального питания).

Медикаментозное лечение. В комплексном лечении обменных нарушений при ГБ целесообразно введение кокарбоксилазы, способствующей образованию ацил-КоА. При дефиците карнитина показана заместительная терапия левокарнитинном. При вторичных осложнениях ГБ (вторичные тубулопатии, печеночные и билиарные дисфункции и др.) проводится коррекция тубулярных расстройств, остеопороза, устранение застойных явлений в желчном пузыре (применение желчегонных препаратов, повышение эвакуаторной функции желчного пузыря), назначение гепатопротекторов, липотропных веществ). Основным лечебным мероприятием при возникновении метаболического ацидоза является внутривенное введение щелочных растворов натрия гидрокарбоната.

В случае развития ацидоза необходимо введение раствора соды (1–2 ммоль/кг в сутки в 4 приема) или цитрата калия (5–10 МЕд каждые 8–12 часов). С антипротеинурической целью и для предотвращения ухудшения функции почек возможно использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, рамиприл).

Список рекомендованной литературы

1. Биохимия: Учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 779 с.
2. Дворяковская Г.М., Уварова Е.В., Дворяковский И.В. с соавт. Роль ультразвуковой диагностики при обследовании детей с печеночной формой гликогенозов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2002; 4: 53–59.
3. Цыгин А.Н. Сочетанные заболевания печени и почек у детей. *Клиническая нефрология*. 2009; 3: 47–51.
4. Akanuma J., Nishigaki T., Fujii K., Matsubara Y., Inui K., Takahashi K., Kure S., Suzuki Y., Ohura T., Miyabayashi S., Ogawa E., Iinuma K., Okada S., Narisawa K. Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. *Am. J. Med. Genet.* 2000. 91: 107–112.
5. Kishnani P. S., Chuang T.-P., Bali D., Koeberl D., Austin S., Weinstein D. A., Murphy E., Chen Y.-T., Boyette K., Liu C.-H., Chen Y.-T., Li L.-H. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Hum. Molec. Genet.* 2009. 18: 4781–4790.
6. Lam T. K. T., Gutierrez-Juarez R., Poci A., Rossetti L. Regulation of blood glucose by hypothalamic pyruvate metabolism. *Science*. 2005. 309: 943–947.
7. Minarich L. A., Kirpich A., Fiske L. M., Weinstein D. A. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet. Med.* 2012. 14: 737–741.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ Ib ТИПА (GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE Ib)

МКБ-10: E74.0; **OMIM** 232200, 602671

Определение. Гликогеновая болезнь Ib типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом микросомального транспортного белка T1 (транслоказы глюкозо-6-фосфатазы) и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Гликогеновая болезнь Ib типа встречается примерно у 20% пациентов среди всех больных гликогенозом типа I.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутации гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к его недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника.

Ген картирован на 11q23.3.

Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете эндоплазматического ретикулума (ЭПР) обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом через мембрану ЭПР. Недостаточность белка T1 сопровождается и недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы. В остальном патогенез гликогеновой болезни Ib типа сходен с таковым при Ia типе.



А, Б. Внешний вид пациента 10 лет с гликогеновой болезнью Ib типа. Пунктирными линиями обозначены реберные дуги и нижняя граница печени. Большой, выступающий живот, выраженная гепатомегалия

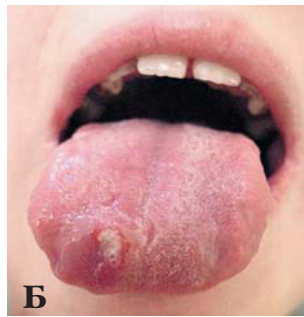
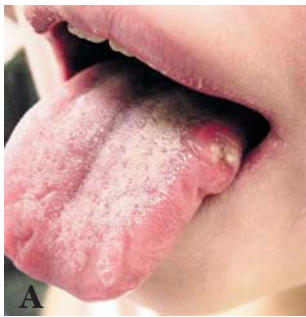
Клинические проявления

Клинический фенотип практически не отличим от такового при гликогеновой болезни Ia типа. Дополнительными характерными признаками гликогеноза Ib являются тяжелые рецидивирующие инфекции (отиты, гингивиты, фурункулез) и воспалительные заболевания кишечника (крупноподобного синдрома).

Диагностика

Клиническая симптоматика

- «Кукольное» лицо;
- большой выступающий живот;
- выраженная гепатомегалия;
- диарея;



А, Б. Афты на языке у пациентки с гликогеновой болезнью Ib типа как проявления стоматита

Ксантелазмы век у пациента с гликогеновой болезнью Ib типа

- афтозный стоматит;
- повышенная потливость;
- задержка роста;
- мышечная гипотония.

Лабораторная диагностика

- Лабораторные изменения соответствуют таковым при гликогеновой болезни Ia типа. Дополнительно отмечается абсолютная нейтропения — менее 1000 клеток/мл.

Инструментальные и гистопатологические изменения

- Соответствуют таковым при гликогеновой болезни Ia типа.

Гистохимическое исследование ткани печени: активность глюкозо-6-фосфатазы снижена в интактных микросомах, но в норме в разрушенных микросомах при использовании глюкозо-6-фосфата в качестве субстрата; активность глюкозо-6-фосфатазы нормальная как в разрушенных, так и в интактных микросомах при использовании пиррофосфата в качестве субстрата; гликоген повышен в 3 и более раз.

Молекулярно-генетический анализ

- При молекулярно-генетической диагностике определяются частые мутации в гене *G6PT (IVS7 + 1G → T, W118R)*. Возможно полное секвенирование гена.

Лечение. Принципы диетотерапии и медикаментозного лечения аналогичны таковым при Ia типе гликогеновой болезни.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (ГКСФ) при гликогенозах типа Ib позволяет восстановить функции красного костного мозга, скорректировать нейтропению, снизить тяжесть бактериальных инфекций, степень воспалительных изменений кишечника и метаболических нарушений, улучшив тем самым прогноз заболевания. Длительная терапия ГКСФ проводится в дозе 5 мкг/кг массы тела на инъекцию по 2–3 введения в неделю.

При лечении воспалительных заболеваний кишечника часто эффективна комбинация ГКСФ и производных 5-аминосалициловой кислоты.

Список рекомендованной литературы

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005. 364 с.
2. Kuijpers T.W., Maianski N.A., Tool A.T.J., Smit P.A., Rake J.P., Roos D., Visser G. Apoptotic neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type 1b (GSD1b). *Blood*. 101: 5021–5024, 2003.
3. Kure S., Hou D.-C., Suzuki Y., Yamagishi A., Hiratsuka M., Fukuda T., Sugie H., Kondo N., Matsubara Y., Narisawa K. Glycogen storage disease type 1b without neutropenia. *J. Pediat.* 137: 253–256, 2000.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ II ТИПА (БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ) (GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE II) (POMPE DISEASE)

МКБ-10: E74.0; **ОМIM** 23230

Определение. Гликогеновая болезнь II типа — тяжелое, прогрессирующее, часто фатальное аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом кислой α -глюкозидазы, поражающее преимущественно мышечную ткань. Относится к лизосомным болезням, или болезням накопления.

Впервые описана в 1932 году голландским патологоанатомом J. C. Pompe.

Синонимы: болезнь Помпе, недостаточность кислой мальтазы (AMD), недостаточность кислой α -глюкозидазы (GAA), альфа 1,4-глюкозидазная недостаточность.

Эпидемиология. В зависимости от страны и этнической принадлежности распространенность этого заболевания варьирует от 1:14 000 до 1:300 000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Ген, кодирующий кислую α -глюкозидазу, картирован на хромосоме 17q25.

Этиология, патогенез. Мутации гена лизосомной GAA приводят к недостаточности этого фермента. Дефицит фермента GAA, функцией которого является деградация гликогена, сопровождается накоплением гликогена в лизосомах клеток различных органов больного и приводит к их необратимым повреждениям. Наиболее уязвимы мышцы (скелетные, сердечная) и печень.

Клинические проявления

Симптомы могут появиться в любом возрасте — от младенческого (инфантильная, или младенческая, форма) до зрелого (форма болезни с поздним началом). Выделяют по течению стремительно прогрессирующее (со смертельным исходом на первом году жизни) и медленно, но неуклонно прогрессирующее (со значительным ухудшением состояния больного и/или преждевременной смертью).

Инфантильная форма (или форма болезни с ранним началом) манифестирует в первые месяцы жизни.

Сердечно-сосудистая система: выраженная кардиомегалия (гипертрофическая кардиомиопатия, ГКМП), быстро прогрессирующая сердечная недостаточность.

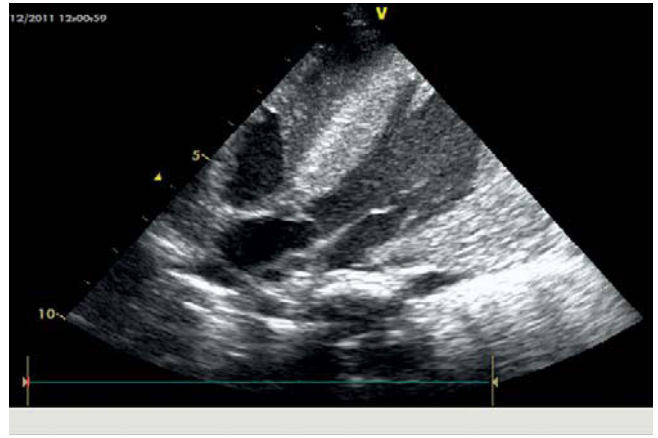
Центральная нервная система: выраженная и быстро прогрессирующая



Внешний вид больного с болезнью Помпе



Гипертрофия миокарда у больного с болезнью Помпе



ЭХО-КГ: выраженная симметричная гипертрофия стенок левого желудочка

щая мышечная слабость (гипотония, синдром вялого ребенка, запрокидывание головы). Задержка двигательного развития. Утрата приобретенных навыков. Несмотря на мышечную слабость, икроножные мышцы выглядят гипертрофированными, на ощупь плотные.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания, нарушение дыхания во сне. Развитие дыхательной недостаточности.

Пищеварительная система: трудности при глотании, недостаточная прибавка в весе. Гепатомегалия, макроглоссия.

Смерть больных наступает в возрасте до 1 года от сердечной или сердечно-легочной недостаточности.

Форма болезни с поздним началом манифестируют в более старшем возрасте.

Центральная нервная система и поражение мышц: проксимальная мышечная слабость, нарушение походки, мышечная боль, трудности при подъеме по лестнице, частые падения.

Пищеварительная система: трудности при глотании, недостаточная прибавка в весе, затрудненное жевание или слабость челюстной мускулатуры. Гепатомегалия встречается гораздо реже, в единичных случаях — макроглоссия и сердечная недостаточность.

Органы дыхания: ортопноэ, одышка при физической нагрузке, респираторные инфекции, дневная сонливость, утренняя головная боль, ночная гиповентиляция, дыхательная недостаточность при отсутствии кардиомегалии.

Преждевременная смерть больных от сердечно-легочной недостаточности.

Диагностика

Клиническая симптоматика: мышечная слабость, сердечно-легочная недостаточность.

Лабораторная диагностика: высокий уровень креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы (при инфантильной форме до 2000 МЕ/л).

Электрокардиография: высокий вольтаж комплексов QRS и зубцов T, укороченный интервал P-R.

Рентгенография органов грудной клетки: кардиомегалия (тень сердца шаровидной формы), усиление сосудистого рисунка легких.

Эхокардиография: гипертрофия миокарда, полость левого желудочка уменьшена (картина ГКМП).

Подтверждение диагноза. Определение активности кислой α -глюкозидазы в крови (в том числе методом сухих пятен крови) с последующим молекулярно-генетическим исследованием для выявления мутации в гене кислой мальтазы.

Дифференциальный диагноз:

- болезнь Данона (гликогеноз IIb тип);
- тазово-плечевая миопатия;
- миодистрофии Дюшена–Беккера;
- спинальная амиотрофия;
- полимиозит;
- кардиомиопатии другой этиологии.

Лечение. В связи с полисистемным характером болезни Помпе пациенты нуждаются в мультидисциплинарном подходе к наблюдению и лечению с участием команды специалистов.

Симптоматическая терапия может временно улучшать качество жизни, но не способна замедлить прогрессирование болезни; направлена на купирование проявлений сердечно-легочной недостаточности (диуретики, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, искусственная вентиляция легких, трахеостомия) и миопатического синдрома (лечебная физическая культура, массаж, гимнастика).

Заместительная ферментная терапия — единственный специфический способ лечения болезни Помпе, направлен непосредственно на первичный дефект метаболизма путем внутривенного введения рекомбинантной кислой α -глюкозидазы человека для восполнения недостаточности фермента. Эффективность лечения зависит от стадии заболевания. У некоторых больных наблюдаются заметные клинические улучшения.

Препарат для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) алглюкозидаза альфа (Майозайм, Джензайм, компания группы Санофи) в настоящее время зарегистрирован в Российской Федерации (РФ). ФЗТ является единственным патогенетическим способом лечения болезни Помпе, поэтому Майозайм применяется у детей по витальным показаниям.

Результаты применения заместительной терапии у грудных детей с младенческой формой болезни Помпе: увеличение продолжительности жизни и уменьшение потребности в искусственной вентиляции легких, лечение или профилактика угрожающих жизни проявлений болезни, приобретение новых двигательных навыков, увеличение или поддержание параметров роста в пределах возрастных норм.

ФЗТ у детей старшего возраста и взрослых: уменьшение потребности в искусственной вентиляции легких, увеличение форсированной емкости легких, возрастание мобильности и способности передвигаться, обретение утраченных двигательных навыков, увеличение массы тела в соответствии с возрастной нормой, улучшение качества жизни.

Пересадка костного мозга оказалась неэффективной из-за слабого проникновения фермента в мышечную ткань

Прогноз зависит от возраста ребенка на момент манифестации болезни, а также стадии болезни, на которой начата ферментозаместительная терапия.

Список рекомендованной литературы

1. Hirschhorn R., Reusser A.J. Glycogen storage disease type II: acid-alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly. *Trie metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: Me Graw Hill.* 2001. P. 3389–3420.
2. Van den Hout H.M., Hop W., van Diggelen O.P., Smeitink J.A., Smit G.P., Poll-The B.T., Bakker H.D., Loonen M.C., de Klerk J.B., Reuser A.J., van der Ploeg A.T. The natural course of infantile Pompe disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003; 112: 332–340.
3. Kishnani P.S., Hwu W.L., Mandel H., Nicolino M., Yong F., Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006; 148: 671–676.
4. Winkel L.P., Hagenmans M.L. et al. *Trie natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases.* *J Neural.* 2005; 252: 875–884.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ III ТИПА (GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE III)

МКБ-10: E74.0; **OMIM** 232400, 610860

Определение. Гликогеновая болезнь III типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом гликоген-деветвящего фермента и ассоциированное с накоплением гликогена аномальной структуры с короткими боковыми ветвями в печени и/или мышцах.

Синонимы: болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило-1,6-глюкозидазы, дефицит гликоген-деветвящего фермента («дебранчера»).

Эпидемиология. Пациенты с гликогеновой болезнью III типа составляют приблизительно 24% всех больных гликогенозами. Самая высокая частота встречаемости (1:3600) гликогеновой болезни III типа (подтип IIIa) зафиксирована среди населения Фарерских островов (Северная Атлантика), что связано с эффектом основателя. Довольно часто III тип гликогеновой болезни встречается в популяции североафриканских евреев в Израиле — 1:5400. Частота этой патологии в Европе составляет примерно 1 на 83000 живых новорожденных, в странах Северной Америки — 1 на 100000 живых новорожденных. В США гликогеновая болезнь III типа встречается с частотой 1: 100000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Причиной возникновения гликогеновой болезни III типа являются мутации гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который представлен двумя каталитическими единицами: амило-1,6-глюкозидазой и 4-альфа-глюканотрансферазой. Подавляющее большинство больных имеют дефицит энзима как в печени, так и в мышцах (подтип IIIa), но, примерно у 15% пациентов он отмечается только в печени (подтип IIIb). Наличие указанных подтипов объясняется различной экспрессией фермента в тканях. В редких случаях селективное снижение активности либо амило-1,6-глюкозидазы, либо 4-альфа-глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId, соответственно.

Ген картирован на 1p21.2.

Амило-1,6-глюкозидаза участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового



А, Б. Внешний вид пациента в возрасте 9 лет с циррозом печени в исходе гликогеновой болезни III типа. Гепатоспленомегалия

«дерева». Фермент является бифункциональным, с одной стороны, превращая лимит-декстрин в гликоген с наружными цепями нормальной длины и, с другой, освобождая глюкозу путем гидролиза альфа-1,6-гликозидной связи. Мутация фермента сопровождается нарушением высокоспецифического процесса гликогенолиза, приводя к накоплению в тканях (печени, мышцах) молекул гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями, которые оказывает цитотоксическое действие, приводя к дисфункции соответствующих органов. Механизмы формирования гипогликемии и лактат-ацидоза сходны с таковыми при гликогеновой болезни I типа.

Клинические проявления

Клиническая картина в основном соответствует таковой при гликогеновой болезни I типа, однако, обычно симптоматика поражения печени уменьшается с возрастом и полностью отсутствует в постпубертате; крайне редко имеет место прогрессирующее поражение печени вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Дополнительные признаки ГБ III типа:

Сердечно-сосудистая система: желудочковая гипертрофия прогрессирует до выраженной кардиомегалии.

Мышечная система: метаболическая миопатия проявляется генерализованной гипотонией мышц с последующим формированием амиотрофического симптомокомплекса в скелетной мускулатуре, сопровождающегося быстрым угасанием сухожильных и периостальных рефлексов.

Мочевая система: поражение почек при ГБ III типа проявляется ренальным тубулярным ацидозом.

Диагностика

Клиническая симптоматика

Лабораторная диагностика

Лабораторные изменения в целом соответствуют таковым при ГБ Ia типа и нередко купируются к пубертатному периоду.

Дополнительные лабораторные признаки ГБ III типа:

- *Кровь:* при вовлечении в патологический процесс мышц часто выявляют повышение сывороточной концентрации креатинфосфокиназы в покое.
- *Нагрузочные пробы с глюкозой и гормонами:* после нагрузки глюкозой отмечается гипергликемия, сахарная кривая двугорбая или многогорбая, исходный уровень лактата в крови нарастает. Проба с глюкагоном и адреналином после ночного голодания не нормализует уровень глюкозы и не повышает уровень лактата. В случае проведения пробы через 2–4 часа после приема богатой углеводами пищи уровень глюкозы возрастает.

Инструментальная диагностика

- При ультразвуковом исследовании изменения сходны с таковыми при гликогеновой болезни I типа, но имеются данные о меньшей выраженности гепатомегалии и поглощения ультразвука. По данным УЗИ, почки не увеличены.

Морфологическая диагностика

Морфологические изменения печени в целом сходны с таковыми при гликогеновой болезни I типа, однако, выраженная белковая дистрофия клеток преобладает над жировой. Обычно выявляется перипортальный и/или септальный фиброз, а иногда и микронодулярный цирроз печени, что, возможно, связано с накоплением аномального короткоцепочечного гликогена.

- *Гистохимическое исследование биоптатов мышц*: выявляются отсутствие амило-1,6-гликозидазы и накопление гликогена. При гистологическом исследовании отмечаются явления дистрофии мышц.

Молекулярно-генетический анализ

- Разработана молекулярно-генетическая диагностика определения частых мутаций в гене *AGL*, при необходимости проводят полное секвенирование гена.

Лечение. Принципы лечебного питания при гликогеновой болезни III типа сходны с таковыми при болезни типа I, но так как тенденция к гипогликемии менее выражена, то для поддержания нормального содержания глюкозы в крови в ночное время достаточно использования сырого кукурузного крахмала. Таким образом, диета при гликогенозе типа III менее рестриктивна, и ограничения сахара при ней зачастую не требуется. Разрешается также применение в рационе питания грудного молока, стандартных его заменителей или смесей с повышенным содержанием белка. Поскольку пищевые белки служат источником аминокислот, являющихся субстратом глюконеогенеза, их потребление способствует уменьшению углеводной нагрузки (потенциально приводящей к развитию гипогликемии и лактат-ацидозу), а при III типе — и улучшению мышечного обмена белка.

Список рекомендованной литературы

1. Aoyama Y., Ozer I., Demirkol M., Ebara T., Murase T., Podskarbi T., Shin Y. S., Gokcay G., Okubo M. Molecular features of 23 patients with glycogen storage disease type III in Turkey: a novel mutation p.R1147G associated with isolated glucosidase deficiency, along with 9 *AGL* mutations. *J. Hum. Genet.* 2009. 54: 681–686.
2. Cleary M.A., Walter J.H., Kerr B.A., Wraith J.E. Facial appearance in glycogen storage disease type III. *Clin. Dysmorph.* 2002. 11: 117–120.
3. Endo Y., Horinishi A., Vorgerd M., Aoyama Y., Ebara T., Murase T., Odawara M., Podskarbi T., Shin Y. S., Okubo M. Molecular analysis of the *AGL* gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J. Hum. Genet.* 2006. 51: 958–963.
4. Lucchiari S., Santoro D., Pagliarani S., Comi G. P. Clinical, biochemical and genetic features of glycogen debranching enzyme deficiency. *Acta Myol.* 2007. 26: 72–74.
5. Schoser B., Glaser D., Muller-Hocker J. Clinicopathological analysis of the homozygous p.W1327X *AGL* mutation in glycogen storage disease type 3. *Am. J. Med. Genet.* 2008. 146A: 2911–2915.
6. Shaiu W.-L., Kishnani P.S., Shen J., Liu H.-M., Chen Y.-T. Genotype-phenotype correlation in two frequent mutations and mutation update in type III glycogen storage disease. *Molec. Genet. Metab.* 2000. 69: 16–23.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ IV ТИПА (GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IV)

МКБ-10: E74.0; **OMIM** 232500, 607839

Определение. Гликогеновая болезнь IV типа – аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся дефицитом амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы (гликоген-ветвящего фермента) и сопровождающееся накоплением гликогена аномальной структуры в различных органах и тканях, включая печень и мышцы.

Синонимы: болезнь Андерсен, дефицит амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз.

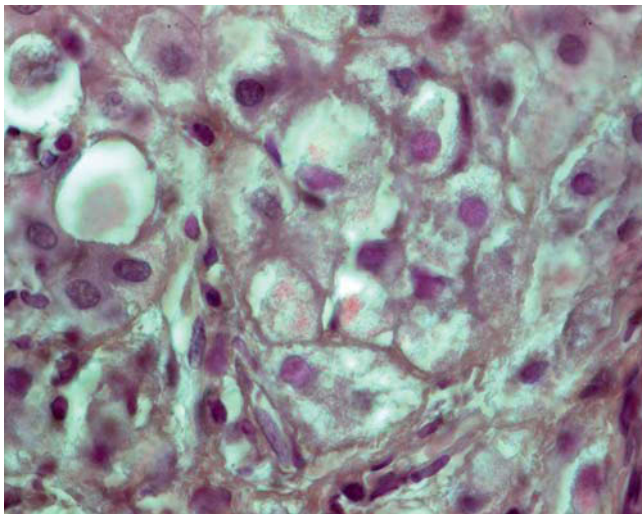
Эпидемиология. Больные гликогенозом IV типа составляют всего 0,3% всех пациентов с болезнями накопления гликогена. Частота встречаемости патологии неизвестна.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Причиной возникновения гликогеновой болезни IV типа являются мутации гена *GBE1*, кодирующего амило-1,4:1,6-глюкантрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Мутации в этом же гене вызывают полигликозановую болезнь у взрослых.

Ген картирован на 3p12.2.

Амило-1,4:1,6-глюкантрансфераза участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления гликогенового «дерева».



Гистологические изменения печени пациента в возрасте 4 лет с гликогеновой болезнью IV типа по данным пункционной биопсии. В цитоплазме гепатоцитов определяются светлые серо-фиолетовые гранулы овальной или бобовидной формы с «оптически пустым» ободком по периферии; окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000

Он соединяет сегмент, по крайней мере, из шести альфа-1,4-сцепленных глюкозидных остатков наружных цепей гликогена с гликогеновым «деревом» альфа-1,6-глюкозидной связью. Мутация фермента нарушает нормальный синтез гликогена, что приводит к образованию аномального полисахарида с амилопектиноподобной структурой (полигликозгликан). Накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, он повреждает их клетки.

Клинические проявления

Выделяют следующие формы заболевания: классическая печеночная, непрогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная нервно-

мышечная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией.

Гепатобилиарная система: гепатомегалия; обычно быстрое развитие цирроза печени (в первые 18 месяцев жизни) с печеночной недостаточностью, которая приводит к смерти в возрасте 3–5 лет.

Селезенка: спленомегалия.

Мышечная система: непереносимость физических нагрузок, гипотония, гипорефлексия, кардиомиопатия, угнетение дыхания и поражение нервной системы на уровне нейронов.

Диагностика

Клиническая симптоматика

- Гепато- и спленомегалия.

Лабораторная диагностика

- *Кровь:* повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, при этом уровень глюкозы обычно нормальный; в лейкоцитах, культуре кожных фибробластов и эритроцитах снижена активность амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы.

Инструментальная диагностика

- *УЗИ органов брюшной полости:* неспецифические признаки диффузного паренхиматозного процесса в печени и ее цирроза.
- *MPT головного мозга:* аномальное строение белого вещества головного мозга.

Морфологическая диагностика

- В цитоплазме гепатоцитов визуализируются светло-эозинофильные включения округлой, овальной и бобовидной формы с «оптически пустым» ободком по периферии, ШИК-позитивные, устойчивые к амилазе (что отличает IV тип от других типов гликогеновой болезни). При этом наиболее часто отмечается цирротическая трансформация печени. При электронной микроскопии выявляется накопление амилопектиноподобного вещества как в нейронах, так и в мышечных волокнах.

Молекулярно-генетический анализ

- Подтверждение диагноза возможно с помощью молекулярно-генетической диагностики (полный анализ гена *GBE1*). Частых мутаций не обнаружено.

Лечение. Единственным методом лечения является трансплантация печени.

Список рекомендованной литературы

1. Сурков А.Н., Полякова С.И., Потапов А.С. и соавт. Гликогеновая болезнь IV типа у ребенка 4-х лет. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1(5): 36–40.
2. Andersen D.H. Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. *Lab. Invest.* 1956. 5: 11–20.

3. Assereto S., van Diggelen O. P., Diogo L., Morava E., Cassandrini D., Carreira I., de Boode W.-P., Dilling J., Garcia P., Henriques M., Rebelo O., ter Laak H., Minetti C., Bruno C. Null mutations and lethal congenital forms of glycogen storage disease type IV. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. 361: 445–450.
4. Bruno C., van Diggelen O.P., Cassandrini D., Gimpelev M., Giuffre B., Donati M.A., Introvini P., Alegria A., Assereto S., Morandi L., Mora M., Tonoli E., Mascelli S., Traverso M., Pasquini E., Bado M., Vilarinho L., van Noort G., Mosca F., DiMauro S., Zara F., Minetti C. Clinical and genetic heterogeneity of branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV). *Neurology*. 63: 1053–1058, 2004.
5. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives . *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (18): 2541–2553.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ VI ТИПА (GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE VI)

МКБ-10: E74.0; **OMIM** 232700, 613741

Определение. Гликогеновая болезнь VI типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом печеночной фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена нормальной структуры в печени.

Синонимы: болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени.

Эпидемиология. Официальных данных по распространенности нет.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутации гена *PYGL*, кодирующего фосфорилазу печени. Ген картирован на 14q21.1.

Дефицит печеночной фосфорилазы, катализирующей первую реакцию распада гликогена, ведет к его избыточному накоплению в гепатоцитах.

Клинические проявления

Клинические проявления сходны с таковыми при ГБ Ia типа, но симптомы менее выражены, а заболевание протекает доброкачественно, с достижением стойкой ремиссии по мере роста ребенка.

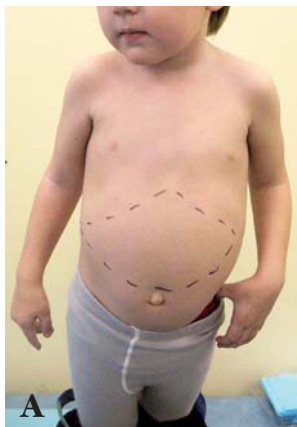
Диагностика

Клиническая симптоматика

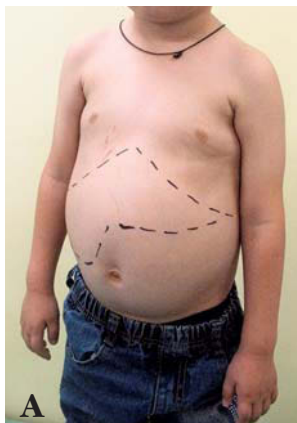
Лабораторная диагностика

Лабораторные изменения практически такие же, как при ГБ Ia типа, но менее выражены.

- *Нагрузочные пробы с глюкозой и гормонами.* Нагрузочные тесты с глюкозой напоминают таковые при I и III типах. При нагрузке адреналином уровень концентрации не повышается, но приводит к подъему уровня лактата в крови.



А, Б. Внешний вид пациента в возрасте 3 лет с гликогеновой болезнью VI типа. Увеличение живота, выраженная гепатомегалия



А, Б. Внешний вид пациента в возрасте 6 лет с гликогеновой болезнью VI типа. Выраженное увеличение живота, гепатомегалия

Инструментальная диагностика

- *УЗИ органов брюшной полости:* изменения печени в целом схожи с таковыми при I и III типах гликогеновой болезни, однако, выраженность гепатомегалии меньше; данных за наличие аденом печени не имеется; почки не увеличены.

Морфологическая диагностика

- Гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при I и III типах гликогеновой болезни, но белковая дистрофия гепатоцитов преобладает над жировой, а степень их выраженности невысокая; фиброз обычно умеренный, но описаны случаи цирроза печени.

Лечение. Аналогично терапии гликогеновой болезни типа 1a и 1b.

Список рекомендованной литературы

1. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врача. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 608 с.
2. Сурков А.Н., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. и соавт. Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей у ребенка с фосфорилазной недостаточностью на фоне патогенетической терапии. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2(5): 32–36.
3. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (18): 2541–2553.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ IX α ТИПА

(GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IX α)

МКБ-10: E74.0; **OMIM** 306000, 300798

Определение. Гликогеновая болезнь IX α типа — X-сцепленное с полом заболевание, вызываемое дефицитом α 2-субъединицы киназы фосфорилазы (фосфокиназы) печени и ассоциированное с избыточным накоплением гликогена в органе.

Синоним для IX α 1: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I.

Синоним для IX α 2: X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II.

Эпидемиология. Причина развития гликогеновой болезни приблизительно в 25% случаев может быть отнесена к дефициту киназы фосфорилазы, среди которых IX α тип гликогеноза является наиболее распространенным.

Тип наследования: рецессивный, связанный с полом.

Этиология, патогенез. Мутации гена *PNKA2*, кодирующего α 2-субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, приводят к ее недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IX α 1) или только в печени (подтип IX α 2).

Ген картирован на Xp22.13.

Дефицит любой из субъединиц киназы фосфорилазы b нарушает процесс фосфорилиза печеночной фосфорилазы b в фосфорилазу a, что ведет к нарушению активации последней и в итоге — к невозможности расщепления гликогена.

Клинические проявления

Гликогеновая болезнь IX α типа является одной из самых мягких форм гликогеноза и сходна по своему течению с типом VI; характеризуется доброкачественным течением; часто у взрослых пациентов отсутствует какая-либо симптоматика.

Диагностика

Клиническая симптоматика

- Выраженная гепатомегалия;
- задержка роста;
- мышечная гипотония.

Лабораторная диагностика

- **Кровь:** повышение уровней АЛТ, АСТ, холестерина, триглицеридов, а также уровня кетонов в крови натощак; гипогликемия.
- **Нагрузочные пробы с глюкозой и гормонами.** При проведении нагрузочных тестов с глюкозой, адреналином и глюкагоном характер гликемической и лактатемической кривых не отличается от нормы.

Инструментальная диагностика

- *УЗИ органов брюшной полости*: изменения печени сходны с таковыми при VI типе гликогеновой болезни.

Морфологическая диагностика

- Гистопатологическая картина печени в целом сходна с таковой при VI типе гликогеновой болезни.

Лечение. Аналогично терапии гликогеновой болезни типа 1a и 1b.

Список рекомендованной литературы

1. Beauchamp N. J., Dalton A., Ramaswami U., Niinikoski H., Mention K., Kenny P., Kolho K.-L., Raiman J., Walter J., Treacy E., Tanner S., Sharrard M. Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype. *Molec. Genet. Metab.* 2007. 92: 88–99.
2. Hendrickx J., Coucke P., Raeymaekers P., Willems P. J. X-linked liver glycogenosis: localization and isolation of a strong candidate gene. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 1992. 51 (suppl.): A190 only.
3. Hendrickx J., Dams E., Coucke P., Lee P., Fernandes J., Willems P. J. X-linked liver glycogenosis type II (XLG II) is caused by mutations in PHKA2, the gene encoding the liver alpha subunit of phosphorylase kinase. *Hum. Molec. Genet.* 1996. 5: 649–652.
4. Hendrickx J., Lee P., Keating J. P., Carton D., Sardharwalla I. B., Tuchman M., Baussan C., Willems P. J. Complete genomic structure and mutational spectrum of PHKA2 in patients with X-linked liver glycogenosis type I and II. *Am. J. Hum. Genet.* 1999. 64: 1541–1549.
5. van den Berg I.E.T., van Beurden E.A.C.M., Malingre H.E.M., Ploos van Amstel H.K., Poll-The B.T., Smeitink J.A.M., Lamers W.H., Berger, R. X-linked liver phosphorylase kinase deficiency is associated with mutations in the human liver phosphorylase kinase alpha subunit. *Am. J. Hum. Genet.* 1995. 56: 381–387.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ IXb ТИПА

(GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IXb)

МКБ-10: E74.0; **OMIM** 261750, 172490

Определение. Гликогеновая болезнь IXb типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом β -субъединицы мышечной/печеночной киназы фосфорилазы и ассоциированное с накоплением гликогена в печени и мышцах.

Синонимы: дефицит мышечной/печеночной киназы фосфорилазы.

Эпидемиология. Имеются единичные описания.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутации гена *PHKB*, кодирующего β -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфорилазы. Ген картирован на 16q12.1.

Патогенез аналогичен таковому при IXa подтипе.

Клинические проявления

Клинические проявления сходны с таковыми при гликогеновой болезни VI типа.

Диагностика

Клиническая симптоматика

- Выраженная гепатомегалия;
- задержка роста;
- мышечная гипотония.

Лабораторная диагностика

- *Кровь:* гипогликемия после нескольких часов голодания или физической нагрузки.

Морфологическая диагностика

- Выявляется большое накопление гликогена в мышцах и печени.

Лечение. В зависимости от тяжести течения лечение либо не проводится, либо нелогично терапии гликогеновой болезни VI типа.

Список рекомендованной литературы

1. Beauchamp N. J., Dalton A., Ramaswami U., Niinikoski H., Mention K., Kenny P., Kolho K.-L., Raiman J., Walter J., Treacy E., Tanner S., Sharrard M. Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype. *Molec. Genet. Metab.* 2007. 92: 88–99.

2. Burwinkel B., Maichele A. J., Aagenaes O., Bakker H.D., Lerner A., Shin Y.S., Strachan J.A., Kilimann M.W. Autosomal glycogenosis of liver and muscle due to phosphorylase kinase deficiency is caused by mutations in the phosphorylase kinase beta subunit (PHKB). *Hum. Molec. Genet.* 1997. 6: 1109–1115.
3. Ohtani Y., Matsuda I., Iwamasa T., Tamari H., Origuchi Y., Miike T. Infantile glycogen storage myopathy in a girl with phosphorylase kinase deficiency. *Neurology.* 1982. 32: 833–838.
4. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives . *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (18): 2541–2553.

ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ IXc ТИПА

(GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IXc)

МКБ-10: E74.0; **OMIM** 613027, 172471

Определение. Гликогеновая болезнь IXc типа — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфоорилазы и ассоциированное накоплением гликогена в печени и мышцах.

Синонимы: недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы γ -субъединицы киназы фосфоорилазы.

Эпидемиология. Имеются единичные описания.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутации гена *PHKG2*, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу γ -субъединицы киназы фосфоорилазы.

Ген картирован на 16p11.2. Установлено, что ген *PHKG2* содержит 10 экзонов и занимает 9,5 kb геномной ДНК.

Патогенез аналогичен таковому при IXa подтипе.

Клинические проявления

Клиническая симптоматика в целом сходна с таковой при VI типе гликогеновой болезни. В большинстве случаев со временем эти симптомы уменьшаются, однако, у некоторых имеется высокий риск развития фиброза и цирроза печени.

Диагностика

Клиническая симптоматика

Лабораторная диагностика

- *Кровь:* гипогликемия и кетоацидоз натощак, лактат-ацидоз, гипертриглицеридемия.

Морфологическая диагностика

- *Гистологические изменения:* фиброз печени различной степени выраженности вплоть до формирования цирроза, пролиферация желчных протоков.
- *Гистохимическое исследование:* снижение активности киназы фосфоорилазы в печени и мышцах.

Лечение. В зависимости от тяжести течения болезни лечение либо не проводится, либо оно аналогично терапии гликогеновой болезни VI типа.

Список рекомендованной литературы

1. Beauchamp N. J., Dalton A., Ramaswami U., Niinikoski H., Mention K., Kenny P., Kolho K.-L., Raiman J., Walter J., Treacy E., Tanner S., Sharrard M. Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype. *Molec. Genet. Metab.* 2007. 92: 88–99.
2. Burwinkel B., Tanner M.S., Kilimann M.W. Phosphorylase kinase deficient liver glycogenosis: progression to cirrhosis in infancy associated with PHKG2 mutations (H144Y and L225R). *J. Med. Genet.* 2000. 37: 376–377.
3. Kagalwalla A.F., Kagalwalla Y.A., al Ajaji S., Gorka W., Ali M.A. Phosphorylase b kinase deficiency glycogenosis with cirrhosis of the liver. *J. Pediat.* 1995. 127: 602–605.
4. Lerner A., Iancu T.C., Bashan N., Potashnik R., Moses S. A new variant of glycogen storage disease: type IXc. *Am. J. Dis. Child.* 1982. 136: 406–410.
5. Maichele A.J., Burwinkel B., Maire I., Sovik O., Kilimann M.W. Mutations in the testis/liver isoform of the phosphorylase kinase gamma subunit (PHKG2) cause autosomal liver glycogenosis in the gsd rat and in humans. *Nature Genet.* 1996. 14: 337–340.

ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY)

МКБ-10: E75.5; OMIM 278000

Определение. Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое наследственное прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное мутацией гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислотную липазу (LAL), что приводит к снижению активности фермента, нарушению процессов гидролиза и накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах всех типов клеток (кроме эритроцитов); в зависимости от степени выраженности ферментативного дефицита проявляется двумя клиническими формами — ранней тяжелой (болезнь Вольмана) и более легкой (болезнь накопления эфиров холестерина); характеризуется типичными биохимическими изменениями (повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности), гистологическими признаками («пенистые» клетки в биоптате костного мозга, клетках селезенки и лимфоузлов) и морфологическими изменениями в печени (увеличение и вакуолизация гепатоцитов и купферовских клеток, большое число «пенистых» гистиоцитов, перипортальный фиброз и цирроз).

Эпидемиология. Вследствие редкости и недостаточной выявляемости истинная распространенность заболевания не известна. По отдельным оценкам, в европейской популяции предполагаемая частота болезни накопления эфиров холестерина составляет 1:50 000, болезни Вольмана — до 1:350 000. В 1956 г. А. Абрамов, Шорр (S. Schorr) и Вольман (M. Wolman) описали данное наследственное заболевание у ребенка, рожденного от близкородственного брака. Болезнь получила название в честь невролога Моше Вольмана (1914–2009). К 2013 г., по данным мировой литературы, описано до 135 случаев болезни накопления эфиров холестерина и около 50 случаев болезни Вольмана.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Ген кислой липазы *LIPA* (с альтернативным названием *LAL*) расположен на длинном плече хромосомы 10 (10q23.2–23.3). В настоящее время описано более 30 мутаций *LIPA*. Генофенотипические корреляции ограничены, однако выявление мутации с. 894G>A в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии обычно определяет более благоприятное течение болезни. Данная мутация характерна для европейской популяции и реже встречается среди азиатов.

Клинические проявления

Клинические проявления варьируют в зависимости от полного или частичного дефицита кислой липазы.

Полное отсутствие кислой липазы (болезнь Вольмана) приводит к ранним клиническим проявлениям (в первые недели жизни или на первом году): вследствие накопления липидов в клетках стенки кишечника развивается синдром

мальабсорбции в виде рвоты, диареи. Определяется выраженная грубая задержка психомоторного и физического развития, гиперрефлексия. У ребенка при осмотре — большой выступающий живот, гепатоспленомегалия, иногда желтуха. Характерный диагностический признак — увеличение и кальцификация надпочечников с формированием надпочечниковой недостаточности. Отмечаются прогрессирующая анемия и тромбоцитопения.

При частичном отсутствии кислой липазы развивается иная клиническая

форма — болезнь накопления эфиров холестерина, характеризующаяся более поздним началом (5–15 лет) и отсутствием неврологической симптоматики. Ключевые клинические проявления — гепатомегалия или гепатоспленомегалия, повышение уровня печеночных аминотрансфераз, фиброз или цирроз печени. Редко развивается кальцификация надпочечников. У пациентов со спленомегалией может развиваться анемия и/или тромбоцитопения.



УЗИ органов брюшной полости пациентки с болезнью накопления эфиров холестерина: печень увеличена (ЛД 93; ПД 141), контур неровный, край закруглен, угол до 55°; паренхима неоднородная, резко повышенной эхогенности, выраженный перипортальный фиброз; вертикализация печеночных вен, кровотоков монодвухфазный

Диагностика

Наличие заболевания у пациента можно заподозрить по характерной для одной из клинических форм клинической картине.

Биохимический анализ крови: повышение активности печеночных аминотрансфераз, уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности.

Клинический анализ крови: анемия, тромбоцитопения (при развитии вторичного гиперспленизма).

Методы визуализации (УЗИ/МРТ/КТ органов брюшной полости) помогают определить объемные и структурные изменения печени и селезенки, исключить поражение надпочечников (см. рис.).

Морфологическое исследование. При исследовании биоптата костного мозга, селезенки и лимфоузлов находят «пенистые» клетки. При описании печеночного биоптата встречаются классические признаки: увеличение и вакуолизация гепатоцитов и купферовских клеток, большое число «пенистых» гистиоцитов, перипортальный фиброз и цирроз.

«Золотым стандартом» постановки диагноза является *энзимодиагностика* — определение активности кислой липазы в лейкоцитах крови или сухих пятнах крови, а также молекулярно-генетическое исследование — выявление мутаций в гене *LIPA*.



МРТ органов брюшной полости пациентки с болезнью накопления эфиров холестерина: цирроз печени, множественные регенераторные узлы в паренхиме печени; умеренно выраженное расширение единичных внутрипеченочных протоков; спленомегалия; портальная гипертензия; свободная жидкость в подпеченочном и подселезеночном пространстве

Лечение. Единственным патогенетическим методом лечения является длительная ферментозаместительная терапия себелипазой альфа, представляющей рекомбинантную кислую лизосомную липазу человека. В клинических исследованиях продемонстрировано улучшение морфологической картины в биоптатах печени, липидного профиля, нормализация уровня активности трансаминаз, а также увеличение выживаемости пациентов. Препарат одобрен в Европейском союзе; ожидает регистрации на территории РФ.

При отсутствии патогенетической терапии возможна симптоматическая поддержка, направленная в первую очередь на профилактику цирроза печени. В отдельных случаях положительный эффект имела трансплантация костного мозга и печени. При развитии синдрома мальабсорбции и задержки развития необходима консультация диетолога с подбором парентерального питания. Для коррекции липидного профиля возможно применение статинов и специализированная диета. При развитии надпочечниковой недостаточности назначается заместительная гормонотерапия, при выраженной анемии и тромбоцитопении — переливание крови, при выраженной спленомегалии проводят спленэктомия.

Прогноз при дефиците лизосомной кислой липазы без патогенетического лечения неблагоприятный: при болезни Вольмана летальный исход наступает на первом году жизни; продолжительность жизни при болезни накопления эфиров холестерина зависит от возраста дебюта и тяжести течения заболевания.

Клинический пример

Пациент М., возраст 6 лет 4 мес. Впервые поступил в отделение восстановительного лечения детей с болезнями пищеварительной системы НЦЗД с жалобами на слабость, вялость, быструю утомляемость, увеличение размеров живота, изменения в анализах крови.

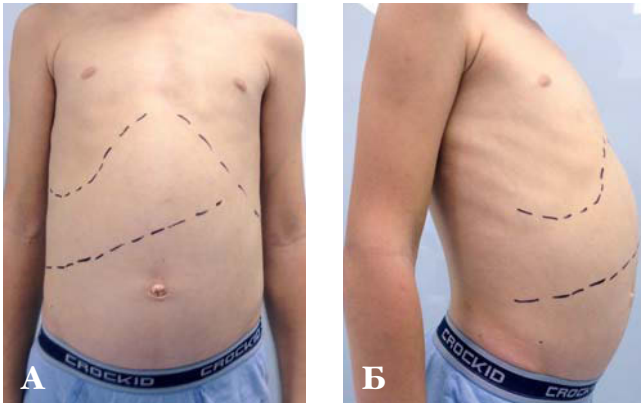
Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне отеков в III триместре. Роды самостоятельные, срочные на 40-й нед. Масса при рождении 3850 г, рост 53 см, оценка по APGAR 8/9 баллов. Состояние после рождения удовлетворительное. Раннее психомоторное и физическое развитие — по возрасту. Наследственность по нарушению липидного обмена не отягощена.

С декабря 2013 по июль 2015 г. многократно обследован по месту жительства, т.к. отмечались стойкие изменения в виде цитолиза (АЛТ 46,9–154 Ед/л, АСТ 53,3–89 Ед/л), холестаза (общий билирубин 36,6 мкмоль/л, прямой билирубин 5,15 мкмоль/л), нарушения липидного профиля (гиперхолестеринемия (8,4–9,5 ммоль/л), повышение ЛПНП (7,0 ммоль/л), снижение ЛПВП (1,42 ммоль/л), а также гепатомегалия и нормальные размеры селезенки по данным УЗИ. С 2014 г. (с возраста 5 лет) отмечено увеличение живота в объеме.

Скрининг на гепатиты В и С отрицательный, показатели церулоплазмина и альфа-1-антитрипсина в норме; маркеры аутоиммунных гепатитов, целиакии отрицательные.

Наблюдался с диагнозом: «Гиперхолестеринемия 2 Б типа. Гепатомегалия неясного генеза». Проведен курс ферментной терапии препаратами панкреатина.

В октябре 2015 г. была заподозрена болезнь Вольмана, рекомендовано проведение энзимодиагностики. Назначена витаминотерапия, пробиотики, желчегон-



А, Б. Внешний вид ребенка с болезнью накопления эфиров холестерина: умеренное увеличение живота в объеме за счет гепатомегалии

+1+5+8+9+7 см от края реберной дуги, край ровный, эластичный, безболезненный; селезенка не пальпируется (см. рис.).

Результаты обследования

Клинический анализ крови: без патологии.

Биохимический анализ крови: повышение КФК до 1561 Ед/л, АСТ 74 Ед/л, АЛТ 71 Ед/л, гиперхолестеринемия 8,98 ммоль/л, гипертриглицеридемия 2,42 ммоль/л. Уровень лактата крови натошак 3,8 ммоль/л (при норме до 2,2 ммоль/л).

Тандемная масс-спектрометрия (спектр ацилкарнитинов, аминокислот крови) — без патологии.

Исключены альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (уровень альфа-1-антитрипсина в норме), Болезнь Вильсона (уровень церулоплазмينا 40,2 мг/дл), мукополисахаридоз (анализ мочи на ГАГ в норме), муковисцидоз (потовый тест отрицательный, панкреатическая эластаза в норме), диагноз гликогеновой болезни маловероятен (при контрольных обследованиях уровень гликемии в норме).

УЗИ органов брюшной полости:

- печень: размер выражено увеличен (+7,5 см из-под реберной дуги), ЛД 76 мм, первый сегмент 22 мм, ПД 130 мм, контур ровный, край закруглен, угол ~70–75°; паренхима диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, поглощение УЗ-сигнала на 1/2; воротная вена расширена до 9,1 мм, кровоток ламинарный 9–10 см/с; в печеночных венах умеренная вертикализация;
- селезенка: измененная; размер увеличен — 107×48 мм; паренхима однородная, средней эхогенности; по ходу корня брыжейки визуализируются немногочисленные лимфатические узлы умеренно пониженной эхогенности максимальным размером до 10×8 мм.

Фиброэластография печени при проведении серии измерений в правой доле печени: медиана 5,9 кПа; не повышена. Колебания показателей эластичности в отдельных измерениях от 5,3 до 8,9 кПа; IQR 1,3; S. rate 100%. Данных за фиброз печени не получено, F0 по шкале METAVIR.

Энзимодиагностика: активность кислой липазы в лейкоцитах снижена до 14 нМ/мг в час (норма 30–118).

МРТ брюшной полости с МРХПГ: Гепатомегалия. Признаки диффузных и перипортальных изменений печени, склерозирование желчных протоков, реактивные

ные препараты. Ферментный анализ не сдан.

В июле 2015 г. обследован в НЦЗД.

При поступлении: масса тела 25 кг, рост стоя 126 см. Состояние питания удовлетворительное. Кожные покровы смуглые, чистые от сыпи; следы перенесенной ветряной оспы на передней брюшной стенке. Слизистые оболочки иктеричные, блестящие. Органы пищеварения: аппетит сохранен; язык обложен беловатым налетом; живот увеличен в размерах (в объеме 59 см), печень

изменения поджелудочной железы. Увеличение размеров желчного пузыря, вероятно, как проявление ДЖВП. Лимфаденопатия (см. рис.).

Молекулярно-генетическое исследование. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (2–10) гена LIPA, а также прилегающие интронные области. В экзоне 04 выявлена мутация с. 398C>A в гомозиготном состоянии, приводящая к преждевременной терминции трансляции аминокислотной последовательности p.Ser133X. Мутация ранее не описана, по данным компьютерного анализа (Alamut Visual), является патогенной. **Заключение.** У пациента выявлена мутация с. 398C>A в гене LIPA в гомозиготном состоянии, которая может приводить к развитию болезни Вольмана.

Таким образом, данные клинической картины (наличие гепатомегалии), характерные лабораторные изменения (повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, печеночных аминотрансфераз; снижение уровня липопротеидов высокой плотности), результаты энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования позволили установить ребенку диагноз «Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина». Пациент в настоящее время наблюдается в Центре, ему назначена специализированная диета и поддерживающая гепатопротекторная терапия с возможной ферментозаместительной терапией в последующем.

Список рекомендованной литературы

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005.
2. Hoffman E.P., Barr M.L., Giovanni M.A., Murray M.F. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993–2015.
3. Porto A.F. Lysosomal acid lipase deficiency: diagnosis and treatment of Wolman and Cholesteryl Ester Storage Diseases. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep; 12 (Suppl. 1):125–32.
4. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an under diagnosed disease. *J Hepatol.* 2013 Jun; 58 (6): 1230–43.



А, Б. МРТ органов брюшной полости с МРХПГ у пациента в возрасте 6 лет с болезнью накопления эфиров холестерина: печень расположена обычно, в размерах значительно увеличена за счет правой и левой доли (занимает передние отделы поддиафрагмального пространства слева) с диспропорцией II–III сегментов; контуры четкие, ровные; определяются диффузные изменения паренхимы и слабовыраженное перипортальное повышение МР-сигнала за счет соединительнотканно-фиброзных изменений; нижний край печени закруглен; селезенка однородного МР-сигнала, в размерах увеличена, контуры четкие, ровные

ДИСПЛАЗИЯ ФРОНТОАЗАЛЬНАЯ (FRONTONASAL DYSPLASIA)

МКБ-10: Q75.1; **ОМIM** 304110, 305645

Определение. Дисплазия фронтоназальная — порок развития из группы черепно-лицевых дисплазий с обширной группой дефектов развития лицевого скелета.

Впервые фронтоназальную дисплазию описал Нооре в 1859 году, а спустя век (1967) W. DeMeyer определил патологический процесс как «синдром срединной расщелины лица». Учитывая частое сочетание фронтоназальной дисплазии с дефектами костей свода черепа и аномалиями головного мозга, М. Cohen в 1979 г. предложил общее название этих случаев — краниофронтоназальная дисплазия.

Синонимы: срединная расщелина лица, дисплазия краниофронтальная, дизостоз краниофронтоназальный, синдром краниофронтоназальный.

Эпидемиология. Распространенность в популяции составляет 1:70 000–100 000 населения.

Тип наследования: неизвестен. Большинство случаев — спорадические. Описаны случаи с аутосомно-доминантным, X-сцепленный доминантным типом наследования.

Этиология, патогенез. В основе таких пороков лежит нарушение развития вентральных отделов 1-й жаберной дуги.



Внешний вид больной с фронтоназальной дисплазией



Компьютерная томография костей черепа больной с фронтоназальной дисплазией

Клинические проявления

Синозоз венечного шва, брахицефалия, гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, расщепление кончика носа, широкая спинка носа, высокое арковидное небо, расщелина губы/неба, удлиненные вдавленные ногти, жесткие волосы, аномалии пальцев кистей и стоп (широкий I палец, синдактилия), псевдоартрозы ключиц, «куриная грудь», диафрагмальная грыжа, шалевидная мошонка, гипоспадия. Иногда наблюдается полное удвоение носа.

Синдром срединной расщелины лица — один из 4 синдромов, при которых регистрируется *эндокринная патология*: задержка роста (церебральный гипофизарный нанизм); вторичный гипотиреоз; двусторонний крипторхизм; патология полового члена (сигарообразная форма); вторично-первичный гипогонадизм; уровень лютеинизирующего гормона в пределах 1 МЕ/мл, фолликулостимулирующего гормона — до 1 МЕ/мл; результат пробы с люлиберином — отрицательный; проба с хорионическим гонадотропином показывает повышение содержания тестостерона, но ниже возрастных норм; азооспермия.

Костная система: отсутствие половины позвонка, *spina bifida*.

Орган зрения: колобома, врожденная катаракта, эпibuльбарные дермоиды и липомы, микрофтальмия и анофтальмия.

Орган слуха: деформация, гипоплазия или аплазия наружного уха, периаурикулярные кожные выросты, низко расположенные ушные раковины, проводящая глухота.

Центральная нервная система: гидроцефалия, микрогирия, лиссэнцефалия, агенезия мозолистого тела, краниостеноз, приводящие к различной степени выраженности умственной отсталости.

Диагностика

- Клинические проявления;
- ранняя *УЗ-диагностика* патологии лица у нерожденного ребенка;
- результаты рентгенологического обследования;
- кариотипирование (консультация генетика);
- компьютерная томография (по показаниям).

Лечение хирургическое (при возможности).

Прогноз различен: для фронтонезальной дисплазии 3-й степени неблагоприятный, дефекты 1 и 2-й степени подлежат хирургической коррекции.

Список рекомендованной литературы

1. Adolphs N., Arnaud E., Haberl E.J., Graul-Neumann L., Schmidt G., Menneking H., Hoffmeister B. The oculo-auriculo-fronto-nasal syndrome (OAFNS) — Description of a rare and complex craniofacial deformity and its interdisciplinary management before school age. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*. 2012, Dec; 40 (8): 668–74.
2. Tonni G., De Felice C., Asioli S., Ventura A. Fronto-nasal dysplasia and atrio-ventricular canal in a fetus with trisomy 18 identified by absent nasal bones during first trimester screening scan. *Congenital anomalies*. 2007 Mar; 47 (1): 45–8.
3. Suthers G., David D., Clark B. Fronto-facio-nasal dysplasia. *Clinical Dysmorphology*. 1997, Jul; 6 (3): 245–9.

ДИФФУЗНАЯ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННАЯ КЕРАТОДЕРМИЯ УННЫ–ТОСТА (DIFFUSE PALMAR-PLANTAR KERATODERMIA UNNA–TOAST)

МКБ-10: Q82.8 OMIM

Определение. Диффузная ладонно-подошвенная кератодермия Унны–Тоста–заболевание, появляющееся с рождения или развивающееся в период новорожденности с характерным сплошным кератотическим поражением ладоней и подошв. Впервые описаны А. Thost в 1880 г. и P.G. Unna в 1883 г.

Синонимы: кератодермия Унны–Тоста.

Эпидемиология. Частота встречаемости этого заболевания составляет 1 на 100 000 новорожденных.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено мутациями гена *KRT1*, кодирующего синтез кератина 1, проявляющееся нарушением сборки промежуточных филаментов из кератиновых белков в клетках эпидермиса. Ген картирован на хромосоме 12 (локус 12q13).

Клинические проявления

Болезнь проявляется с рождения, но чаще всего классические клинические признаки наблюдаются в первые годы жизни. Характеризуется диффузным гиперкератозом ладоней и подошв с четкими границами и полоской эритемы синюшного-сиреневатого цвета на границе со здоровой кожей. Высыпания не распространяются на боковые и тыльные поверхности стоп и кистей. Часто — наличие трещин и гипергидроза. Реже отмечаются гиперкератотические очаги вне кожи ладоней и подошв, утолщение ногтевых пластинок, мутилирующие узловатые перетяжки (айнгуمودобные) суставов пальцев, клинодактилия.

Диагностика

Основана на клинических проявлениях диффузного кератоза на ладонях и подошвах.

Диагноз подтверждается гистологически. Характерными признаками являются массивный гиперкератоз с участками паракератоза, акантоза.

Дифференциальный диагноз проводится со всеми ладонно-подошвенными кератодермиями. Особенно трудно дифференцировать кератодермию Унна–Тоста с кератодермией Уорнера (Vorner). Заболевание клинически не отличается от кератодермии Унны–Тоста, его единственный достоверный признак — наличие множественных очагов эпидермолиза (пузырей), выявляе-

мых гистологическим методом. Однако, многие авторы объединяют эти два заболевания.

Лечение зависит от клинических проявлений и возраста пациента. Выделяют местную и системную терапию заболевания.

Местная терапия. Используют кератолитические средства на основе салициловой, молочной кислот и мочевины. Большое внимание уделяют применению эмоленгов; возможно их сочетание с кератолитиками. Для заживления трещин используют анилиновые красители, возможно применение низкоинтенсивной лазерной терапии. При присоединении вторичной инфекции применяют местные антибактериальные средства: для терапии грибковой инфекции могут потребоваться местные и системные противогрибковые препараты.

Системная терапия. При тяжелых клинических проявлениях применяют ретиноиды, такие как ацитретин в дозе 0,1–0,5 мг/кг в день и изотретиноин в дозе 0,5–1 мг/кг в день. Учитывая выраженные побочные эффекты ретиноидов (сухость кожи, миопатию), особенно при длительном использовании, может быть рекомендована интермиттирующая схема лечения: 4 мес лечения — 2 мес отдыха.

Прогноз при своевременном и адекватном лечении благоприятный. Возможно ограничение трудоспособности.

Клинический пример 1

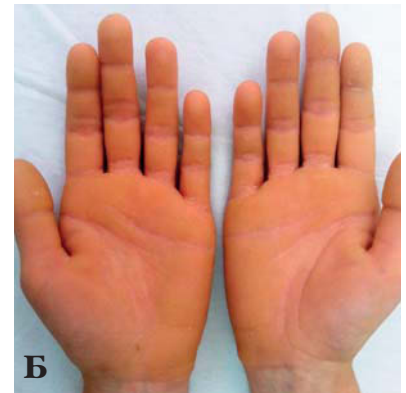
Ребенок, возраст 10 лет. Высыпания появились с рождения. Отмечается сплошной гиперкератоз подошв с полоской ливидного цвета на границе со здоровой кожей. На ладонях — высыпания в виде диффузного гиперкератоза, не распространяющиеся на боковые и тыльные поверхности кистей. На границе со здоровой кожей — полоска эритемы синюшно-сиреневатого цвета, наличие трещин и гипергидроза. Отмечается также повышенная потливость стоп (см. рис.).



Сплошной гиперкератоз подошв с полоской ливидного цвета на границе со здоровой кожей



А, Б. Высыпания в виде диффузного гиперкератоза





Гиперкератоз ладоней: симметричное поражение

Клинический пример 2

Мальчик, возраст 15 лет. Отмечается гиперкератоз ладоней в виде симметричного поражения, не выходящее на тыльную поверхность, отграниченное от здоровой кожи эритематозной полоской. Наблюдаются трещины и шелушение (см. рис.).

Список рекомендованной литературы

1. Thost A. *Über erbliche Ichtyosis Palmaris et plantaris cornea*. Dissertation. *Heidelberg*. 1880.
2. Unna P.G. *Über das Keratoma palmare et plantare hereditarium*. *Viertel-jahrsschrift für Dermatologie und Syphilis*. *Wien*. 1883; 15: 231.
3. Hinterberger L.I., Pfohler C., Vogt T., Müller C.S. Diffuse epidermolytic palmoplantar keratoderma (Unna–Thost). *BMJ Case Rep*. 2012.
4. Kuster W.I., Becker A. Indication for the identity of palmoplantar keratoderma type Unna–Thost with type Vorner. Thost’s family revisited 110 years later. *Acta Derm Venereol*. 1992; 72 (2): 120–122.
5. *Pediatric Dermatology*, 4th ed. L.A. Schachner, R.C. Hansen, eds. Vol. I. *Philadelphia: Elsevier*. 2011.

КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ (CRYOPYRIN ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES)

Определение. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) — группа редких генетически детерминированных аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся провоцируемыми воздействием холода эпизодами лихорадки, уртикарной сыпи и артралгиями.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Распространенность — менее 1:1 000 000 населения.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено мутациями в гене *NLRP3* (*CIAS1*), расположенном на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующем белок криопирин.

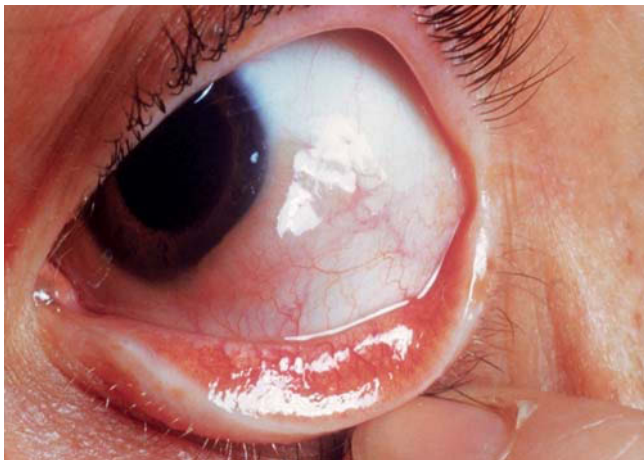
Криопирин после активации, взаимодействуя с другими молекулами, образует в клетке супрамолекулярный комплекс, называемый инфламмасомой. Результатом этих взаимодействий является превращение неактивной формы фермента про-каспазы 1 в его активную форму — каспазу 1, которая в свою очередь обеспечивает процессинг (превращение) неактивной формы про-интерлейкина-1 β в активную форму — интерлейкин-1 β . Кроме того, взаимодействие криопиринина с апоптоз-ассоциированным крапчатоподобным белком, содержащим CARD (ASC), опосредует активацию NF- κ B. Все это обуславливает развитие цитокин-индуцированного воспаления.

Клинические проявления

- Семейный холододовый аутовоспалительный синдром/семейная холододовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU) — самая легкая форма;
- синдром Макла–Уэлса (Muckle–Wells Syndrome, MWS) — промежуточное положение по степени тяжести;
- хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID) — самый тяжелый вариант.



Уртикарная сыпь у больных с криопирин-ассоциированным синдромом



Увеит у больного с криопирин-ассоциированным синдромом

Общие для всех форм клинические проявления

- Раннее начало (как правило, в первые годы жизни).
- Рецидивирующие эпизоды лихорадки.
- Сыпь по типу крапивницы.
- Поражение суставов — от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах.
- Поражение центральной и периферической нервной системы.

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)

МКБ-10: L50.2; **OMIM** 120100

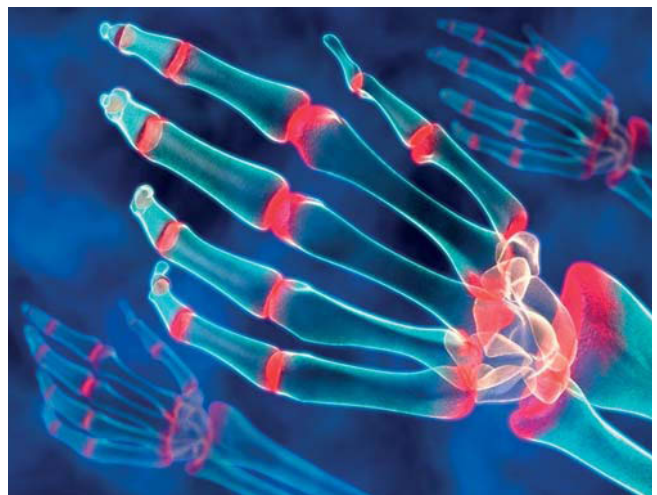
Синонимы: семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU)

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Этиология. Заболевание обусловлено мутациями в гене *NLRP3*.

Клинические проявления

- Конъюнктивиты;
- рецидивирующая лихорадка с выраженными ознобами;
- миалгии;
- артралгии;



Симметричный неэрозивный артрит, деформация суставов

- уртикарная сыпь;
- амилоидоз почек (редко);
- головная боль;
- тошнота;
- мучительная жажда.

Криз провоцируется холодом, резкой сменой температуры. Ознобы длятся от 30 мин до 3 ч, периодически возникают в течение 24–48 ч. Дебют заболевания в 95% случаев приходится на первые 6 мес жизни, часто с рождения.

Синдром Макла–Уэлса (Muckle-Wells syndrome)

МКБ-10: E85.0; **OMIM** 191900

Определение. Синдром Макла–Уэлса — редкое аутовоспалительное заболевание, характеризующееся чувствительностью к холоду и полиартралгиями; манифестирует в детстве. В дальнейшем возможно развитие глухоты и амилоидоза почек.

Впервые болезнь была описана в 1962 г. британскими исследователями Томасом Джеймсом Маклом (*Thomas James Muckle*) и Майклом Верноном Уэлсом (*Michael Vernon Wells*).

Синонимы: холодовой аутовоспалительный синдром.

Эпидемиология. Преимущественно этническая распространенность — у народов Северной Европы.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Этиология, патогенез. Болезнь обусловлена мутациями гена *NLRP3 (CIAS1)*, расположенного на длинном плече 1-й хромосомы (1q44) и кодирующего синтез белка криопирин (пуринподобный белок). Данный белок является основой образуемого в клетке супрамолекулярного комплекса — инфламмосомы, выполняющего функцию превращения pro-IL1 β (одного из основных провоспалительных цитокинов) в активную форму, а также принимающего участие в выполнении программы апоптоза.

Клинические проявления

- Лихорадка, сопровождающаяся артралгией, крапивницей (уртикарноподобная сыпь без зуда), явлениями конъюнктивита, реже микрогематурией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, болями в животе.



Сыпь при синдроме Макла–Уэлса



Изменения суставов при синдроме Макла–Уэлса

- Неврологические нарушения: глухота вследствие атрофии слухового нерва.
- Симптомы прогрессирующего мультиорганного амилоидоза (25%). Возможна провокация развития симптомов холодом.

Диагностика

При лабораторном обследовании во время приступа выявляют повышение уровня С-реактивного протеина, лейкоцитоз.

Вне приступа все лабораторные показатели могут быть в норме.

Подтверждение диагноза

Холодовой аутовоспалительный синдром тесно связан с двумя другими синдромами, относящимися к криопиринопатиям: семейной холодовой крапивницы и мультисистемным воспалительным заболеванием неонатального возраста. Эти 3 синдрома относятся к *NLRP3*-ассоциированным аутовоспалительным синдромам.

Дифференциальный диагноз:

- хроническая крапивница;
- артриты;
- кожные васкулиты.

Лечение. На современном этапе в лечении используется препарат канакинумаб, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела, направленные против интерлейкина 1 β . Препарат вводится каждые 8 недель в виде однократной подкожной инъекции в дозе 150 мг для пациентов с массой тела более 40 кг и 2 мг/кг для пациентов с массой тела от 15 кг до 40 кг.

Прогноз определяется глухотой, развивающейся вследствие атрофии слухового нерва, симптомами прогрессирующего мультиорганного амилоидоза.

Синдром CINCA (Syndrome CINCA)

МКБ-10: G03.1; G44.8; L50.8; M08.9; **OMIM** 607115

Синонимы: хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание.

Тип наследования: не уточнен, предположительно аутосомно-доминантный.

Клинические проявления:

- прогрессирующая неврологическая симптоматика (хронические менингиты, спастическая диплегия, эпилептиформный синдром, нарушение психического развития);
- длительные эпизоды лихорадки;

- уртикарная сыпь;
- увеит, прогрессирующая потеря зрения;
- симметричные неэрозивные артриты, деформация суставов, разрастание эпифизов;
- нейросенсорная тугоухость, отиты;
- перикардиты;
- головная боль;
- амилоидоз;
- менингиты;
- гипотрофия.

Синдром CINCA является наиболее тяжелой формой CAPS-синдромов. Дебютирует на 1-м году жизни, во многих случаях — с рождения. Заболевание имеет прогрессирующий характер и приводит к инвалидизации.

Диагностика криопирин-ассоциированных периодических синдромов

Клиническая симптоматика: характерная для каждой формы симптоматика.

Лабораторная диагностика: повышение значений острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и др.), лейкоцитоз; увеличение концентрации интерлейкина 6.

Исследование спинномозговой жидкости: плеоцитоз и повышение концентрации белка при синдроме CINCA.

Для подтверждения диагноза — выявление мутаций в гене *NLRP3 (CIAS1)*.

Дифференциальный диагноз:

- холодовая форма идиопатической крапивницы;
- сепсис;
- системная форма ювенильного артрита.

Лечение:

- предупреждение воздействия холода и резкой смены температуры;
- нестероидные противовоспалительные препараты во время приступов;
- высокие дозы глюкокортикостероидов;
- антицитокиновая терапия препаратом полностью человеческих моноклональных антител к интерлейкину-1 бета — канакинумабом. Препарат вводится каждые 8 недель в виде однократной подкожной инъекции в дозе 150 мг для пациентов с массой тела более 40 кг и 2 мг/кг для пациентов с массой тела от 15 кг до 40 кг.

Прогноз. Определяется степенью выраженности хронического менингита и поражения почек. Функциональный прогноз зависит от тяжести поражения суставов. Редкие случаи смерти связаны с поражением мозга при синдроме CINCA.

Список рекомендованной литературы

1. Aksentijevich I., Putnam C.D., Remmers E.F., Mueller J.L., Le J., Kolodner R.D., Moak Z., Chuang M., Austin F., Goldbach-Mansky R., Hoffman H.M., Kastner D.L. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (4): 1273–1285.
2. Hoffman H.M. Hereditary immunologic disorders caused by pyrin and cryopyrin. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7 (5): 323–330.
3. Autoimmune disorders. MedlinePlusWeb site. URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000816.htm>. Updated May 29, 2011. Accessed February 1, 2012.
4. Hoffman H.M., Patel D.D. Genomic-based therapy: targeting interleukin-1 for autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (2): 345–349.
5. Hoffman H.M., Brydges S.D. Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease. *J Biol Chem.* 2011; 286 (13): 10889–10896.
6. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell.* 2002; 10 (2): 417–426.
7. Hoffman H.M., Wanderer A.A. Inflammasome and IL-1 β -mediated disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10 (4): 229–235.
8. Hoffman H.M., Wanderer A.A., Broide D.H. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (4): 615–620.
9. Learn — autoinflammatory syndromes. NOMID Alliance Web site. URL: http://www.nomidalliance.org/learn_intro.php. Accessed February 1, 2012.
10. Stojanov S., Kastner D.L. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17 (5): 586–599.
11. Hawkins P.N., Lachmann H.J., Aganna E., McDermott M.F. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (2): 607–612.
12. Jacobs Z., Ciaccio C.E. Periodic fever syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10 (6): 398–404.
13. Yu J.R., Leslie K.S. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011; 11 (1): 12–20.
14. Caorsi R., Federici S., Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmunity Reviews.* 2012; 12: 81–86.
15. Kone-Paut I., Piram M. Targeting interleukin-1 in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes. What did we learn? *Autoimmunity Reviews.* 2012; 12: 77–80.
16. Feist E., Burmester G.R. Canakinumab for treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2010; 10 (11): 1631–1636.

МАНДИБУЛОФАЦИАЛЬНЫЙ ДИЗОСТОЗ (MANDIBULOFACIAL DYSOSTOSIS)

МКБ-10: Q75.47; OMIM 154500

Определение. Мандибулофациальный дизостоз — это поражение структур, исходящих из первой жаберной дуги.

Синонимы: синдром Тричера–Коллинза, синдром Франческетти, синдром Томпсона.

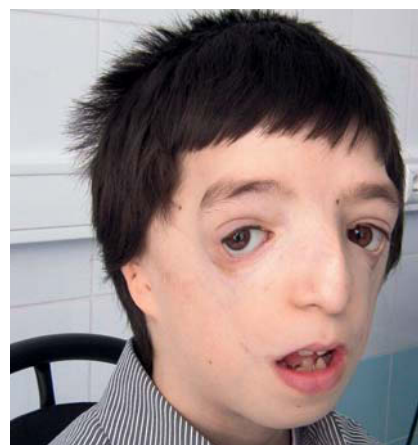
Эпидемиология. Ежегодная заболеваемость — 1 случай на 50 000 живорожденных младенцев.

Тип наследования: аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью.

Этиология, патогенез. Мутации в гене *TCOF1*, расположенном в 5q32–q33.1. Патогенез не изучен.

Клинические проявления

- Антимонголоидный разрез глаз;
- двусторонняя гипоплазия скуловых костей и орбит;
- колобомы нижних век;
- гипоплазия нижней челюсти;
- аномалии ушных раковин (анотия, микротия);
- атрезия наружных слуховых проходов;
- аномальное строение структур среднего уха;
- двусторонняя кондуктивная тугоухость, реже смешанная тугоухость;
- «птичье лицо»;
- отсутствие ресниц на нижнем веке;
- готическое небо или расщелина неба;
- макростомия;
- открытый прикус.



Внешний вид больных с мандибулофациальным дизостозом

В некоторых случаях атрезия хоан, преаурикулярные выросты или фистулы, отсутствие околоушных желез, микрофтальмия, колобомы верхнего века и радужки, пороки сердца, скелетные аномалии.

Диагностика

Из-за характерной лицевой аномалии, так называемого «птичьего лица», трудностей в диагностике практически не возникает.

Исследование слуха. Необходимо для установления характера и степени снижения слуха. В зависимости от возраста ребенка проводят:

- регистрацию различных классов слуховых вызванных потенциалов;
- речевую аудиометрию в игровой форме;
- тональную пороговую аудиометрию (у детей старше 5 лет).

Чаще всего выявляется двусторонняя кондуктивная тугоухость 4-й степени.

Компьютерная томография височных костей. Проводится детям старше 4 лет.

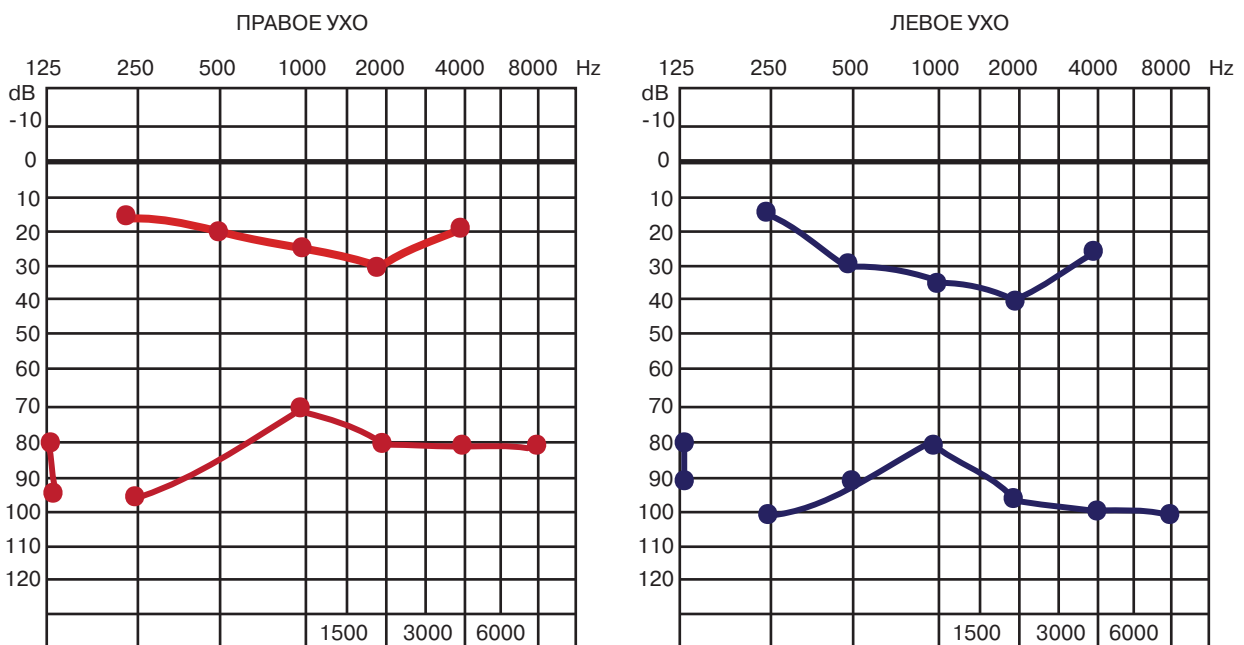
Выявляются грубые аномалии развития височной кости: уменьшение в размерах барабанной полости, конгломераты слуховых косточек, стеноз ниши окна преддверия, дистопия канала лицевого нерва.

Дифференциальный диагноз:

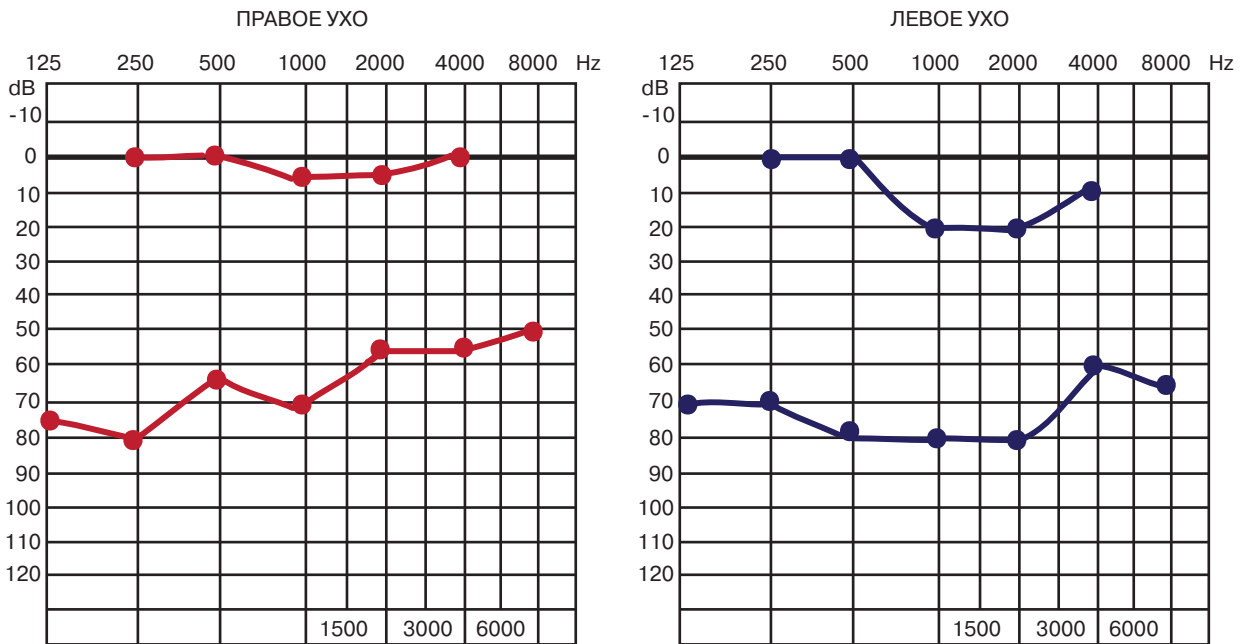
- гемифациальная микросомия (синдром Гольденхара; акрофациальный дизостоз, или синдром Нагера).

Лечение:

- хирургические операции, направленные на устранение дефектов лица;
- слухопротезирование цифровыми имплантируемыми слуховыми аппаратами костного проведения звуков с закрытым имплантатом.



Аудиограмма пациента с мандибулофациальным дизостозом. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 4-й степени



Аудиограмма пациента с мандибулофациальным дизостозом. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 3–4-й степени справа и 4-й степени слева



Примерка слухового аппарата костного проведения звуков на жестком оголовье

Прогноз. Для реабилитации слуха благоприятный. Важно провести слухопротезирование как можно раньше, чтобы избежать задержки слухоречевого развития (рис.). В раннем возрасте используют неимплантируемые слуховые аппараты костного проведения (на бандаже или твердом оголовье), а с 4 лет проводят операцию слуховой имплантации. Важную роль играют также занятия с сурдопедагогом по развитию слухоречевых навыков ребенка и просветительская работа с родителями ребенка.

Список рекомендованной литературы

1. Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. В 2-х т. М.: Медицина. 2005.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. М.: Товарищество научных изданий КМК. 2007.
3. Bowman, M., Oldridge, M., Archer, C., O'Rourke, A., McParland, J., Brekelmans, R., Seller, A., Lester, T. Gross deletions in TCOF1 are a cause of Treacher-Collins-Franceschetti syndrome. *Europ. J. Hum. Genet.* 20: 769–777, 2012

4. Dauwerse, J.G., Dixon, J., Seland, S., Ruivenkamp, C.A. L., van Haeringen, A., Hoef-sloot, L.H., Peters, D.J. M., Clement-de Boers, A., Daumer-Haas, C., Maiwald, R., Zweier, C., Kerr, B., Cobo, A.M., Toral, J.F, Hoogeboom, A.J. M., Lohmann, D.R., Hehr, U., Dixon, M.J., Breuning, M.H., Wiczorek, D. Mutations in gene encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nature Genet.* 43: 20–22, 2011.
5. Richieri-Costa, A., Bortolozzo, M. A., Lauris, J. R. P., Lauris, R. C. M. C., Guion-Almeida, M. L., Marques, D., Moreti, D. Mandibulofacial dysostosis: report on two Brazilian families suggesting autosomal recessive inheritance. *Am. J. Med. Genet.* 46: 659–664, 1993.
6. Пашков А.В. Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов мозга (воздушное и костное звукопроводение) у детей с нормальным слухом / А.В. Пашков, Т.А. Полунина, С.А. Косачёва // Педиатрическая фармакология. — 2014. — № 11 (4). — С. 93–96.

МЕРОЗИНДЕФИЦИТНАЯ ВРОЖДЕННАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ 1А ТИПА (ВМД1А) (CONGENITAL MEROSIN-DEFICIENT MUSCULAR DYSTROPHY 1A, MDC1A)

МКБ-10: G71.0; OMIM 607855

Определение. Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия 1А типа (ВМД1А) — нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена *LAMA2*, кодирующего $\alpha 2$ -цепь ламинина (мерозин); характеризуется выявляемыми при рождении или в течение первых 6 мес жизни диффузной мышечной гипотонией, слабостью мышц туловища, лица и проксимальных отделов конечностей, задержкой моторного развития, контрактурами в крупных суставах, повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) более 4 норм, а также поражением белого вещества головного мозга (по данным КТ или МРТ) без сопутствующей задержки интеллектуального развития.

Эпидемиология. ВМД1А была впервые описана в 1994 г. как классическая форма врожденной миодистрофии (ВМД). Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия редко встречается в странах Азии, тогда как в Европе и Америке на ее долю приходится до 30–50% всех идентифицированных случаев ВМД. Предполагаемая средняя частота ВМД1А составляет 1 на 7 млн населения.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Ген мерозина (*LAMA2*) расположен на длинном плече хромосомы 6 (6q22–q23) и содержит 64 экзона. В настоящее время описано более 200 мутаций *LAMA2*. Наиболее часты делеции и мутации, приводящие к образованию стоп-кодона. Миссенс-мутации редки. Белок мерозин является гетеротримером, состоящим из трех субъединиц — $\alpha 2$ (кодируемая геном *LAMA2*), $\beta 1$ и $\gamma 1$, и содержится в мембране поперечно-полосатых мышц, шванновских клеток и трофобластов плаценты. Его основная функция — сцепление и ориентация миофибрилл за счет их взаимодействия с коллагеновыми волокнами межклеточных пространств и белков сарколеммы. Признаки поражения белого вещества головного мозга и полинейропатии при ВМД1А свидетельствуют об экспрессии *LAMA2* в структурах центральной и периферической нервной системы (вероятнее всего, в синапсах и шванновских клетках). Показана высокая генофенотипическая корреляция. Мутации, приводящие к полному отсутствию синтеза мерозина, в большинстве случаев, сопровождаются тяжелыми клиническими проявлениями и выраженным отставанием в моторном развитии по сравнению со случаями частичного дефицита мерозина.

Клинические проявления

Варьируют в зависимости от полного или частичного дефицита мерозина.

Полное отсутствие мерозина приводит к ранним клиническим проявлениям (до рождения или в первые недели жизни): выраженная гипотония с вовлечением

лицевой мускулатуры, нарушения сосания и глотания, дыхательные расстройства. Гипотония и мышечная слабость преобладают в аксиальной мускулатуре и мышцах проксимальных отделов конечностей. Кардиомиопатия не характерна. Со временем может развиваться наружная офтальмоплегия. Характерны контрактуры крупных суставов, вывихи бедер, нарушение формирования физиологических изгибов позвоночника (гиперлордоз, сколиоз). Нарушения дыхания по рестриктивному типу нарастают в первое десятилетие жизни и являются одним из основных факторов риска гибели пациентов. Слабость сосания и жевания, дисфункция моторики желудочно-кишечного тракта, нарушения дыхания усугубляют гипо- и амиотрофию, вносят свой вклад в нарушение роста и задержку двигательного развития детей. Пределом моторного развития большинства пациентов с ВМД1А является достижение стабильного положения сидя, хотя описаны единичные случаи ходьбы детей при полном отсутствии мерозина.

При частичном отсутствии мерозина клинические проявления определяются степенью недостаточности белка. При легких формах патологии первые симптомы могут выявляться на 2-м десятилетии жизни и варьировать в широких пределах по сравнению со случаями полного отсутствия мерозина. При поздних формах может встречаться псевдогипертрофия мышц, не характерная для классических форм ВМД1А. При заболевании умеренной и легкой степени минимальны расстройства дыхания и питания. Часть детей овладевают навыком ходьбы, однако для них также нередки вторичные ортопедические осложнения — контрактуры и вывихи суставов. По обобщенным данным, «мягкие» формы ВМД1А с частичным дефицитом мерозина по клиническим проявлениям более сходны с конечностно-поясными миодистрофиями.

Характерное для ВМД1А поражение белого вещества головного мозга, выявляемое при КТ и МРТ, не сопровождается очаговой неврологической симптоматикой, снижением интеллекта и психическими расстройствами, за исключением случаев с аномалиями развития головного мозга. Описано развитие эпилепсии (сложных парциальных приступов с/без генерализации) как при полном, так и при частичном отсутствии мерозина.

Диагностика

Наличие ВМД1А у пациента можно заподозрить по характерной клинической картине, выраженному повышению уровня КФК крови (более 4 норм), стойким изменениям сигнала от головного мозга (по данным КТ или МРТ). Изменения при МРТ головного мозга — отличительный и диагностически важный признак — не зависит от степени дефицита мерозина и включает в себя диффузный гиперсигнал от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества в режимах T2 и FLAIR и гипосигнал в режиме T1. Подобная «лейкопатия» в 5% случаев может сочетаться с полимикрогирией/агирией затылочной области и гипоплазией ствола и/или мозжечка, гипофиза. При наличии поражения белого вещества головного мозга на МРТ критерием дифференцировки ВМД1А от лейкодистрофий и перинатальной патологии служит значительное повышение уровня КФК.

При проведении игольчатой электромиографии выявляют признаки первично-мышечного поражения, при стимуляционной ЭМГ и исследовании вызванных потенциалов — в ряде случаев признаки повреждения миелина центральной и периферической нервной системы, клинически малозначимые.

При исследовании мышечного биоптата пациентов с ВМД1А выявляют классические признаки мышечной дистрофии. Иммуногистохимические тесты позволяют определить полное или частичное отсутствие мерозина. Вместе с тем частичный (вторичный) дефицит мерозина наблюдается и при дистрогликопатиях, что делает этот признак неспецифичным для ВМД1А. Возможно исследование мерозина в каждом биоптате. Определяющим при постановке диагноза ВМД1А является молекулярное исследование гена *LAMA2*.

Лечение. Специфического лечения ВМД1А не разработано. Осуществляют симптоматическую поддержку, направленную, в первую очередь, на профилактику и коррекцию вторичных ортопедических осложнений, нарушений дыхания и питания. Пациенты с полным отсутствием мерозина чаще вынуждены прибегать к вентиляционной поддержке и установке назогастрального зонда/гастростомы. При верифицированной мутации *LAMA2* возможна дородовая ДНК-диагностика.

Прогноз. Продолжительность жизни при ВМД1А варьирует от нескольких лет при тяжелых формах до 30 и более лет. Возможность самостоятельной ходьбы достигает лишь небольшая часть пациентов, преимущественно с неполным отсутствием мерозина.

Клинический пример

Пациентка П., возраст 1 год. Впервые поступила в отделение восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы с жалобами на задержку моторного развития (с трудом удерживает голову, не переворачивается), снижение мышечного тонуса и силы, деформацию грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов.

Из анамнеза: ребенок от здоровой матери 28 лет, 3-й беременности (1-я — девочка от другого отца, здорова; 2-я — искусственное прерывание), протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания на 5–6-й нед, ОРВИ, многоводия. Роды вторые, самостоятельные, срочные, в тазовом предлежании. Масса при рождении 3150 г, рост 51 см, оценка по APGAR 7/8 баллов. После рождения отмечалась диффузная мышечная гипотония с вовлечением лицевой мускулатуры, слабый крик, снижение рефлексов новорожденного, килевидная деформация грудной клетки, двусторонняя косолапость. С 1-х сут жизни находилась на выхаживании в реанимации, с 1,5 сут — на искусственной вентиляции легких. При нейросонограмме на 2-е сут жизни: умеренное повышение эхогенности паренхимы головного мозга. Выписана из роддома на 2-й нед жизни с диагнозом «Перинатальное повреждение центральной нервной системы». Профилактическую вакцинацию (БЦЖ, гепатит В) перенесла без осложнений.

При наблюдении неврологом по месту жительства до 1 года отмечалось выраженное снижение мышечного тонуса, отсутствие сухожильных рефлексов, задержка моторного развития: голову начала непродолжительно удерживать с 6 мес, сидеть у опоры с 8 мес (самостоятельно не садилась), не переворачивалась. Интеллектуальное развитие не страдало. С рождения на искусственном вскармливании в связи со слабостью сосания. Проводились повторные курсы ноотропной, сосудистой, метаболической терапии, коррекция косолапости этапными гипсовыми повязка-

ми — без значимого эффекта. К одному году жизни сформировались сгибательные контрактуры коленных суставов, выявлена дисплазия тазобедренных суставов.

В 4,5 мес впервые консультирована генетиком. В родословной случаев нервно-мышечных заболеваний не выявлено. При молекулярно-генетическом исследовании исключена спинальная мышечная атрофия. В биохимическом анализе крови выявлено повышение КФК до 2118 Ед/л (при норме 24–170 Ед/л). При проведении поверхностной ЭМГ «получен крайне низкоамплитудный ответ».

Для дальнейшей диагностики направлена в ФГБУ «НЦЗД».

При поступлении: телосложение нормостеническое, выраженная диффузная мышечная гипотония, слабость аксиальной мускулатуры, проксимальных мышц конечностей, лица, — симптомокомплекс «вялого ребенка». Килевидная деформация грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов.

В психоневрологическом статусе: в сознании, менингеальных и общемозговых симптомов нет. Охотно вступает в глазной и тактильный контакт, улыбается, смеется. Понимает обращенную речь в пределах знакомых ситуаций, говорит до 20 простых слов. Речь тихая. Эпизодов судорог не отмечалось.

Черепные нервы: запахи чувствует, зрение предметное, слежение отчетливое. Зрачки округлой формы, прямая и содружественная реакции на свет в норме. Глазные щели симметричные, движения глаз в полном объеме. Нистагма нет. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Лицо гипомимичное, симметричное снижение тонуса лицевой мускулатуры, протрузия языка, слабость жевания. Слух не снижен. Язык, *wula* — по средней линии. Небно-глоточный рефлекс живой, симметричный. Голос тихий. Глотание не нарушено.

Двигательная сфера: непродолжительно удерживает голову, самостоятельно не переворачивается; посаженная, сидит только с опорой, неустойчиво. Лежа на животе, голову не поднимает, ручки из-под себя не достает, не пробует ползти. При тракции за руки не группируется. Тонус мышц диффузно снижен. Мышечная сила снижена симметрично: до 3 баллов в дистальных отделах конечностей, до 2 баллов — в проксимальных отделах конечностей, поясах конечностей, аксиальной мускулатуре. Сухожильные и брюшные рефлексы не вызываются.



Пациентка П., 1 год. Диффузная мышечная гипотония, слабость лицевой мускулатуры, килевидная деформация грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов



Пациентка П., 1 год. Слабость аксиальной мускулатуры при тракционной пробе

Патологических рефлексов нет. Чувствительность сохранена. Тазовые функции: периферические не нарушены, центральные — в стадии формирования.

Результаты обследования

В биохимическом анализе крови: повышение КФК до 1561 Ед/л, АСТ 74 Ед/л; АЛТ 71 Ед/л. Уровень лактата крови натошак 3,8 ммоль/л (при норме до 2,2 ммоль/л). Тандемная масс-спектрометрия (спектр ацилкарнитинов, аминокислот крови) — без патологии.

Игольчатая ЭМГ: признаки первично-мышечного поражения.

Стимуляционная ЭНМГ: скорость проведения по обоим большеберцовым нервам — на нижней границе возрастной нормы.

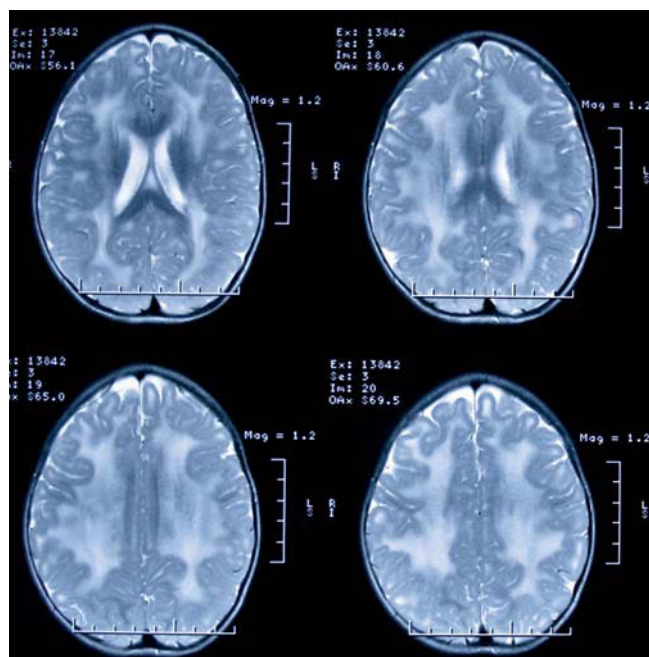
МРТ головного мозга: задержка миелинизации белого вещества головного мозга.

Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна: ослабление межзональной дифференцировки и снижение индекса сонных веретен. Диффузное усиление высокочастотной бета-активности. В лобно-переднецентрально-передневисочных отделах — частые полифазные заостренные альфа-тета-потенциалы и вспышки полиморфной активности. Признаки дисфункции (незрелости) корково-подкорковых взаимодействий, дисфункции, раздражения диэнцефальных структур.

Рентгенография тазобедренных суставов: признаки дисплазии правого тазобедренного сустава.

УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек: без признаков патологии.

Учитывая характерную клиническую картину и данные исследований (симптомокомплекс «вялого ребенка», врожденные контрактуры голеностопных суставов, задержку моторного развития, значительное повышение КФК крови, пора-



МРТ головного мозга пациентки П., 1 год.
Усиление МР-сигнала от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества



Пациентка П., 3 года. Сидит самостоятельно при сохраняющейся диффузной мышечной гипотонии и слабости: неустойчивое удержание головы, невозможность согнуть шею при запрокинутой голове

жения белого вещества головного мозга (по данным МРТ), отсутствие очаговой неврологической симптоматики и нарушений интеллектуального развития, первично-мышечный характер изменений на ЭМГ, заподозрен диагноз мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии 1А типа.

Молекулярно-генетическое исследование: методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование гена *LAMA2*. В экзонах 14 и 50 обнаружены мутации с.2049_2050delAG и с.6993-2A>C в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Ребенок получает регулярное симптоматическое лечение по месту жительства и в НЦЗД.

В настоящее время ребенку 3 года, она демонстрирует соответствующее возрасту психоречевое развитие, отсутствие патологии со стороны внутренних органов, незначительное увеличение объема двигательных навыков (может непродолжительное время сидеть самостоятельно, лучше жует) при сохранении диффузной мышечной гипотонии, слабости, прогрессировании суставных контрактур, несмотря на проводимое реабилитационное лечение и ношение корректирующей обуви и ортезов.

Список рекомендованной литературы

1. Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Шагина О.А., Тибуркова Т.Б., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Поляков А.В. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 83–89.
2. Аверьянов Ю.Н. Врожденная мышечная дистрофия с лейкоэнцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1993; 5: 27–29.
3. Rivier F, Meyer P, Walther-Louvie U, Mercier M, Echenne B, Quijano-Roy S. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 1: 6–20.
4. Geranmayeh F, Clement E, Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., Abbs S., Brueton L., Childs A.M., Jungbluth H., De Goede C.G., Lynch B., Lin J.P., Chow G., Sousa C., O'Mahony O., Majumdar A., Straub V., Bushby K., Muntoni F. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with *LAMA2* mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010; 20 (4): 241–50.
5. Gilhuis H.J., ten Donkelaar H.J., Tanke R.B., Vingerhoets D.M., Zwarts M.J., Verrips A., Gabreels F.J. Nonmuscular involvement in merosin-negative congenital muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2002; 26 (1): 30–6.
6. Matsumura K., Yamada H., Saito F., Sunada Y., Shimizu T. Peripheral nerve involvement in merosin-deficient congenital muscular dystrophy and dy mouse. *Neuromuscul Disord*. 1997; 7 (1): 7–12.
7. Peat R.A., Smith J.M., Compton A.G., Baker N.L., Pace R.A., Burkin D.J., Kaufman S.J., Lamande S.R., North K.N. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2008; 71 (5): 312–21.

МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ (METHYLMALONIC ACIDEMIA)

МКБ-10: E71.1; **ОМIM** 251100, 251110, 277400, 277410, 277380, 606169, 251000

Определение. Метилмалоновая ацидемия (ММА) — наследственная болезнь, обусловленная дефектом фермента метилмалонил-коэнзим А (КоА) изомеразы-2, кобаламин-редуктазы, кобаламин-аланин аденозилтрансферазы, проявляющаяся задержкой психического и нарушениями физического развития, непостоянной гиперглицинемией, наличием в моче метилмалоновой кислоты и кетокислот с длинной углеродной цепью (встречаются 2 типа заболевания: врожденный/неонатальный и приобретенный, из которых последний связан с дефицитом витамина В₁₂).

Синонимы: метилмалоновая ацидурия.

Эпидемиология. Ранняя (тяжелая) форма болезни встречается с частотой 1:50 000 живых новорожденных.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Ген ММА картирован на коротком плече хромосомы 6 (локус бр21.2-р12); ген, кодирующий ММА сblA тип, картирован на 4q31.21.

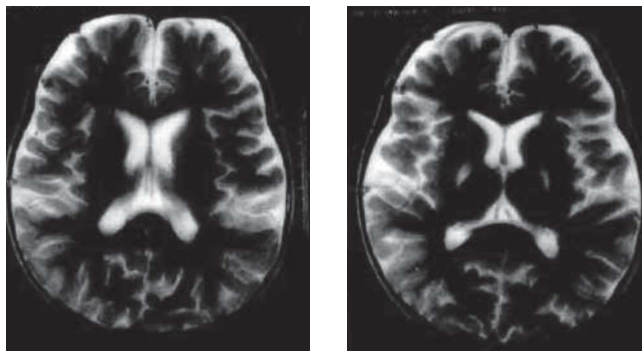
Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено недостаточностью ферментов В₁₂-зависимой метилмалонил-КоА карбонилмутаза, В₁₂-независимой метилмалонил-КоА рацемазы или нарушением процессов синтеза и транспорта 5'-дезоксиаденозинкобаламина, в связи с чем выделяют несколько гетерогенных форм:

- 1) витамин В₁₂-зависимая ММА (типы А и В), вызванная дефектом синтеза аденозилкобаламина,
- 2) витамин В₁₂-зависимая ММА с гомоцистинурией (типы С и D), обусловленная аналогичным дефектом;
- 3) ММА вследствие дефицита метилмалонил-КоА мутаза;
- 4) ММА, обусловленная дефицитом метилмалонил-КоА рацемазы.

Клинические проявления

Спектр клинических проявлений ММА простирается от умеренных срыгиваний и беспокойства до судорог и коматозного состояния.

Острый дебют (чаще на первом месяце жизни): тошнота и рвота, трудности при вскармливании, вялость, летаргия, отставание в физическом развитии, метаболический кетоацидоз, явления дегидратации, гипогликемия и гипераммониемия. Судороги отмечаются примерно у 25% детей.



Больная А., 1 год 3 мес. Диагноз «Метилмалоновая ацидурия». МРТ головного мозга

В более старшем возрасте преобладает отставание в психомоторном развитии, иногда хореоатетоз и судороги, а также поражение кожи (эритематозный дерматит). Сопутствующее снижение иммунитета обуславливает частые инфекционные болезни.

В связи с выраженной дефицитарностью лечебных диет у детей с ММА страдают показатели физического развития (может отмечаться значительное отставание в наборе массы тела).

Диагностика

Выявление специфической органической ацидурии, наличие метилмалоновой кислоты в моче, крови, определение ферментативной активности креатинфосфокиназы.

При проведении дифференциальной диагностики между ММА и пропионовой ацидезией основным *лабораторным признаком* является обнаружение метилмалоновой кислоты в моче и крови.

В моче и крови обнаруживаются также пропионовая кислота, 3-ОН-пропионовая кислота, метил-лимонная кислота; в моче определяется наличие пропионилглицина и пропионилкарнитина, а в крови — повышение уровня глицина.

Методы нейровизуализации (КТ, МРТ): признаки атрофии корковых отделов головного мозга, нарушения миелинизации, расширение ликворных пространств, изменения в области базальных ганглиев.

Новорожденным с ММА необходим постоянный мониторинг кислотно-щелочного состояния (в целях своевременной коррекции метаболического ацидоза).

С целью пренатальной диагностики ММА рекомендуется исследовать содержание органических кислот и гомоцистеина в амниотической жидкости.

Лечение. Основой терапии ММА является применение лечебных диет с минимализацией эндогенной выработки метилмалоновой кислоты и ограничения алиментарного поступления в организм пропиогенных аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина). Используют диеты со значительным ограничением белка (до 0,75–1,4 г/кг в сутки) и соответствующей дотацией незаменимых аминокислот (кроме валина, метионина, треонина и изолейцина). Используются метаболические формулы (аминокислотные смеси, лишённые пропиогенных компонентов): ХМТВИ Analog, ХМТВИ Махамайд, ХМТВИ Махамум и ММА/РА Anamix Infant.

С целью снижения уровня пропионата в кишечнике применяются антибактериальные препараты (метронидазол в дозе 10–15 мг/кг в сутки и др.).

Для профилактики/коррекции вторичного дефицита карнитина используется его длительная дотация (30–200 мг/кг в сутки, чаще 50–100 мг/кг в сутки).

В лечении витамин В₁₂-зависимых форм ММА используют различные формы указанного витамина (аденозилкобаламин, гидроксикобаламин и др.) в дозе около 15 мг/сут.

Для коррекции избыточного накопления токсичного аммиака (NH₃) используется N-карбамилглутамат. В неонатальном периоде развитие тяжелой гипераммониемии может потребовать проведения гемодиализа.

В связи с описанием биотин-респонсивного варианта ММА возможно применение витамина Н.

Разрабатываются методы генно-инженерной терапии ММА. Рекомендации по применению соматотропного гормона (для коррекции отставания пациентов в росте) не убедительны.

Прогноз. Неблагоприятный, особенно при *mut⁰*-генотипе.

Список рекомендованной литературы

1. Лечебные продукты при метаболических заболеваниях: Справочник. М.: SHS International/Nutricia Advanced Medical Nutrition. 2008. 72 с.
2. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Харабадзе М.Н., Новиков П.В. Анализ фенотипических проявлений и эффективности комплексного лечения детей, страдающих наследственными болезнями обмена органических кислот. *Вопросы детской диетологии*. 2011; 9 (1): 12–16.
3. Обоснование и разработка специализированных продуктов питания для детей с наследственными нарушениями аминокислотного обмена (тирози-немия, гомоцистинурия) и органическими ацидуриями (пособие для врачей). М.: МЗuCP РФ/ФАЗuCP/РАМН/ГУ НИЦЗД РАМН. 2005. 80 с.
4. Gebhardt B., Vlaho S., Fischer D. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2003; 79: 303–304.
5. Frazier D., Ekvall S.W., Ekvall V.K. Methylmalonic acidemia and propionic academia. Chapter 42. In: Pediatric Nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment. 2nd ed. Oxford University Press. Oxford/New York. 2005. P. 298–301.
6. Koletzko B., Bachmann C., Wendel U. Antibiotic therapy for improvement of metabolic control in methylmalonic aciduria. *J Pediatr*. 1990; 117: 99–101.
7. Roth K.S., Yang W., Allan L., Saunders M., Gravel R.A., Dakshinamurti K. Prenatal administration of biotin in biotin responsive multiple carboxylase deficiency. *Pediatr Res*. 1982; 16: 126–129.
8. Zass R., Leupold D., Fernandez M.A., Wendel U. Evaluation of prenatal treatment in newborns with cobalamin-responsive methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 1995; 18: 100–101.
9. Zhang Y., Yang Y.L., Hasegawa Y., Yamaguchi S. et al. Prenatal diagnosis of methylmalonic aciduria by analysis of organic acids and total homocysteine in amniotic fluid. *Chin Med J*. 2008; 121: 216–219.

МУКОВИСЦИДОЗ (CYSTIC FIBROSIS)

МКБ-10: E 84; OMIM 219700

Определение. Муковисцидоз — системное наследственное заболевание, характеризующееся поражением желез внешней секреции.

Синонимы: кистозный фиброз.

Эпидемиология. Встречается с популяционной частотой в среднем 1:10 000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутации гена, ответственного за синтез белка МВТР (трансмембранный регулятор муковисцидоза, CFTR). Ген расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы.

Белок МВТР является хлоридным каналом между эпителиальными клетками и межклеточной жидкостью. При нарушении ионного транспорта изменяется электролитный состав секрета экзокринных желез (в бронхах, поджелудочной

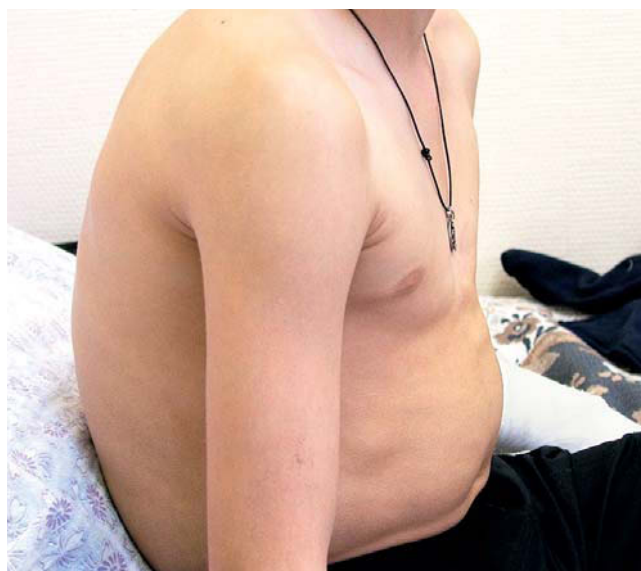


А, Б. Пациентка А., вес 16 кг (ниже 3-го перцентиля).
Диагноз «Муковисцидоз» был впервые поставлен
в возрасте 9 лет

А, Б. Пациентка А., 11 лет. Вес 32 кг.
На фоне базисной терапии в течение первых
двух лет



Деформация грудной клетки — «килевидная форма», вздутие верхних отделов, сужение в области нижних ребер: у 15-летнего подростка, впервые диагностирован муковисцидоз



Деформация грудной клетки: бочкообразная форма, выраженное вздутие, западение грудины у подростка с тяжелым течением муковисцидоза



Характерный симптом «барабанные пальцы» и «часовые стекла» у ребенка с тяжелым течением муковисцидоза (утолщение фаланг кистей)



Характерный симптом «барабанные пальцы» и «часовые стекла» у ребенка с тяжелым течением муковисцидоза (утолщение фаланг пальцев ног)

железе, кишечнике, уrogenитальном тракте и др.), что делает его чрезмерно густым и вязким.

Описано более 2000 мутаций гена муковисцидоза и более 270 полиморфизмов, что обуславливает разнообразие клинической картины. В России наиболее часто встречаются следующие мутации: *F508del* (52,79%), *CFTRdele2,3* (6,32%), *E92K* (2,65%), *2184insA* (2,02%), *3849+10kbC>T* (1,65%), *2143delT* (1,65%), *G542X* (1,33%), *N1303K* (1,33%), *W1282X* (1,11%), *L138ins* (1,06%).

Клинические проявления

Симптомы **меконияльного илеуса** у новорожденного, больного муковисцидозом, появляются в первые часы жизни. На 1-м году жизни отмечаются **кишечные симптомы**: частый (4–6 и более раз в день), обильный, жирный, замазкообразный стул с гнилостным запахом; боли в животе; малая прибавка в весе,



Рентгенограмма придаточных пазух носа у больного муковисцидозом (13 лет): тотальное затемнение. Диагноз «Хронический двусторонний синусит» (Хронический пансинусит служит проявлением основного заболевания, имеет упорное течение, требует ежедневного туалета, промывания, ингаляций, например с дорназой альфа. Как правило, лечится консервативно. Оперативное вмешательство проводится по жизненным показаниям)

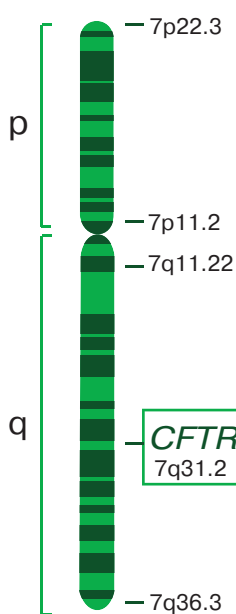
несмотря на повышенный аппетит; гепатомегалия; выпадение прямой кишки.

Синдром псевдо-Бартера: сочетание гипохлоремии, гипокалиемии и метаболического алкалоза *нередко* наблюдается у детей раннего возраста, особенно первых месяцев жизни, вследствие потерь электролитов с потовой жидкостью; проявляется гипотрофией (без обезвоживания), остановкой в весе, анорексией и рвотой.

Легочные проявления: пневмония у грудного ребенка, наличие стойкой обструкции, тахикардии с втяжениями межреберий, хрипы в спокойном периоде, длительный кашель с вязкой мокротой. Характерно затяжное рецидивирующее течение пневмонии, нередко с абсцедированием, ранним появлением бронхоэктазов и легочных булл.

ЛОР-патология относится к осложнениям и/или проявлениям муковисцидоза, значительно ухудшает не только течение болезни, но и качество жизни пациентов. Наиболее часто наблюдают хронический синусит, полипозное поражение полости носа и околоносовых пазух, что объясняется основными патогенетическими процессами при муковисцидозе

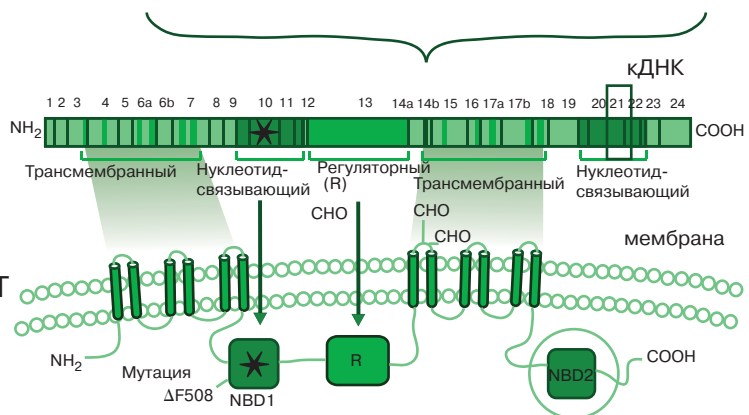
Хромосома 7



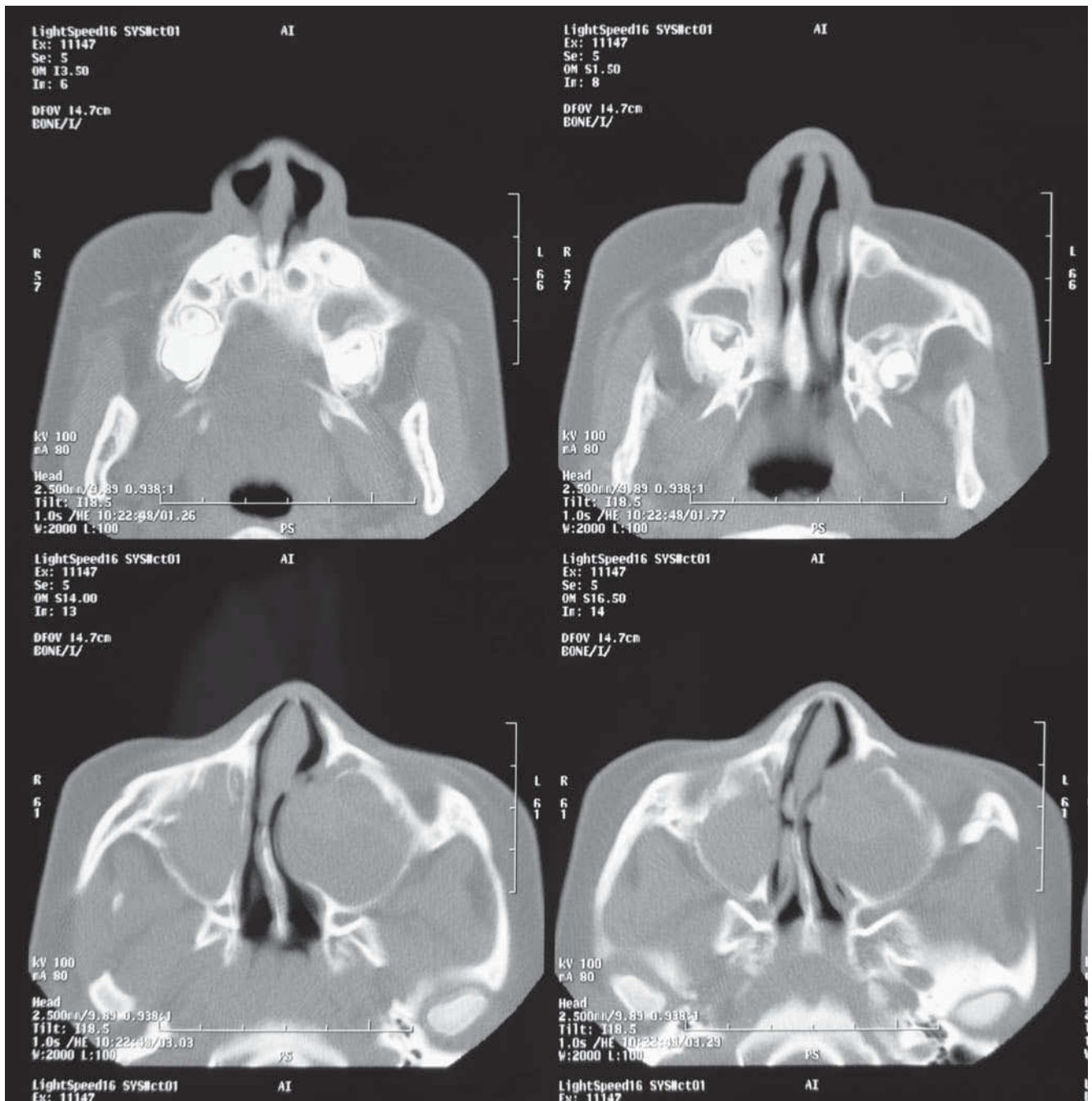
- Известно более 2000 мутаций гена. Наиболее частые:
- F308 del
 - CFTR del2,3
 - N1303K**
 - W1282X
 - 3821delT
 - 2143delT
 - 2184insA
 - S1196X
 - G542X
 - R334P
 - 394delTT
 - 3849+10kbC-T
 - 1677delTA
 - 604insA

Распространенность мутации N1303K в различных популяциях от 1,3 до 3%. Локализация в гене – 21 экзон, в белке – второй нуклеотид-связывающий блок.

Мутация приводит к замене аминокислоты лизина на аспарагин. Характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями с преимущественным поражением поджелудочной железы и легких



Характеристика выявленной мутации N1303K



Компьютерная томография придаточных пазух: полипы носа

(образованием вязкого секрета и, как следствие, нарушением мукоцилиарного клиренса с развитием хронического воспаления). Хронические гиперпластические процессы в околоносовых пазухах могут приводить к значительным деструкциям костных стенок пазух, перегородки носа, при этом плохо поддаются консервативной терапии и часто рецидивируют при хирургических вмешательствах.

У некоторых больных первые легочные проявления муковисцидоза возникают *на 2–3-м году жизни или в более поздние сроки*: обычно это пневмония со склонностью к затяжному течению.

У детей старшего возраста часто наблюдаются затяжные бронхиты с обструктивным синдромом, развитие деформации грудной клетки, изменения концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» с характерной деформацией

ногтевых пластинок в виде часовых стекол, формирование сердечной недостаточности по типу легочного сердца.

Диагностика

Потовый тест. Классический метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959) является «золотым стандартом» диагностики, проводится троекратно. Пограничные значения хлора 40–59 ммоль/л, патология — 60 ммоль/л и выше.

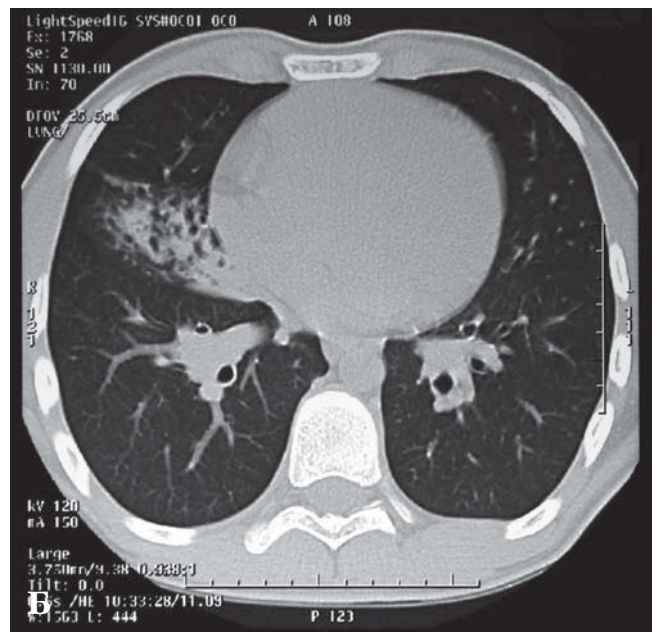
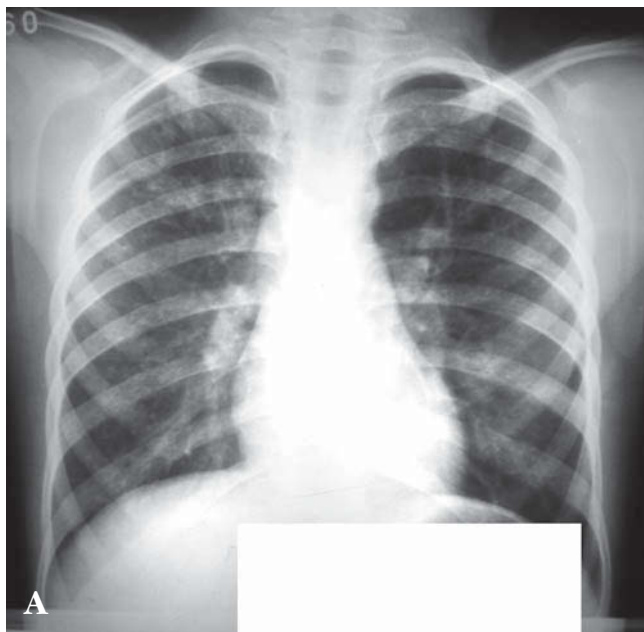
Потовый тест с помощью специальных потовых анализаторов («Нанодакт», «Макродакт») позволяет получить результат электролитов в течение 30 минут с минимальной навеской 3–10 мкг.

При определении проводимости положительным результатом считается показатель выше 80 ммоль/л, пограничным — 50–80 ммоль/л, нормальным — до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

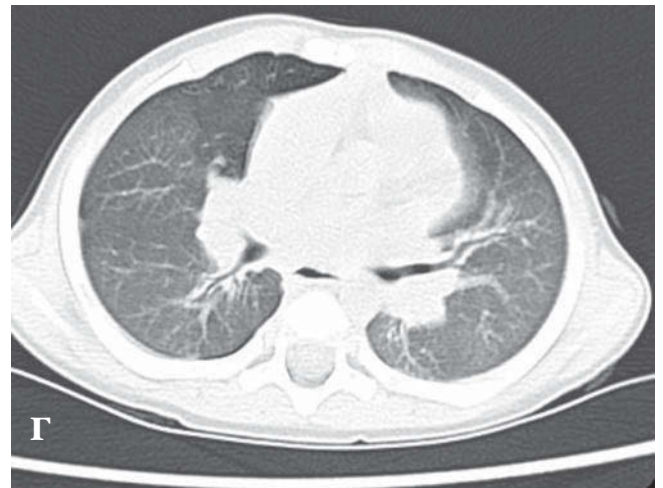
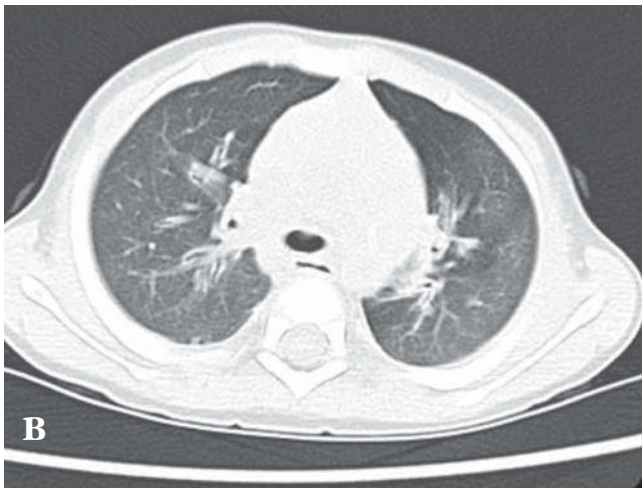
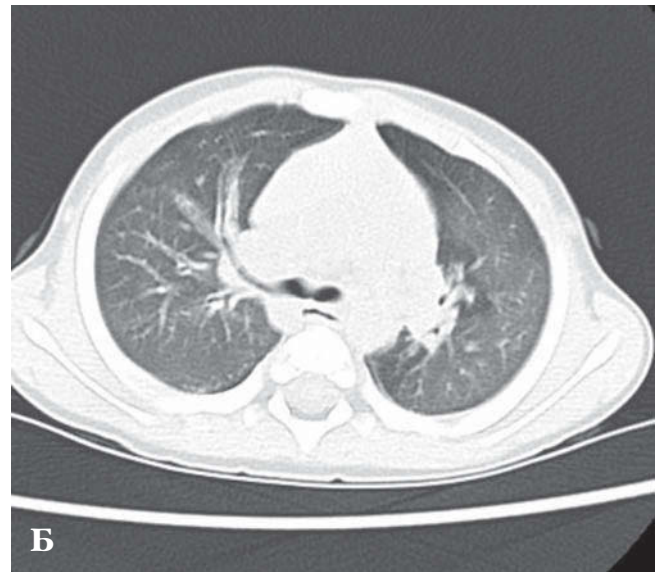
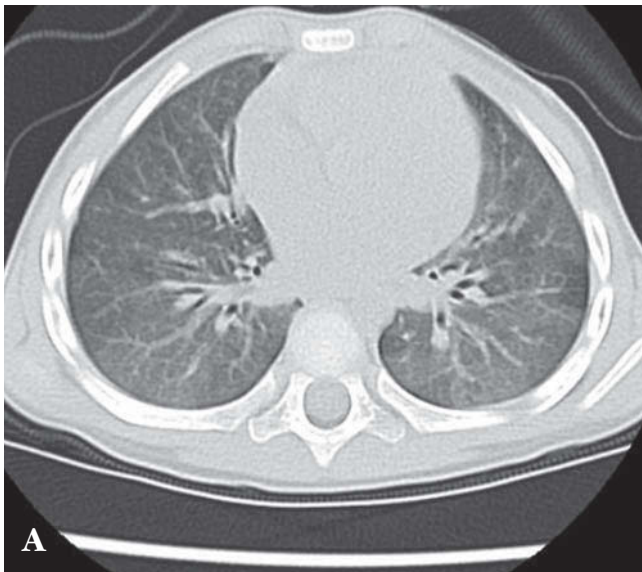
Исследование разности назальных потенциалов используется в качестве дополнительного теста. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 до -40 mV, у больных муковисцидозом — от -40 до -90 mV.

Исследование ДНК позволяет определить мутацию в гене муковисцидоза, также в настоящее время проводится секвенирование гена муковисцидоза. Молекулярно-генетическое исследование проводится с определением 14 наиболее частых мутаций в гене *CFTR* (*del21kb*, *delF508*, *delI507*, *1677delTA*, *2143delT*, *2184insA*, *394delTT*, *3821delT*, *G542X*, *W1282X*, *N1303K*, *L138ins*, *R334W*, *3849+10kbc->T*).

Определение панкреатической эластазы 1 в кале (норма 200–500 мкг/г). Колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетель-



А, Б. Рентгенограмма и компьютерная томография грудной клетки подростка. Диагноз «Муковисцидоз» впервые поставлен в 17 лет. Видны множественные бронхоэктазы обоих легких, участки пневмофиброза С-6 справа и инфильтрация. Клинический диагноз: «Муковисцидоз, обострение по пневмоническому типу»



А–Г. Ранние проявления муковисцидоза: острая и хроническая перибронхиальная инфильтрация, результатом которой является обструкция периферических дыхательных путей. На компьютерных томограммах (1 А–Г) отмечается выраженное диффузное утолщение стенок бронхов, неравномерность пневматизации с участками вздутия легочной ткани. Признаков бронхоэктазии на данном этапе, как правило, не отмечается, либо имеется легкая степень выраженности бронхоэктатических изменений, когда диаметр просвета бронха несколько больше или сопоставим с соответствующей ветвью легочной артерии

свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы, снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

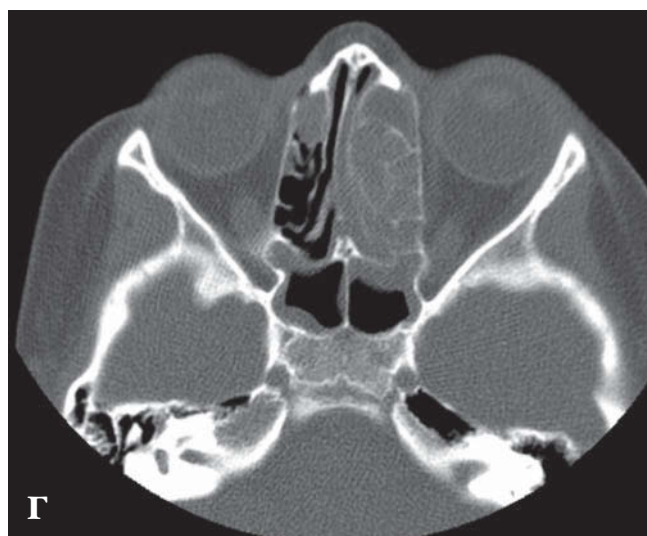
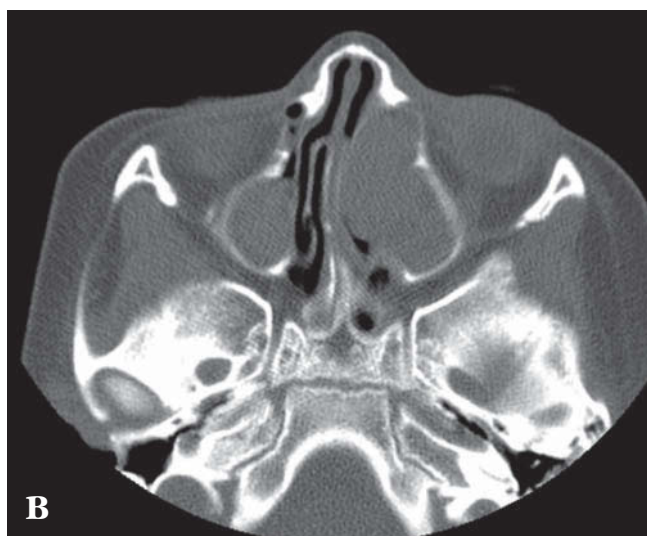
Копрограмма: большое количество нейтрального жира, жирных кислот, а также повышенное содержание мышечных волокон, клетчатки и крахмальных зерен в кале.

Скрининг новорожденных на муковисцидоз введен на территории Российской Федерации с 2006 г.: он направлен на раннее выявление заболевания (до появления клинической симптоматики) и основан на определении иммунореактивного трипсина в сухом пятне капиллярной крови новорожденного. Анализ берется на 4-й день жизни доношенного ребенка и на 7-й день — у недоношенного ребенка. Норма иммунореактивного трипсина — менее 70 нг/мл. При

положительных результатах необходимо сразу продолжить обследование в специализированном центре. Ретест проводится на 21–28-й день жизни.

Изменения верхних дыхательных путей. Хронический гнойный пансинусит, у некоторых больных выявляются полипы носа (с 10 лет и ранее) и др.

Исследование функции внешнего дыхания выявляет вентиляционные нарушения, которые более выражены у тяжелых больных, характер нарушений меняется от обструктивного до комбинированного.



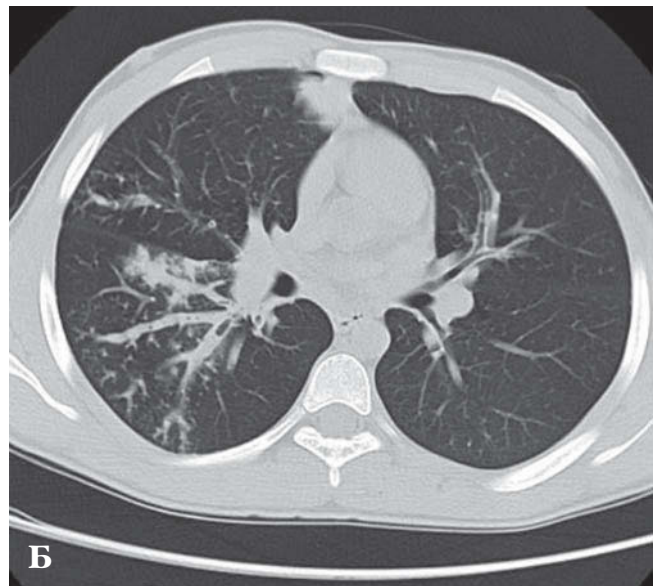
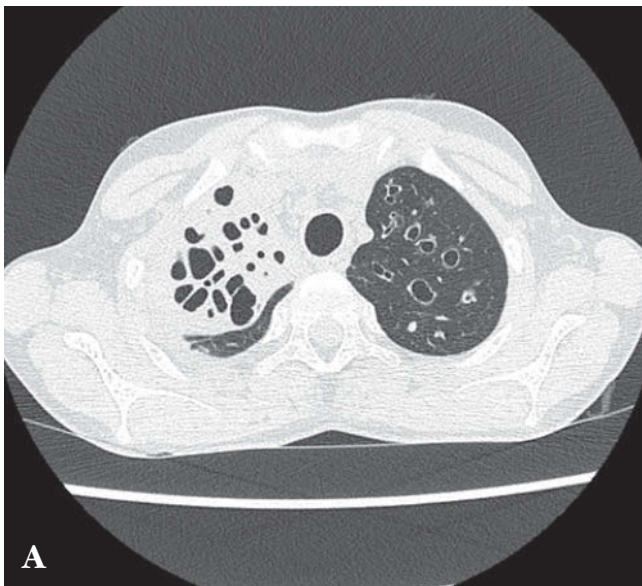
А–Г. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух больного муковисцидозом в возрасте 5 лет с хроническим синуситом и развитием полипозного процесса. Выявляется тотальное снижение пневматизации верхнечелюстных пазух за счет субстрата неоднородной плотности с явлениями естественного контрастирования от 19 до 70 НУ (мягкотканое образование с участками воспалительного отека слизистой оболочки) с четкими неровными контурами без признаков инфильтративного роста. Образование из левой верхнечелюстной пазухи пролабирует в полость носа через естественное соустье в среднем носовом ходе, вызывая смещение перегородки носа в сторону меньшего поражения. Значительно снижена пневматизация решетчатых пазух слева. Медиальные стенки гайморовых и решетчатых пазух истончены и смещены в полость носа. Распространение воспалительного и полипозного процесса из околоносовых пазух в орбиту или полость черепа не отмечается

Рентгенологическая картина и КТ-картина легких при муковисцидозе характеризуется распространенностью и многообразием изменений на фоне выраженного вздутия легочной ткани. Уже на ранних стадиях заболевания можно выявить сочетание эмфиземы и резко усиленного, деформированного легочного рисунка, множественных бронхоэктазов.

Наиболее часты изменения в виде перибронхиальной инфильтрации, очагов пневмосклероза, участков ателектаза и эмфиземы, распространенных бронхиальных деформаций с формированием типичных для муковисцидоза каплевидных бронхоэктазов, изменения хода бронхов; четкообразная неравномерность просвета бронхов III–VI порядков выявляется в сегментах верхней и средней долей правого легкого, а также в верхушечных сегментах нижних долей легких. Просветы бронхов и бронхиол, а также бронхоэктазы в различной степени выраженности заполнены патологическим (густым гнойным) содержимым.

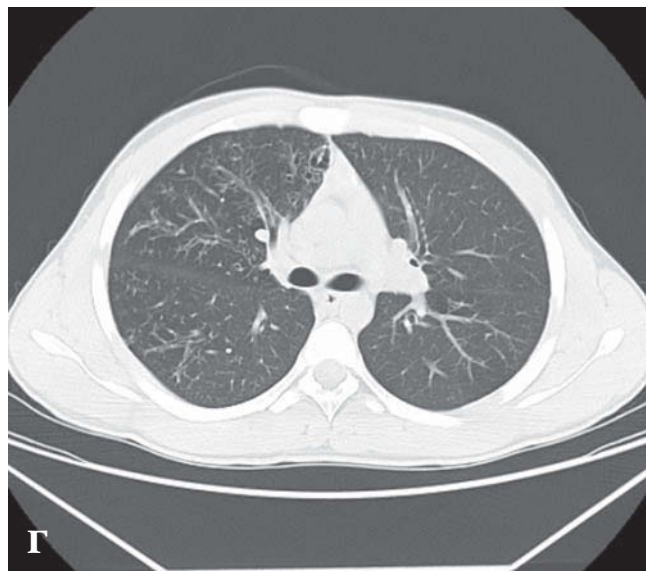
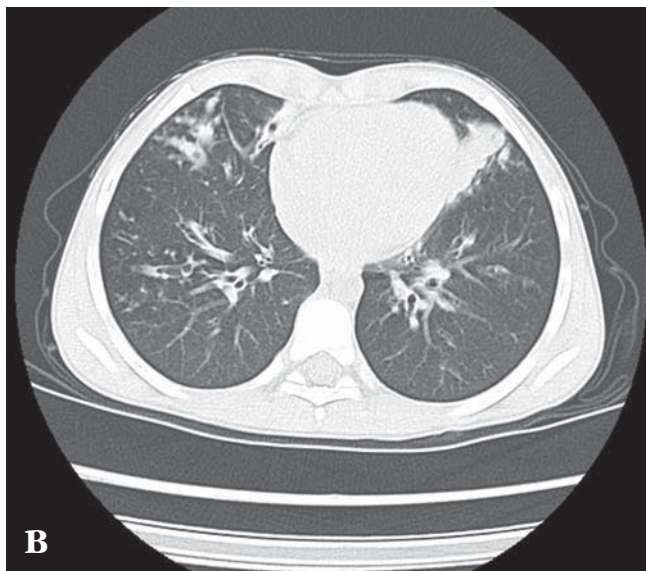
Изменения в печени: фиброз, билиарный цирроз, печеночные пробы длительно остаются в пределах нормы.

Лечение. Лечение муковисцидоза проводится в течение всей жизни. Комплекс базисной терапии состоит из двух частей: медикаментозная (ферменты, муколитики, антибиотики, симптоматическая терапия) и немедикаментозная (кинезитерапия, спорт, психологическая поддержка, санаторная реабилитация).



А. Компьютерная томография высокого разрешения больной муковисцидозом в возрасте 10 лет показывает ателектаз верхней доли правого легкого, на фоне которого прослеживаются множественные мешотчатые бронхоэктазы. На остальном протяжении легочных полей пневматизация неравномерная, с обширными участками вздутия, на фоне чего определяются распространенные двухсторонние бронхо- и бронхиолоэктазы различной формы и величины, расположенные преимущественно в верхних и средних отделах легких. Часть бронхов в дистальных отделах заполнены патологическим содержимым. В S6 нижней доли правого легкого тонкостенная воздушная булла

Б. Компьютерная томография высокого разрешения больных муковисцидозом в возрасте 7 и 10 лет, где среди распространенных бронхитических изменений по типу бронхо- и бронхиолоэктазов в разной степени выраженности определяются фокусы пневмонии (в S3 верхней доли и S6 нижней доли правого легкого). Обострение процесса по пневмоническому типу



В. На компьютерной томографии высокого разрешения больной муковисцидозом, 7 лет, на фоне значительной деформации легочного рисунка с наличием распространенных бронхо- и бронхиолоэктазов в S3 верхней доли правого легкого. Вдоль междолевой плевры нижнего язычкового сегмента (S5) слева определяются зоны фиброзных изменений легочной ткани

Г. Компьютерная томография высокого разрешения больной муковисцидозом, 12 лет, вне обострения процесса. Распространенные, но умеренные бронхоэктатические изменения с малой степенью выраженности перибронхиальной инфильтрации. Практически отсутствуют мукоидные пробки. В эмфизематозные изменения вовлечены не более 5 сегментов с каждой стороны

Базисное лечение. Больной муковисцидозом должен получать лечение в течение всей жизни. Большинство пациентов, особенно при хронической синегнойной инфекции и тяжелом течении заболевания, нуждаются в курсах внутривенной антибактериальной терапии каждые 3–4 месяца: вводятся препараты в зависимости от чувствительности микрофлоры в течение 14–28 дней. Проникновению антибиотиков в колонии псевдомонад способствует применение азитромицина: его вводят альтернирующими длительными курсами, 3 раза в неделю по 1 дозе (10 мг/кг).

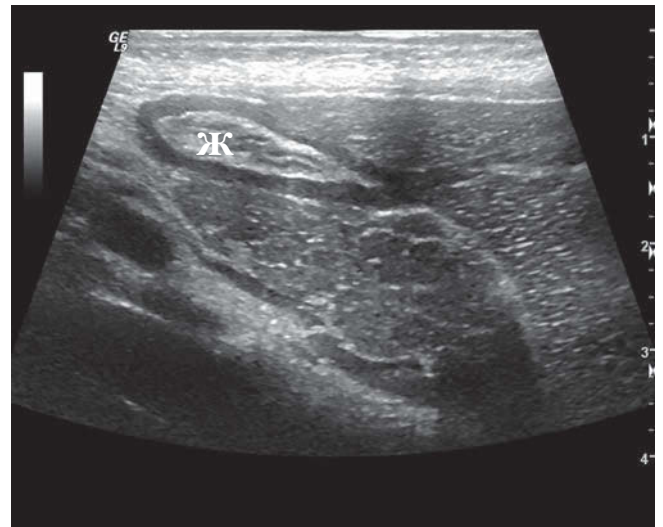
Ингаляционные антибиотики. Для базисной терапии при хроническом высеве синегнойной палочки используют специальные растворы антибиотиков (тобрамицин, полимиксин) для небулайзерной терапии. Инновационной формой в терапии синегнойной инфекции является порошковая форма тобрамицина (Тоби Подхалер).

Противовоспалительная терапия. Подавить полностью воспалительный процесс в легких с помощью антибиотиков удастся не всегда. С этой целью проводят альтернирующие курсы *ибупрофена* и других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также глюкокортикостероидов (редко, по особым показаниям).

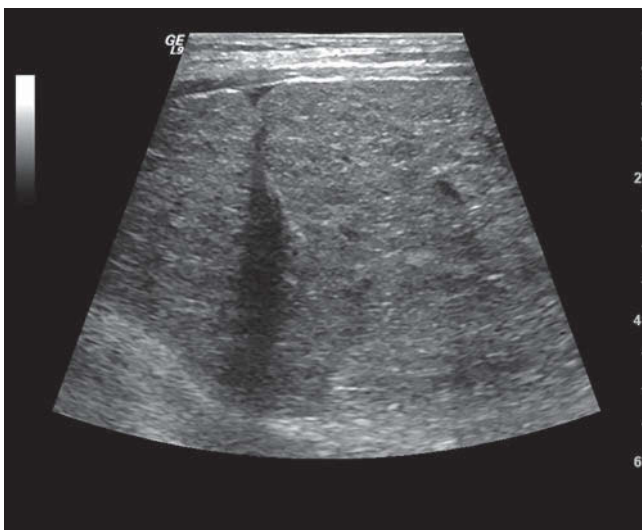
Муколитическая терапия является обязательной для всех больных муковисцидозом. Применяются препараты *N-ацетицистеина*, *амброксола гидрохлорида* и *карбоцистеина*: внутрь и в виде ингаляций. Муколитики из различных групп применяются в сочетании, например *ацетицистеин внутрь + ингаляции амброксола*.



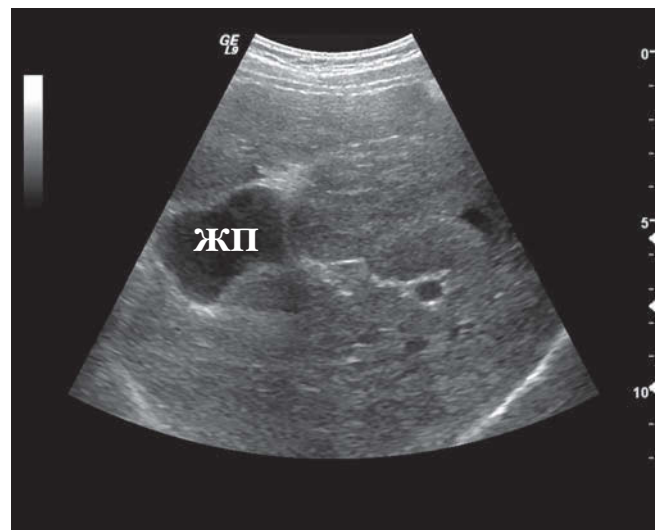
Эхограмма поджелудочной железы (обозначена стрелками) ребенка 4 лет с муковисцидозом, поперечный срез. В паренхиме поджелудочной железы определяются множественные кисты — гипэхогенные образования овальной формы с четким контуром



Эхограмма поджелудочной железы (обозначена стрелками) ребенка 8 лет с муковисцидозом, продольный срез. В паренхиме поджелудочной железы определяются множественные кисты — гипэхогенные образования овальной формы с четким контуром. «Ж» — желудок с утолщенными стенками



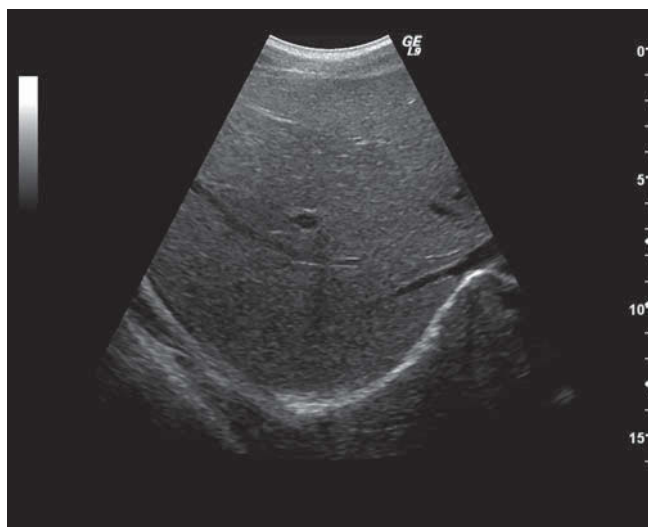
Эхограмма печени (косой срез) ребенка 13 лет с муковисцидозом. Контур печени неровный, эхогенность паренхимы повышена, выраженная неоднородность паренхимы из-за множественных крупных и средних участков повышенной эхогенности



Эхограмма печени (косой срез) ребенка 14 лет с муковисцидозом. Эхогенность паренхимы повышена, выраженная неоднородность паренхимы из-за множественных крупных участков повышенной эхогенности. «ЖП» — деформированный, увеличенный желчный пузырь

Наиболее эффективным муколитиком при муковисцидозе является рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза — дорназа альфа (Пульмозим): постоянно с момента постановки диагноза.

Используют гипертонический раствор: 5–7% NaCl по 4 мл 2–3 раза в день через небулайзер.



Эхограмма печени (косой срез) ребенка 10 лет с муковисцидозом. Эхогенность паренхимы умеренно повышена, отмечается мелкоочаговая неоднородность

Бронхолитики. Бронхоспазм, особенно при легочной форме заболевания, встречается практически у всех больных муковисцидозом. С бронхолитической целью обычно применяются комбинированные препараты (например, раствор фенотерола и ипратропия бромиды) в виде небулайзерных ингаляций 2–3 раза в день. С целью профилактики постнагрузочного бронхоспазма ингаляцию с бронхолитиком проводят непосредственно перед занятиями кинезитерапией.

Специальная кинезитерапия при муковисцидозе

Кинезитерапия — комплекс специальной дыхательной гимнастики и общей лечебной физической культуры, который показан всем детям с муковисцидозом.

Ферменто- и диетотерапия. Заместительная терапия нарушенной функции поджелудочной железы проводится панкреатическими ферментами в виде минимикросфер при каждом приеме пищи (в среднем 5000 единиц Ед липазы/кг веса в сут). Рацион по калорийности должен превышать на 20–50% возрастную норму. Следует подсаливать пищу (1–5 г в сут). Необходимо обеспечить прием достаточного количества жидкости, особенно детям грудного возраста.

Достижение и поддержание нормального нутритивного статуса у пациентов с МВ зачастую затруднено, в то же время это тесно коррелирует с прогнозом и выживанием. Широкий ассортимент смесей и дополнительные методы с использованием ферментов поджелудочной железы могут быть эффективны при МВ.

Полуэлементная формула Peptamen (Nestle) без дополнительного приема ферментов усваивается также хорошо, как стандартная (полимерная) формула Isocal с дополнительной заместительной терапией ферментами у больных муковисцидозом с недостаточностью функции поджелудочной железы. Продукты для детей с МВ были специально разработаны Peptamen Junior и Peptamen Junior Advance. В состав смесей входит гидролизованный белок молочной сыворотки и СЦТ для лучшего усвоения и эффективной абсорбции.

Лечение обострений. Основа лечения обострений муковисцидоза — внутривенная антибактериальная терапия: курсы не меньше 3–4 недель, должны состоять из двух препаратов в максимальных дозах (например, два препарата внутривенно и один в ингаляциях).

Витаминотерапия. Всем больным необходимо постоянное дополнительное введение жирорастворимых витаминов: А, D, Е и К. Детям с дефицитом веса дополнительно вводится лечебное питание в виде высококалорийных смесей.

Урсодезоксихолевая кислота применяется постоянно для профилактики холестаза, цирроза печени.

Новые виды терапии. Активно разрабатываются методы воздействия на клетку при разных классах дефекта белка МВТР (персонифицированная фармакогенетическая терапия), определенные успехи получены в ходе многоцентровых рандомизированных исследований, в частности одобрен к применению ивакафтор, показанный для пациентов с мутацией G551D (с 2014 года дополнительно еще и при мутациях G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D).

В феврале 2016 года планируется расширить этот спектр за счет следующих мутаций: 2789+5G- > A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+3A->G, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, R1070W, F1074L, D1152H и D1270N.

Второй молекулой, одобренной к применению у пациентов с МВ (генотип F508/F508) является сочетание Люмакафтора и Ивакафтора.

Диспансерное наблюдение. Диспансерное наблюдение за больными муковисцидозом должно проводиться при участии специалистов специализированных центров муковисцидоза.

Прогноз. Прогноз муковисцидоза остается серьезным, однако, чем раньше ставится диагноз и начинается базисная терапия, тем прогноз благоприятней. В последние годы с увеличением продолжительности жизни больные муковисцидозом занимают определенную социальную нишу и ведут активный образ жизни (учатся в школе, вузе, работают, создают семьи).

Клинический пример

Девочка А., 31.12.2000 года рождения (см. рис. на стр. 152).

Из анамнеза: родилась от 3-й беременности (1-я — в 1990 г., ребенок с диагнозом гемморагического колита умер в возрасте 4 мес; 2-я — девочка, 17 лет, здорова), протекавшей без особенностей, 3-х срочных родов. Масса тела при рождении 3400 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале APGAR 8 баллов. Приложена к груди на 1-е сут, естественное вскармливание — до 14 дней. БЦЖ — в роддоме, ревакцинация не проводилась. Реакция Манту: в 3 года папула 10 мм, в 4 года — 11 мм, с 5 до 8 лет — не проводились, в 9 лет — отрицательная. Прививки по возрасту до 4 лет, далее не проводились. Аллергия на шерсть кошки (отек Квинке) и мандарины.

С 2,5 мес отмечается жидкий частый стул. Наблюдалась гастроэнтерологом по поводу «Дисбактериоза». В возрасте 8 мес в связи с рвотой и жидким стулом госпитализирована в инфекционную больницу по месту жительства. В течение первого года жизни отмечено 2 эпизода пневмонии, в дальнейшем — частые бронхиты, пневмонии 1 раз в год (антибактериальная, симптоматическая терапия). Массу тела набирала плохо, постоянно наблюдается амбулаторно гастроэнтерологом.

В возрасте 4,5 лет, по данным копрологии, много нейтрального жира. При обследовании в стационаре по месту жительства была исключена целиакия, про-

ведены трижды потовые пробы — положительно (от 76 до 86 ммоль/л). Однако, диагноз «Муковисцидоз» выставлен не был.

С 5,5 лет болеет реже.

Ухудшение состояния с 7 лет: появились кашель, утомляемость, слабость, тошнота, перестала прибавлять в весе. Принимала фтивазид в течение 3 нед, усилилась тошнота. По данным рентгенографии была госпитализирована: остаточные явления пневмонии (назначен внутривенно цефтриаксон). Через 3 нед — повторное ухудшение состояния, кашель (повторная антибиотикотерапия, инъекции преднизолона — с временным улучшением). Выявлено значительное увеличение печени; в 4 раза превышена норма трансаминаз. Через полгода — два обострения с усилением кашля, подъемом температуры до фебрильных цифр, появилась потливость. Обследована в противотуберкулезном диспансере по месту жительства, при посеве мокроты выявлены кислотоустойчивые микобактерии. Проведена терапия цефотаксимом, гентамицином, амикацином, изониазидом (10% 2 мл в/м) под контролем ГУ ЦНИИТ г. Москвы. Туберкулез был исключен, посев на МБТ — отрицательный. Далее обследование продолжено в НЦЗД. На КТ органов грудной клетки выявленные изменения (бронхоэктазы, признаки обструктивного бронхита, участки пневмофиброза). Проведен потовый тест на аппарате «Макродакт»: электролиты пота 126 ммоль/л — результат положительный. Диагноз муковисцидоза впервые был выставлен в возрасте 9 лет. Подтвержден генетически: гомозигота по мутации *delF508*. В мокроте рост *Pseudomonas aeruginosa*, много нейтрального жира в кале, панкреатическая эластаза-1 кала: 69 мкг/г (тяжелая степень панкреатической недостаточности).

Дополнительно: на основании данных анамнеза, результатов лабораторно-инструментальных обследований (положительный анализ крови на антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе, результаты биопсии тощей кишки) был выставлен сопутствующий диагноз: «Целиакия».

Объем базисной терапии

- Безглютеновая диета + дополнительное специальное питание;
- Креон 10 000: по 8 капсул в день, Креон 25 000: по 9 капсул в день (в зависимости от вида и объема пищи);
- Пульмозим: 1 ингаляция в день через небулайзер;
- Урсосан: по 3 капсулы на ночь (750 мг);
- Сумамед: 125 мг по схеме 3 раза в нед;
- Лазолван: 1 табл. × 2 раза в день;
- витамин Е: по 200 МЕ в день;
- витамин D₂: 1 капля в день;
- Викасол: 1 табл. в нед;
- Капотен: 0,25 по 1/2 табл. × 3 раза в день (умеренная легочная гипертензия по данным эхографии сердца);
- ингаляции колистина: по 1 млн ЕД × 2 раза в день в течение 8 мес в постоянном режиме; затем ингаляции с раствором тобрамицина: 300 мг × 2 раза в день (28 дней, 28 дней перерыв, несколько курсов).

За время наблюдения в течение 5 лет девочка хорошо прибавила в весе — 25 кг (в начале наблюдения в возрасте 9 лет вес составлял 19 кг, в 14 лет — 46 кг), значи-

тельно улучшились показатели флоуметрии (ОФВ₁ в 9 лет — 70%, 14 лет — 99%). В настоящее время девочка продолжает наблюдаться в Центре, соблюдает все рекомендации, хорошо развивается, активно занимается спортом, учится в школе.

Список рекомендованной литературы

1. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. Методические рекомендации. 4-е издание, переработанное и дополненное. *Москва*. 2011. 124 с.
2. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. *Москва: Издательский центр «Академия»*. 2006. 304 с.
3. Doering G., Hoiby N. Ранняя терапия и профилактика поражения легких. Европейский консенсус. *J of Cystic Fibrosis*. 2004; 3 (2): 67–91.
4. Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус. *J of Cystic Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
5. Hodson M., Geddes D., Bush A. Cystic Fibrosis. *Third ed. by London: Edward Arnold (Publishers) Ltd*. 2007. 477 p.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS)

МКБ-10: E76

Общие сведения

Мукополисахаридозы относятся к лизосомным болезням накопления наряду со сфинголипидозами, ганглиозидозами, гликопротеинозами, а также болезнями лизосомного транспорта и нейрональными цероид-липофусцинозами. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул.

Первые сведения о мукополисахаридозах относятся к 1917 г., когда канадский доктор Чарльз Хантер описал у двух братьев в возрасте 8 и 10 лет развившиеся изменения опорно-двигательного аппарата, гепатосплено- и кардиомегалию, тугоухость, а также незначительное снижение интеллекта. Два года спустя немецкий педиатр Гертруда Гурлер наблюдала похожую, но более тяжелую картину заболевания у двух мальчиков, не состоявших в кровном родстве.

Классификация

Согласно ферментативным дефектам и тяжести клинической симптоматики, выделяют следующие типы мукополисахаридозов (МПС):

МПС I

- МПС I H — синдром Гурлер
- МПС I H/S — синдром Гурлер–Шейе
- МПС I S — синдром Шейе

МПС II — синдром Хантера, умеренная и тяжелая формы

МПС III — синдром Санфилиппо

- МПС IIIA типа
- МПС IIIB типа
- МПС IIIC типа
- МПС IIID типа
- МПС IIIE типа

МПС IV — синдром Моркио

- МПС IVA — синдром Моркио А
- МПС IVB — синдром Моркио В

МПС VI — синдром Марото–Лами, умеренная и тяжелая формы

МПС VII — синдром Слая

МПС IX

Все типы наследуются по аутосомно-рецессивному типу за исключением синдрома Хантера (тип наследования рецессивный, сцепленный с полом — X-хромосомой).

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП I (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I)

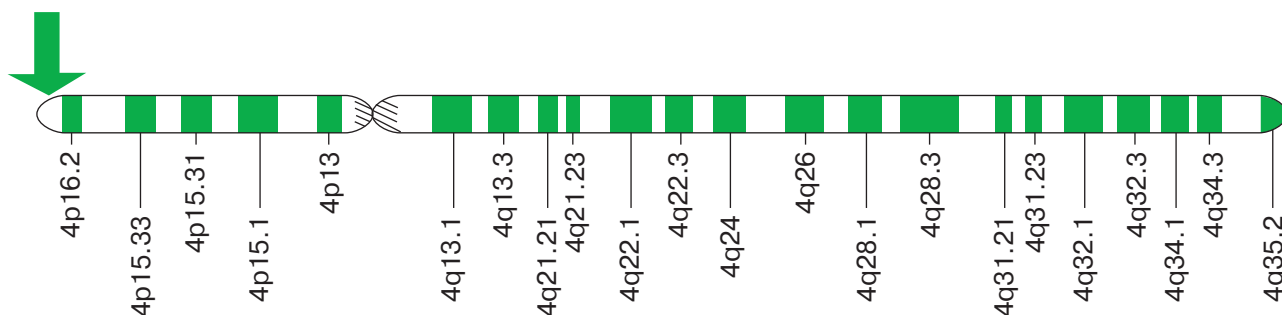
МКБ-10: E76.2

Определение. Мукополисахаридоз тип I — наследственная лизосомальная болезнь накопления, характеризующаяся гетерогенными клиническими проявлениями: задержкой роста, умственной отсталостью, сердечно-легочными нарушениями, гепато-спленомегалией, множественным дизостозом, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации и летальному исходу при тяжелом течении болезни.

Эпидемиология. МПС тип I встречается с популяционной частотой 1:40 000–100 000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Патология обусловлена гетерогенной группой мутаций в гене, кодирующем лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Ген альфа-L-идуронидазы (IDUA) картирован на 4p16.3.



Ген альфа-L-идуронидазы

Дефицит альфа-L-идуронидазы может привести к развитию разных фенотипов болезни. В настоящее время выделяют *три фенотипа болезни*: синдром Гурлер (мукополисахаридоз I H — тяжелая форма), синдром Шейе (мукополисахаридоз I S — легкая форма) и синдром Гурлер–Шейе (мукополисахаридоз I H/S — промежуточная форма).

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I H (ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА) (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE H)

OMIM 607014

Синонимы: синдром Гурлер, Пфаундлера–Гурлер синдром. Впервые описан в 1919 г. немецким детским врачом Г. Гурлер (G. Hurler).

Эпидемиология. МПС тип I встречается с популяционной частотой 1:20 000–100 000 новорожденных.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. В основе болезни лежат мутации гена альфа-L-идуронидазы (*IDUA*) (картирован на 4p16.3), приводящие к отсутствию *альфа-L-идуронидазы*, которая является лизосомальной гидролазой — главным ферментом катаболизма мукополисахаридов. Это приводит к аккумуляции гепарансульфата и дерматансульфата. В эпителиальных и мезенхимных тканях накапливаются гликозаминогликаны (ГАГ), в нервных тканях — липиды.

Клинические проявления

Внешний вид. Грубые черты лица, умственная отсталость, помутнение роговицы, тугоподвижность в суставах.

После рождения ребенок выглядит нормальным, симптоматика чаще всего развивается после 1 года в виде задержки роста, которая начинается с 6–18 месяцев. У детей низкий рост с пропорциональным телосложением, скафоцефалия, макроцефалия, грубые черты лица, пухлые губы, широкие ноздри, запавшая переносица, орбитальный гипертелоризм, маленькие редкие зубы, макроглоссия, короткая шея.



Пациент К., 6 лет 10 мес.
Низкий рост (102 см). Синдром апноэ тяжелой степени

Также встречаются гипертрихоз, гепатоспленомегалия, нарушение слуха, пупочная грыжа, паховая грыжа.

На поздних стадиях развития болезни — глухота, слепота, глубокая деменция.

Костная система. Максимальный рост 110 см. Обращает на себя внимание широкая грудная клетка, уменьшение подвижности в крупных и мелких суставах, грудопоясничная кифоз с образованием горба.

Рентгенография грудной клетки: укорочение и расширение диафизов трубчатых костей. Уплотнение и расширение турецкого седла, клювовидная форма тел позвонков. Ортопедические осложнения приводят к выраженному болевому синдрому и неподвижности.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов.

Накопление ГАГ в миндалинах, надгортаннике, трахее приводит к утолщению и сужению дыхательных путей, развитию обструктивного апноэ.

Орган зрения: помутнение роговицы, пигментная дегенерация роговицы, глаукома.

Центральная нервная система: задержка темпов психоречевого развития, позже появляется глубокая



Пациент К., 6 лет 10 мес.
Пупочная грыжа

деменция; нарушение речи; туннельный синдром — синдром запястного канала, сообщающаяся гидроцефалия; пахименингит в шейном отделе, приводящий к сдавлению спинного мозга и последующей миелопатии.

Сердечно-сосудистая система характеризуется утолщением клапанов, сужением артерий, нарастающей ригидностью миокарда, кардиомиопатией; встречается артериальная гипертония. С возрастом может развиваться сердечная недостаточность.

Желудочно-кишечная система: пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гепатоспленомегалия.

Диагностика

- Характерный внешний вид пациента.
- Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой, метакроматические гранулы в 10–60% лейкоцитов, метакроматическая окраска фибробластов.
- Отсутствие фермента с использованием искусственных субстратов в культуре фибробластов или изолированных лейкоцитов.
- Для пренатальной диагностики применяется метод измерения активности альфа-L-идуронидазы в культуре амниоцитов или в биоптате ворсинок хориона.

Дифференциальный диагноз:

- другие виды мукополисахаридозов;
- ганглиозидозы.

Прогноз. Смерть наступает на втором десятилетии жизни. В среднем продолжительность жизни пациентов составляет 11,6 лет. Наиболее частыми причинами смерти являются обструкции верхних дыхательных путей, сердечная недостаточность и инфекции дыхательных путей.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП I S (ЛЕГКАЯ ФОРМА)

(MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE S)

OMIM 607015

Синонимы: синдром Шейе, клеточная метакромазия, Шпета–Гурлер синдром, синдром Ульриха–Шейе, дизостоз Моркио с помутнением роговицы, наследственная остеоартропатия с рецессивным наследованием, поздняя форма болезни Пфаундлера–Гурлер, Шинца (Schinz) синдром.

Впервые описана американским офтальмологом Гарольдом Шейе (H. G. Scheic) в 1962 г.

Эпидемиология. Средняя частота 1:100 000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.



Пациентка А., 6 лет, синдром Шейе



Пациентка З., 11 лет, синдром Шейе. Рука в форме «когтистой лапы»

Этиология, патогенез. В основе болезни лежит дефицит альфа-L-идуронидазы. Мутации гена альфа-L-идуронидазы (*IDUA*). Ген *IDUA* картирован на 4p16.3.

Клинические проявления

Внешний вид. Широкий рот, пухлые губы, раннее помутнение роговицы.

Первые признаки заболевания появляются после 3–5 лет. Больные коренасты, с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые; характерен широкий рот с пухлыми губами, нижняя прогнатия. Утолщение и натяжение кожи на пальцах. Гирсутизм. Постепенно развивается ограничение движений в суставах верхних конечностей. Наиболее выраженными все симптомы болезни становятся к периоду полового созревания.

Костная система. Отмечается небольшая задержка роста. Уменьшение подвижности в суставах с деформацией кисти по типу *когтистой лапы*, мелкие кости запястья. Тугоподвижность в крупных суставах. Нередко развивается туннельный синдром карпальной области, который наряду с тугоподвижностью приводит к ограничению функции верхних конечностей. Изменения лицевого черепа. При рентгенографии тазобедренных суставов — дисплазия головки бедренной кости.

При рентгенологическом исследовании скелета выявляются те же изменения, что и при синдроме Гурлер, но менее выраженные.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Возможно нарушение дыхания по обструктивному типу.

Орган зрения. Помутнение роговицы. После 30 лет — глаукома, пигментная дистрофия сетчатки; редко отек диска зрительного нерва.

Центральная нервная система. Психомоторное развитие нормальное или слегка замедленное. Возможны также синдром запястного канала (карпальный туннельный синдром) вследствие сдавления срединного нерва, что сопровождается парестезиями в III–IV пальцах кисти и атрофией мышц возвышения большого пальца.

Сердечно-сосудистая система: пороки аортального клапана, коарктация аорты, митральный стеноз.

Желудочно-кишечная система: пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гепатоспленомегалия.

Диагностика

- Характерный фенотип.
- Повышенная экскреция дерматансульфата с мочой.

- *Отсутствие альфа-L-идуронидазы* в культуре фибробластов или изолированных лейкоцитов.
- Для пренатальной диагностики применяется метод измерения активности альфа-L-идуронидазы в культуре амниоцитов или в биоптате ворсинок хориона.

Дифференциальный диагноз:

- другие виды мукополисахаридозов;
- ганглиозидозы;
- неинфекционные полиартриты.

Клинически дифференцировать синдромы Шейе и Гурлер очень трудно, ведущими в установлении диагноза являются биохимические исследования. При синдроме Шейе с мочой в большом количестве выводится дерматансульфат.

Прогноз. Продолжительность жизни варьирует и может быть не изменена, что определяется многими факторами.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП I H/S (ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ФОРМА) (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE H/S)

OMIM 607016

Синонимы: синдром Гурлер–Шейе.

Выделен Роджером Стивенсоном с соавт. в 1976 г. как сочетание двух синдромов — Гурлер и Шейе.

Эпидемиология. МПС тип I встречается с популяционной частотой 1:40 000–100 000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. В основе болезни лежит *дефицит альфа-L-идуронидазы*. Выявляются мутации гена альфа-L-идуронидазы.

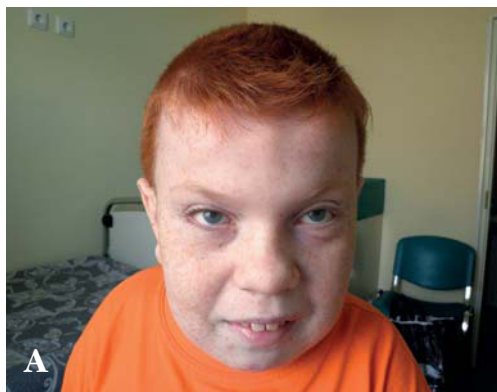
Ген *IDUA* картирован на 4p16.3.

Скорость прогрессирования заболевания занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе.

Клинические проявления

Внешний вид. Тугоподвижность в суставах, низкорослость, помутнение роговицы.

Первые симптомы появляются к 3–8 годам: скафоцефалия, макроцефалия, запавшая переносица, пухлые губы, помутнение роговицы, микроглотия, умеренный гипертрихоз, толстая кожа.



А–Б. Внешний вид пациента 7 лет с синдромом Гурлер–Шейе

Контрактуры в кистях рук у пациента 7 лет с синдромом Гурлер–Шейе

Костная система. Телосложение диспропорциональное. В раннем возрасте рост в пределах нормы, затем его темпы снижаются, приводя к низкорослости. Умеренная тугоподвижность в суставах, дизостоз, килевидная грудная клетка, кифосколиоз.

Органы дыхания. Частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов, гипертрофия небных миндалин. Возможно развитие обструкций дыхательных путей, стеноз гортани.

Орган зрения: помутнение роговицы.

Центральная нервная система. Психомоторное развитие нормальное или отмечается умеренная умственная отсталость. Возможно сдавление спинного мозга в шейном отделе позвоночника.

Сердечно-сосудистая система: клапанные пороки сердца.

Желудочно-кишечная система: пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гепатоспленомегалия.

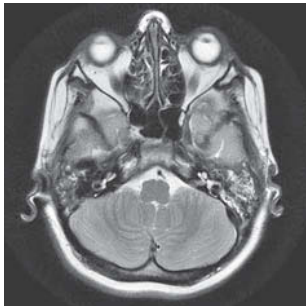
Диагностика

- Особенности фенотипа.
- Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.
- Снижение или *отсутствие активности альфа-L-идуронидазы* в сухой капле крови (в лейкоцитах) или культуре фибробластов.
- Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности альфа-L-идуронидазы в биоптате ворсин хориона на 8–10-й неделе беременности и/или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 14–17-й неделе беременности.

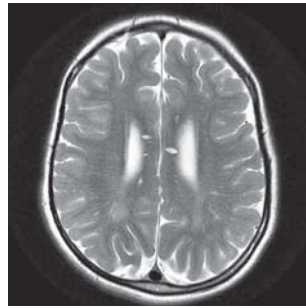
Дифференциальный диагноз:

- другие виды мукополисахаридозов;
- ганглиозидозы;
- неинфекционные полиартриты.

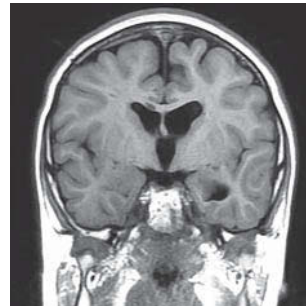
Прогноз. Скорость прогрессирования заболевания занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе. Продолжительность жизни примерно 20 лет.



T2-взвешенное изображение в аксиальной проекции. Снижение воздушности клеток пирамид височных костей с обеих сторон



T2-взвешенное изображение в аксиальной проекции. Умеренно выраженное расширение боковых желудочков. Диффузное расширение периваскулярных пространств в субкортикальных отделах теменных долей. Выраженное расширение периваскулярных пространств в проекции мозолистого тела с формированием кист (локальных расширений по типу ликворных кист)



T1 FLAIR-взвешенное изображение в коронарной проекции. Умеренно выраженная атрофическая атрофия вентрикуломегалия. Локальное расширение периваскулярных пространств в мозолистом теле



T2-взвешенное изображение в сагитальной проекции. Умеренно выраженное сужение позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника

Лечение МПС I типа

1. Трансплантация костного мозга в основном проводится до 2-летнего возраста: это приводит к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению дыхательной функции и сердечно-сосудистой системы.
2. Ферментозаместительная терапия препаратом Альдуразим (ларонидаза).
Это рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков (в 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы). Ферментозаместительная терапия предназначена для восстановления уровня ферментативной активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов и предотвращения их дальнейшего накопления. После внутривенного введения ларонидаза быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Был проведен ряд клинических исследований ларонидазы для доказательства ее эффективности и безопасности.

Лечение ларонидазой должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с МПС I или другими наследственными метаболическими заболеваниями. Введение препарата должно проводиться в соответствующей клинической обстановке при наличии оснащения, необходимого для оказания экстренной медицинской помощи. Рекомендованный режим дозирования ларонидазы: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии. Начальная скорость введения, составляющая 2 ЕД/кг в час, при хорошей переносимости может постепенно увеличиваться каждые 15 минут, максимально

до 43 ЕД/кг в час. Весь необходимый объем раствора должен быть введен приблизительно в течение 3–4 часов. Препарат можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками.

3. При необходимости проводится хирургическая коррекция глаукомы, трансплантация роговицы при слепоте. Ортопедическая хирургия для контрактуры суставов и деформации скелета.
4. Другие хирургические процедуры могут включать аденотомию, тонзиллэктомию, грыжесечение.
5. Коррекция сердечной недостаточности сердечными гликозидами и диуретиками. При развитии тяжелой клапанной дисфункции показано протезирование. При клапанных поражениях проводится антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита.

Список рекомендованной литературы

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М. 2007. 168–169.
2. Коннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. М.: Практика. 2011.
3. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. The Metabolic Bases of inherited Disease. *New York: McGraw Hill*, 2001; 3421–2352.
4. Pastores G., Arn P., Beck M., et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab.* 2007; 91: 37.
5. Thomas J.A., Beck M., Clarke J.T. et al. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 421–7.
6. Alroy J., Haskins M., Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. *Exp Eye Res.* 1999; 68: 523.
7. Martins A.M., Dualibi A.P. et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr.* 2009; 155: S32–46.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП II

(MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II)

МКБ-10: E 76.1; OMIM 309900

Определение. Мукополисахаридоз тип II — сцепленная с X-хромосомой наследственная лизосомальная болезнь накопления, развивающаяся в результате снижения активности лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S), характеризующаяся прогрессирующими психоневрологическими нарушениями, гепатоспленомегалией, сердечно-легочными расстройствами, костными деформациями, грубыми чертами лица, нарушением слуха.

Синонимы: синдром Хантера (в другой транскрипции — синдром Гунтера).

Заболевание впервые описано в 1917 г. канадским терапевтом Чарльзом Хантером (С.А. Hunter), который проанализировал и описал клиническую картину заболевания у двух братьев 8 и 10 лет с грубыми чертами лица, умственной отсталостью и характерными данными рентгенограмм суставов конечностей.

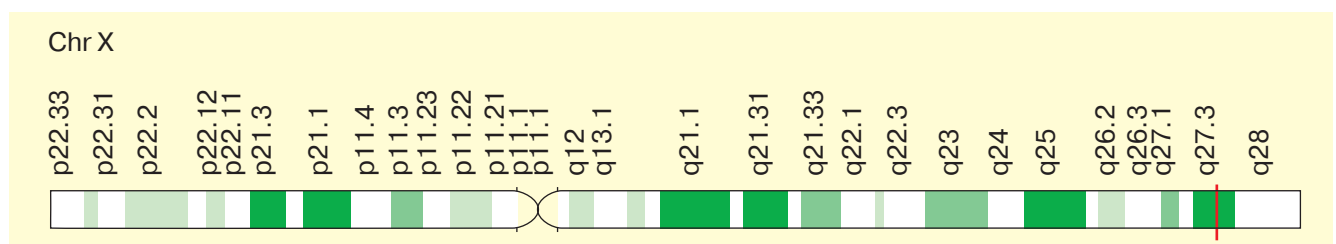
Эпидемиология. МПС II типа встречается с популяционной частотой 1:70 000–200 000.

Тип наследования: рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Болезнь Хантера страдают, как правило, мальчики. К настоящему моменту описано всего 5 случаев заболевания у девочек, связанных с инактивацией второй, нормальной, X-хромосомы. Несколько из них появились на свет с использованием вспомогательных репродукционных технологий.

Этиология, патогенез. В основе болезни лежит резкое снижение активности фермента идуронат-2-сульфатазы (iduronate-2-sulfatase, I2S). Он картирован на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq 27.1-q28. Выделено несколько значимых мутаций этого гена, чем объясняется наличие тяжелой и легкой форм заболевания, разных по своим клиническим проявлениям.



Пациент В., 8 лет, синдром Хантера, среднетяжелое течение



Ген идуронат-2-сульфатазы

В литературе описано около 370 различных мутаций *IDS*. Сотрудникам лаборатории молекулярно-генетической диагностики Научного центра здоровья детей РАМН удалось обнаружить две неописанные ранее в мире мутации, приводящие к развитию заболевания у представителей мужского пола: 1) нуклеотидная замена с.1288G>T, приводящая к стоп-кодону р.Glu430*, 2) также нуклеотидная замена с.514C>T, приводящая к стоп-кодону р.Arg172*. Наследование обеих мутаций удалось проследить в ряду поколений в семьях с отягощенной наследственностью. В том и в другом случае носителями одних и тех же выявленных мутаций являлись бабушка и мать ребенка, больного мукополисахаридозом типа II.

Классификация

Различают легкую и тяжелую формы синдрома, обусловленные разными мутациями в гене идуронатсульфатазы. Степень тяжести течения болезни определяет поражение ЦНС, при отсутствии ее вовлечения в патологический процесс течение болезни считается легким. Больные с тяжелой формой диагностируются обычно в возрасте от 18 до 36 месяцев, для них характерно прогрессирующее течение заболевания, значительное нарушение интеллекта, поражение многих систем органов. Больные с легкой формой заболевания составляют треть всех случаев синдрома Хантера, обычно выявляются в возрасте 2–4 лет, отличаются нормальным интеллектом. Легкая форма заболевания характеризуется значительной вариабельностью тяжести клинических проявлений.

Клинические проявления

Внешний вид. Тугоподвижность суставов, грубые черты лица, макроцефалия, макроглоссия, задержка роста, пухлые губы, короткая шея, контрактуры суставов, гипертрихоз, грыжи, позднее прорезывание зубов; отмечаются низкий рост волос на лбу, длинные густые ресницы и брови, гипертрихоз. С возрастом волосы становятся более жесткими, прямыми и светлыми (цвета соломы). Для данной формы мукополисахаридоза характерно узелково-папулезное поражение кожи, преимущественно в области лопаток, наружных и боковых поверхностей плеч и бедер. Эти изменения обусловлены отложением липидов и гликозаминогликанов в дерме.



Внешний вид пациента 6 лет с мукополисахаридозом тип II (легкое течение)

Характерное узелково-папулезное поражение кожи у пациента с мукополисахаридозом тип II

Костная система. Задержка роста начинается после первого года жизни. Окончательный рост — 120–150 см. Развивается непропорциональная карликовость. Деформация кисти по типу «когтистой лапы». Тугоподвижность в крупных суставах. Кифоз. Деформирующий остеоартроз тазобедренных суставов. Множественный дизостоз. Остеоартрит тазобедренного сустава.

Органы дыхания. Характерны частые респираторные заболевания; обструктивные заболевания дыхательных путей; повторные отиты, что может привести к прогрессирующей потере слуха.

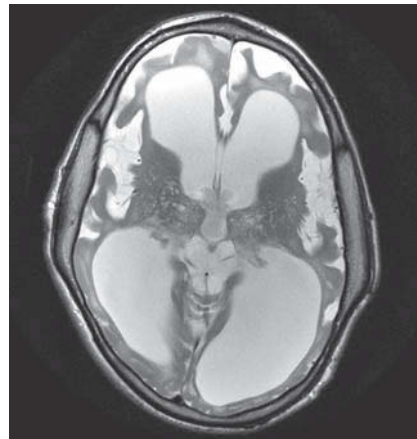
Орган зрения. Внешне у всех больных увеличены размеры глазных яблок на 2–2,5 мм по сравнению с возрастной нормой. Наблюдаются орбитальный гипертелоризм, густые ресницы, латеральный проптоз, эпикантус, нижние веки пастозные. Мукополисахариды откладываются в виде зернистой массы в клетках сетчатки, склеры, роговицы, в основном в веществе конъюнктивы. Возможны пигментная дегенерация сетчатки, умеренно выраженное помутнение роговицы, дистрофия сетчатки, отек диска зрительного нерва, обусловленный повышением внутричерепного давления. Глаукома встречается редко.

Центральная нервная система. Задержка психомоторного и речевого развития начинается с 1,5–3 лет. К 8 годам развивается тяжелая умственная отсталость.

Расстройства поведения: дети гиперактивные, упрямые, агрессивные; отмечается расторможенность, нарушение сна. Формируется сообщающаяся гидроцефалия. Спастические пара- и тетрапарезы. Характерно наличие судорог. Ранними клиническими проявлениями судорожного синдрома могут быть простые абсансы с кратковременным угнетением или потерей сознания и сопутствующими двигательными или вегетативными расстройствами. Встречается карпальный туннельный синдром. В начальной стадии заболевания возникают оне-



Характерные изменения глаз у пациента 6 лет с мукополисахаридозом тип II



T2-взвешенное изображение в аксиальной проекции. Выраженное вторичное атрофическое расширение боковых желудочков. Вторичная демиелинизация в субкортикальных отделах вследствие отложения гликопротеинов. Диффузное расширение периваскулярных пространств в проекции базальных ядер больших полушарий. Утолщение чешуи (трабекулярного вещества) височной кости с обеих сторон



T2-взвешенное изображение в сагитальной проекции. Атрофия вещества больших полушарий с расширением ликворных пространств. Умеренно выраженный стеноз позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и верхнешейного отдела позвоночника

мение пораженной кисти, плохая координация мелкой моторики, снижение чувствительности пальцев кисти. Эти симптомы редко отмечаются ребенком и не расцениваются родителями как патологические. Позже появляются парестезии, чувство покалывания в кончиках пальцев кисти, и со временем процесс может распространяться на предплечье и плечо.

Сдавление шейного отдела спинного мозга и миелопатия с развитием нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Сердечно-сосудистая система. Патология клапанов сердца: чаще поражается митральный клапан, значительно реже аортальный, трикуспидальный и клапан легочной артерии. Клапанные пороки наблюдаются гораздо чаще, чем кардиомиопатии.

Желудочно-кишечная система. Из-за ограничения объема движения нижней челюсти и затруднения разжевывания пищи развиваются гипертрофия миндалин, макроглоссия, которые могут приводить к нарушению глотания и слюнотечению. Возможна диарея, связанная с накоплением ГАГ в нервных клетках пищеварительного тракта. С возрастом часто развиваются запоры. С раннего возраста отмечаются гепатоспленомегалия, пупочная и паховая грыжи.

Диагностика

- Характерный внешний вид пациента.
- Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.
- Снижение активности идуронат-2-сульфатазы в культуре фибробластов или изолированных лейкоцитов.
- Возможна пренатальная диагностика посредством анализа ферментов при биопсии амниоцитов или ворсинок хориона.

ДНК-тесты на специфические мутации бывают полезным дополнением при семейном анамнезе заболевания.

Дифференциальный диагноз:

- муколипидоз;
- ганглиозидоз.

Отличительные черты от синдрома Гурлер:

- Прозрачная роговица.
- Менее выраженный горб.
- Более медленное прогрессирование заболевания.
- Встречается почти исключительно у мальчиков.

Лечение

1. Трансплантация костного мозга неэффективна.
2. Для ферментозаместительной терапии МПС II применяют препарат Элапраза (идурсульфаза).

Препарат является первым и единственным средством ферментозаместительной терапии синдрома Хантера на сегодняшний день. Это очищенная рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту. При удовлетворительной переносимости идурсульфаза ферментозаместительная терапия проводится пожизненно, непрерывно,

в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии на протяжении 3 часов с максимальной скоростью введения до 40 мл/ч в условиях стационара.

Клинические исследования продемонстрировали значительное улучшение показателей физического состояния пациентов: уменьшение размеров селезенки и печени, уровня ГАГ в моче; увеличение пешеходной дистанции (расстояния, который может пройти ребенок), абсолютного показателя форсированной жизненной емкости легких.

3. При необходимости проводится хирургическая коррекция скелетных аномалий, карпального туннельного синдрома.
4. Коррекция сердечной недостаточности.

Прогноз. Некоторые больные с легкой формой могут обучаться по общеобразовательной программе, успешно заканчивать высшие учебные заведения и не менее успешно работать по специальности, а также вступать в брак и иметь здоровое потомство. При легкой форме болезни продолжительность жизни пациентов может составлять 50–60 лет. Дети с тяжелой формой, как правило, погибают в конце второй декады жизни в результате сердечных и респираторных осложнений.

Список рекомендованной литературы

1. Коннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиуту. *М.: Практика*. 2011.
2. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. *The Metabolic Bases of inherited Disease. New York: McGraw Hill*. 2001; 3421–2352.
3. Marucha J., Jurecka A., Syczewska M., Rozdzyńska-Swiatkowska A. and Tyłki-Szymanska A. Restricted joint range of motion in patients with MPS II: correlation with height, age and functional status. *Acta Paediatrica*. (2012). 101: e183–e188.
4. Barbara K. Burton et al. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *European journal of pediatrics*. 2012. 171(4): 631–9.
5. Keilmann A., Nakarat T., Bruce I.A., Molter D., Malm G. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: Data from HOS — the Hunter Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35 (2): 343–353.
6. Thappa D.M., Singh A., Jaisankar T.J., Rao R., Ratnakar C. Pebbling of the skin: a marker of Hunter's syndrome. *Pediatr. Dermatol*. 1998;15 (5): 370–373.
7. Martin R., Beck M., Eng C., Giugliani R., Harmatz P., Mufioz V. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008; 121: 377–86.
8. Leighton S.E., Papsin B., Vellodi A., Dinwiddie R., Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2001; 58: 127–138.
9. Biswas J., Nandi K., Sridharan S., Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2008; 19: 507–11.
10. Федеральные клинические рекомендации по оказанию специализированной медицинской помощи детям с мукополисахаридозом тип II.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП III (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE III)

Определение. Мукополисахаридоз тип III — лизосомальная болезнь накопления, характеризующаяся прогрессирующей умственной отсталостью, нарушением сна, умеренными изменениями скелета.

Синонимы: синдром Санфилиппо.

Описан американским педиатром Сильвестром Санфилиппо (S.J. Sanfilippo) в 1963 г.

Эпидемиология. Частота 1 на 60 000–300 000 новорожденных. Является третьим по частоте среди всех известных в настоящее время мукополисахаридозов.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. МПС тип III является генетически гетерогенным заболеванием.

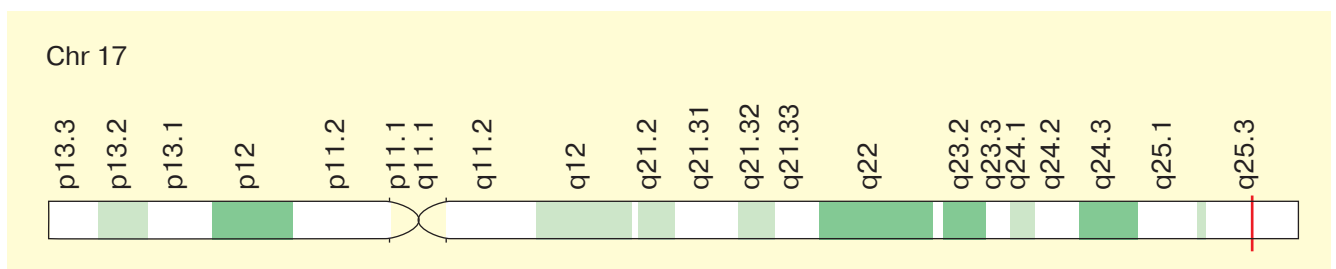
Возможен дефицит разных ферментов, но во всех случаях в лизосомах накапливается один тип гликозаминогликанов — гепарансульфат.

Различают четыре типа, характеризующихся разными биохимическими дефектами:

- А (дефицит фермента N-сульфоглюкозамин-сульфогидролазы);
- В (дефицит фермента N-ацетил-D-глюкозаминидазы);
- С (дефицит альфа глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы);
- D (дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы).

МПС III А (OMIM 252900) — наиболее распространенный. Течение заболевания при этой форме наиболее тяжелое, с ранним началом, наиболее быстрым прогрессированием симптомов и короткой продолжительностью жизни.

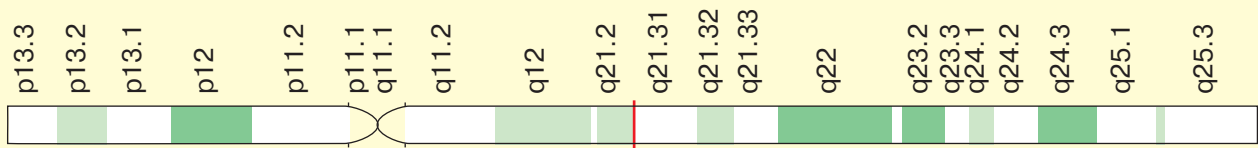
Болезнь обусловлена недостаточностью гепаран-N-сульфатазы, за синтез которого ответственен ген *SGSH*, он был идентифицирован в 1995 г. Ген кодирован на 17 q25.3. В литературе описано около 70 различных мутаций гена *SGSH*.



Ген *SGSH*

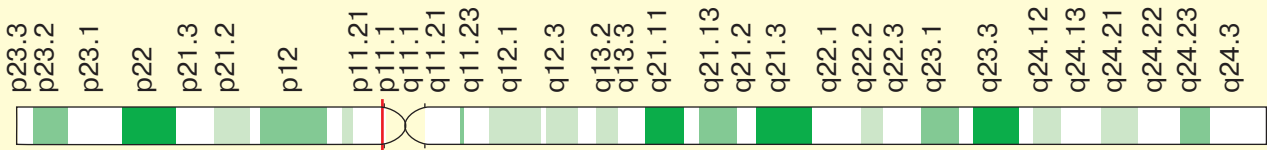
МПС III В (OMIM 252920). Ген *NAGLU*, кодирующий альфа-N-ацетилглюкозаминидазу, был идентифицирован в 1996 г. Он локализуется в сегменте q21.1 хромосомы 17. В литературе описано около 100 различных мутаций гена *NAGLU*.

Chr 17

Ген *NAGLU*

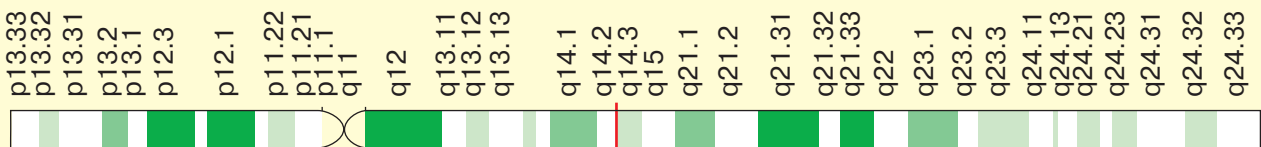
МПС III C (OMIM 252930). Ген *HGSNAT*, кодирующий ацетил-СоА: альфа-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазу, был идентифицирован в 2006 г. Он локализуется в сегменте p11.1 хромосомы 8.

Chr 8

Ген *HGSNAT*

МПС III D (OMIM 252940). Ген *GNS*, кодирующий N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазу, был идентифицирован в 1988 г. Он локализуется в сегменте q14 хромосомы 12. С тех пор было установлено только 5 мутаций.

Chr 12

Ген *GNS*

Отличительной чертой является менее выраженное накопление продуктов нарушенного обмена в соединительной ткани, но более значительное отложение их в тканях мозга.

Клинические проявления

Внешний вид. Умственная отсталость, умеренная тугоподвижность в суставах, легкое огрубение лица.

Заболевание манифестирует в основном на 2-м году жизни ребенка. Отмечаются отставание в росте, небольшая тугоподвижность в суставах, иногда увеличение печени и селезенки. Самым важным признаком является задержка темпов психоречевого развития. К 3-му году жизни развитие прекращается, ребенок посте-



Внешний вид пациента 14 лет с мукополисахаридозом тип III

ленно теряет приобретенные моторные и психические функции. Черепно-лицевые аномалии незначительны: увеличение лобных бугров, низкие надбровные дуги, широкая спинка носа, густые брови, синофрив (увеличение и сращение бровей), густые ресницы, сухие и жесткие волосы. Часто наблюдается гирсутизм.

Костная система. При МПС III опорно-двигательный аппарат страдает менее выражено, чем при других типах

МПС. Иногда с 3 лет отмечается замедление роста. В основном физическое развитие соответствует возрасту. Объем движений в суставах умеренно ограничен. Рентгенологически легкий множественный дизостоз. Уплотняются кости свода и основания черепа. При исследовании позвоночника выявляются деформации тел позвонков.

Органы дыхания. В детском возрасте пациенты с МПС III часто страдают инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, отитами. Снижение слуха характерно для большинства пациентов.

Орган зрения. У взрослых пациентов развивается пигментный ретинит.

Центральная нервная система. Для больных характерна выраженная задержка речевого развития с бедной артикуляцией и малым запасом слов. Самостоятельная речь развивается редко, у некоторых больных полностью отсутствует. Постепенно развивается грубое нарушение психики, умственная отсталость (*деменция*). Расстройства поведения — важный патогномичный признак у пациентов с синдромом Санфилиппо. Больные гиперактивные, неуправляемы, эмоционально лабильные; отличаются внезапными вспышками раздражительности, гнева, плаксивости. Изменяется походка, нарушается координация движений. К 20 годам теряется способность ходить.

Нарушения сна встречаются практически у каждого пациента и являются диагностически значимым критерием. Беспокойство перед сном, частое пробуждение, сокращение длительности ночного сна, сомнамбулизм с приступами агрессии, раннее утреннее пробуждение, дневная сонливость. У некоторых больных наблюдается реверсия ритма «сон–бодрствование».

По мере прогрессирования болезни появляются судороги. Неврологические расстройства прогрессируют вплоть до тяжелой атрофии коры головного мозга на поздних стадиях заболевания.

Сердечно-сосудистая система. Сердце поражается редко. Возможно развитие стеноза митрального клапана. Наиболее часто поражение сердечно-сосудистой системы встречается при синдроме типа В. Имеются сообщения о сочетании синдрома Санфилиппо А со вторичным дефектом межпредсердной перегородки, обусловившим развитие суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии.

Желудочно-кишечная система: увеличение печени, селезенки.

У пациентов наблюдаются пищевые расстройства, которые выражаются в тяге к несъедобным веществам. Рецидивирующие пупочные и паховые грыжи. Склонность к эпизодической или хронической диарее.

Диагностика

- Характерный фенотип.
- Повышенная экскреция гепарансульфата с мочой.
- Метахромазия лейкоцитов и фибробластов.
- Пренатальный диагноз с помощью амниоцентеза.

Лечение. Трансплантация стволовых клеток (примеры пациентов в США). Трансплантация костного мозга неэффективна.

В настоящее время не существует патогенетического лечения МПС III. Пациенты получают симптоматическую терапию в соответствии с жалобами и выявленными нарушениями.

Прогноз. Больные умирают в возрасте до 30 лет от присоединившихся инфекций.

Список рекомендованной литературы

1. Коннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. *М.: Практика.* 2011.
2. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. *The Metabolic Bases of inherited Disease. New York: McGraw Hill.* 2001; 3421–2352.
3. Alroy J., Haskins M., Birk D.E. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. *Exp Eye Res.* 1999; 68: 523.
4. Siciliano L., Fiumara A., Pavone L. et al. Sanfilippo syndrome type D in two adolescent sisters. *J. Med. Genet.* 1991; 28: 402–405.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП IV (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE IV)

МКБ-10: E 76.2; **OMIM** 253000, 253010

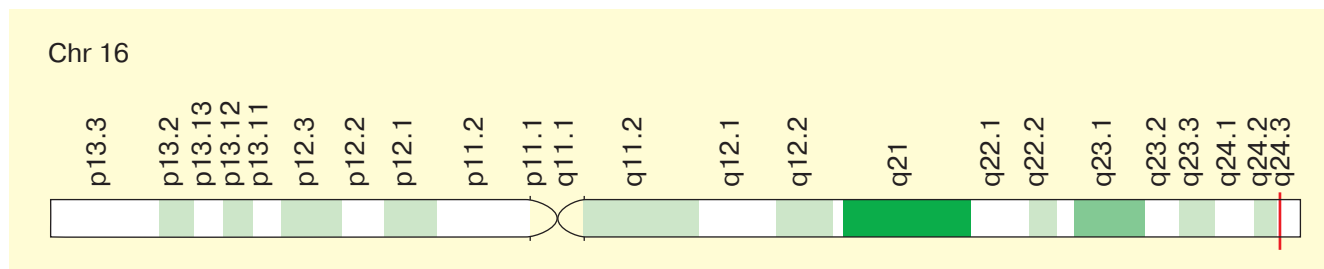
Определение. Мукополисахаридоз тип IV — лизосомальная болезнь накопления, характеризуется значительной деформацией скелета, особенно грудной клетки, отставанием в росте.

Синонимы: болезнь Моркио, спондилоэпифизарная дисплазия, хондроостеодистрофия, деформирующая остеохондродистрофия, Morquio–Brailsford синдром, Morquio–Ulrich синдром, KS-мукополисахаридоз, эксцентрохондроплазия, Duggve–Melchior–Clausen синдром.

Моркио тип A впервые описал уругвайский педиатр Луис Моркио (L. Morquio) в 1929 г.

Эпидемиология. Частота — 1: 40 000–100 000 новорожденных.

Тип наследования: болезнь Моркио передается по аутосомно-рецессивному типу.



Ген *GALNS*

Этиология, патогенез. Болезнь обусловлена дефицитом лизосомальных гидролаз: галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (тип A) или б-галактозидазы (тип B) с отложением в соединительной ткани кератансульфата.

Известно 2 типа заболевания: подтип A — тяжелая форма (ген *GALNS* локализован в сегменте 16q24.3) и подтип B — легкая форма (ген в сегменте 3q21.33). Важно отметить, что мутация гена б-галактозидазы вызывает также ганглиозидоз типа I.

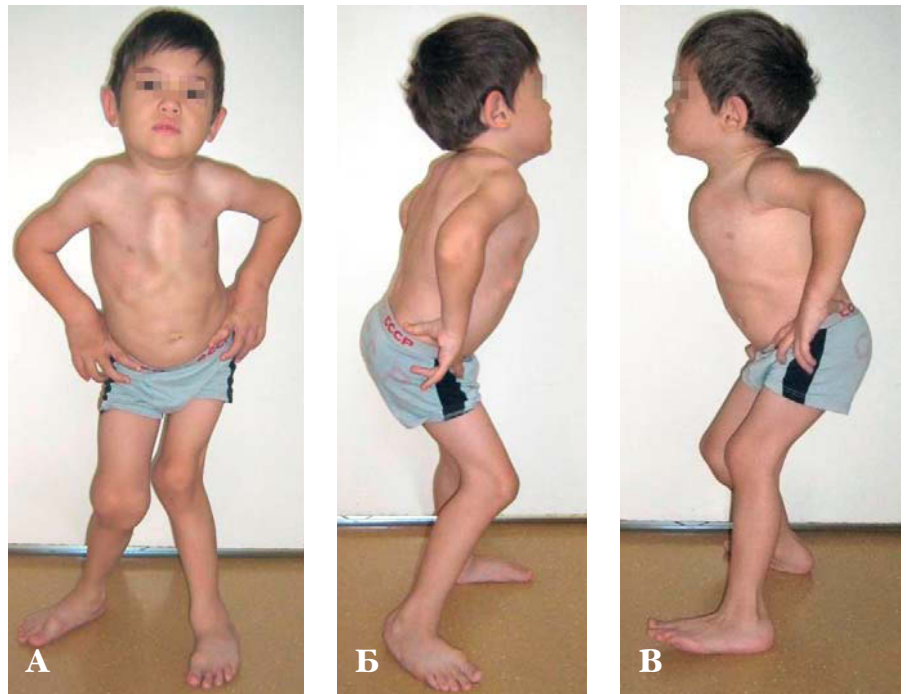
Клинические проявления

В отличие от других типов мукополисахаридозов IV тип характеризуется отсутствием снижения интеллекта, помутнения роговицы, гепатоспленомегалии и гротескных черт лица.

Внешний вид. Значительные деформации скелета, особенно грудной клетки.

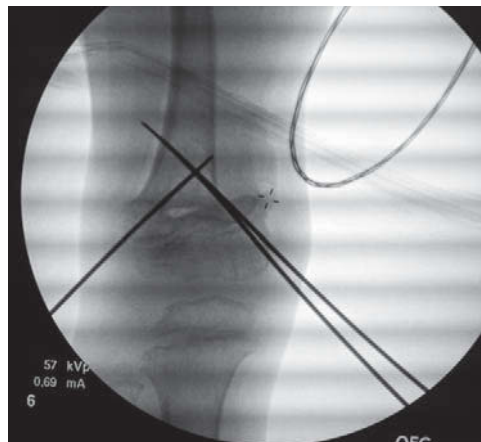
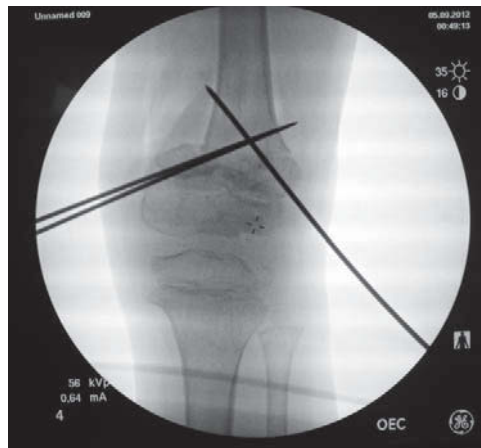
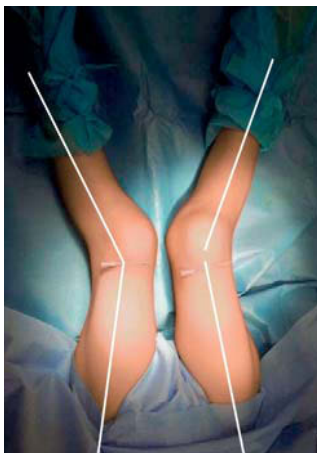
Дети рождаются без признаков болезни. Первые симптомы появляются в возрасте 1–3 лет, и к 7–8 годам клиническая картина уже полностью выражена.

Выраженное отставание в росте. Лицо обычное, но могут наблюдаться широкий рот, короткий нос, широко поставленные зубы. Руки уродливой формы, шея короткая. Дети пониженно-питания. Аномалия грудной клетки (бочкообразная, килевидная, «куриная грудь»), общая слабость мышц, X-образная деформация ног, дисплазия бедер; интеллект сохранен.



Внешний вид пациента 8,5 лет с мукополисахаридозом тип IV

Костная система. Болезнь характеризуется карликовостью (рост взрослого больного около 80–115 см) и непропорциональным телосложением (относительно короткое туловище, микроцефалия, короткая шея). Деформация скелета, особенно грудной клетки (куриная, бочкообразная, килеобразная).



До и после успешной операции

Кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. Тугоподвижность в суставах и вместе с тем расслабление сумочно-связочного аппарата в мелких суставах, шея укорочена, гипоплазия отростков I и II шейных позвонков. Возникают контрактуры в локтевых, плечевых, коленных суставах, отмечается вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие.

Рентгенологически видны характерные изменения в позвоночнике. Во всех отделах отмечается платиспондилия (типичная для болезни Моркио деформация позвонков): уплощение и расширение тел позвонков, чем объясняется характерное укорочение туловища и необычно короткая шея. Может также возникать ступенеобразная деформация тела, похожая на башмачок, кифоз. Эпифизы длинных трубчатых костей недоразвиты. Окостенение метафизов также нерегулярное и позднее.

Кисти укорочены, пальцы утолщены, с конической формой эпифизов. Кости предплечья укорочены; локтевая кость не достигает лучезапястного сустава, отмечается вывих ее головки в локтевом суставе; эпифизы треугольной формы. Дистальные эпифизы костей голени скошены, стопы деформированы.

Изменяются кости таза: вертлужные впадины плоские и широкие, их крыша скошена, крылья подвздошных костей неправильной формы; контуры всех костей неровные; головки бедренных костей уплощены. Грибовидная головка бедренной кости внедряется в углубленную вертлужную впадину, шейка бедра укорачивается, поражение суставов двустороннее, в результате чего уменьшается поперечник таза. Часто наблюдаются остеоартриты, особенно в тазобедренных суставах. Уплощение эпифизов бедренной и большеберцовой кости, сглаживание межмышцелковых бугорков сопровождаются специфической деформацией коленных суставов.

Орган слуха. Нередко отмечается снижение слуха. Почти у всех больных, доживших до 20 лет, развивается глухота.

Орган зрения. Иногда отмечается помутнение роговицы.

Центральная нервная система. Интеллект не нарушен или умеренно снижен. В случае компрессии спинного мозга помимо мышечной гипотонии отмечается поражение пирамидной системы, что может привести к параплегии.

Грубые изменения в позвоночнике создают условия для компрессии каудального отдела спинного мозга, которые нередко реализуются после легкой травмы позвоночника, при этом развиваются вялые парезы ног вследствие поражения поясничного утолщения, или синдром конуса-эпиконуса.

У некоторых больных возможны перемежающаяся хромота, нарушение тазовых функций, что является следствием хронического нарушения кровообращения спинного мозга. Большинство больных страдают пояснично-крестцовым радикулитом, рецидивирующей люмбаишиалгией.

Сердечно-сосудистая система. Поражение сердца наблюдается довольно часто. В поздний срок болезни появляются более выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Типична недостаточность аортального, реже митрального клапанов. Кардиомегалия обычно носит вторичный характер. Иногда наблюдается поражение миокарда при отсутствии клапанной дисфункции.

Желудочно-кишечная система: отсутствует гепатоспленомегалия! Часто выявляются пупочные и паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота.

Диагностика

- Характерные внешние признаки.
- Повышенная экскреция кератансульфата с мочой.

Примечание: описана клинически сходная форма синдрома Моркио В без отклонений в активности ферментов и без кератансульфатурии.

- Оценка активности ферментов в плазме или лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи.
- Исследование ДНК.
- Для пренатальной диагностики используют амниоциты и клетки ворсин хориона.

Дифференциальный диагноз:

- различные варианты нанизма, при которых отсутствуют специфические изменения скелета.

Лечение. Одним из перспективных считается метод генной терапии. В настоящее время проводится ферментозаместительная терапия элосульфазой альфа. В России этот препарат находится на стадии регистрации. При развитии гидроцефалии, сдавлений спинного мозга, нестабильности атланта-аксиального сочленения и туннельных невропатий показано хирургическое вмешательство. Очень важно симптоматическое лечение.

Прогноз. Летальный исход наступает до 20 лет вследствие сердечно-легочной недостаточности, развивающейся на фоне интеркуррентных заболеваний. Возможна внезапная смерть в результате смещения атланта-окципитального сочленения и повреждения ствола мозга.

Список рекомендованной литературы

1. Коннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. М.: *Практика*. 2011.
2. Couprie J., Denis P., Guffon N. et al. Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV). *J Fr Ophtalmol*. 2010; 33: 617–22.
3. Bargal B., Avidan N., Olender T. et al. Mucopolysaccharidosis type IV: novel MCOLN1 mutations in Jewish and non- Jewish patients and the frequency of one disease in the Ashkenasi Jewish population. *Hum. Mut.* 2001; 17: 397–402.
4. Beck M., Glossl J., Grubisic A., Spranger J. Heterogeneity of Morquio disease. *Clin. Genet*. 1986; 29: 325–331.
5. Hecht J.T., Scott C.I., Smith T.K., Williams J.C. Mild manifestations of the Morquio syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 1984; 18: 369–371.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП VI

(MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI)

МКБ-10: E 76.2; **OMIM** 253200

Определение. Мукополисахаридоз тип VI — наследственная лизосомальная болезнь накопления, которая характеризуется отставанием в росте, огрубением черт лица, снижением слуха, тугоподвижностью в суставах, гепатоспленомегалией, постепенным развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

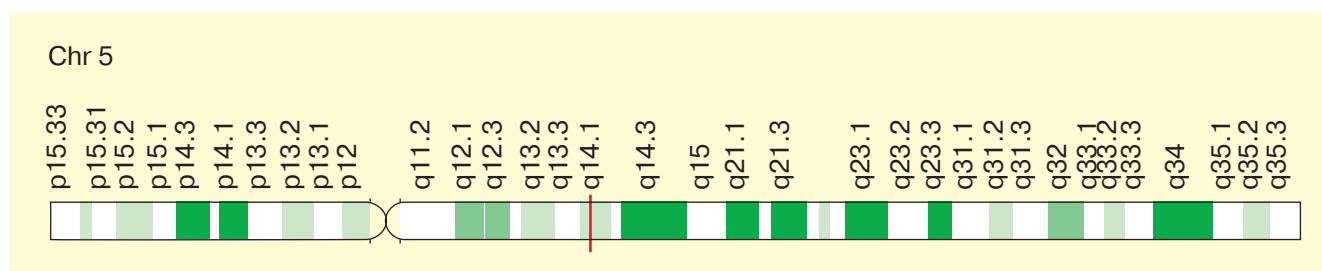
Синонимы: синдром Марото–Лами.

Впервые описан в 1960 г. французскими врачами Марото (P. Maroteaux) и Лами (M. E. J. Lamy).

Эпидемиология. МПС VI типа встречается с популяционной частотой 1:300 000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. В основе лежит недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B), что приводит к нарушению ступенчатой деградации гликозаминогликана дерматансульфата. ГАГ накапливается внутри лизосомы и обуславливает клиническую картину тяжелого хронического прогрессирующего заболевания. Эта недостаточность обнаруживается во всех тканях, в том числе в культуре фибробластов. Ген картирован на 5q13-q14.



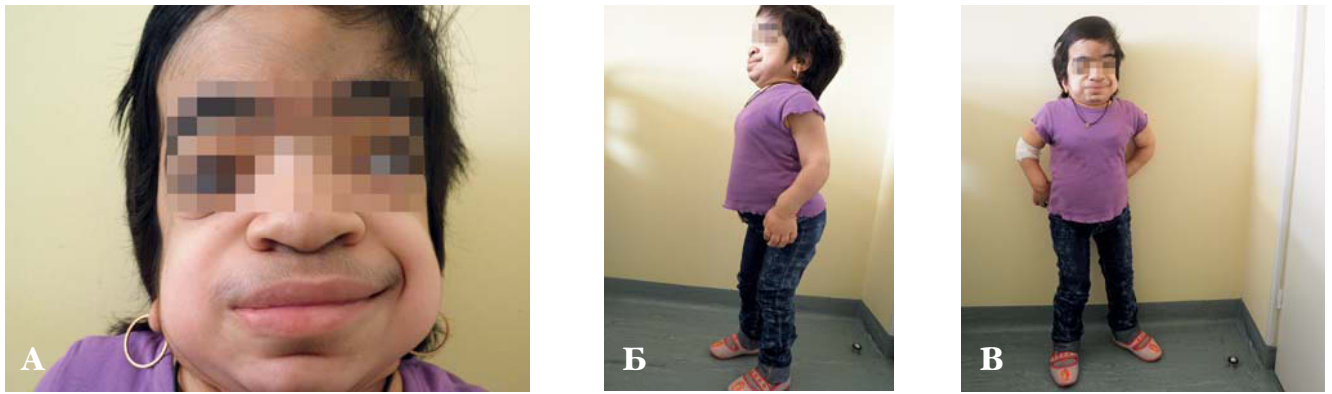
Ген, кодирующий фермент, локализуется в сегменте 5q13-q14

Клинические проявления

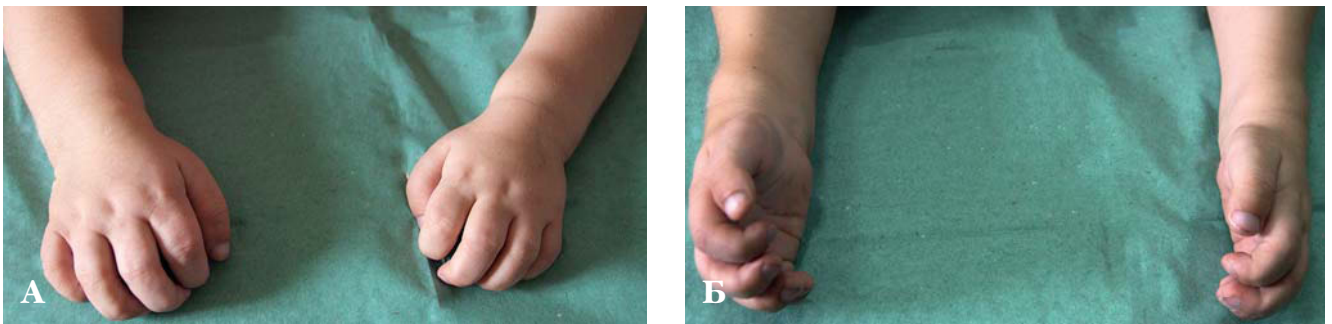
Внешний вид. Грубые черты лица при нормальном интеллекте, тугоподвижность в суставах, помутнение роговицы.

Выделяют 3 формы заболевания: при тяжелой форме клинические симптомы появляются с 1–3 лет, при среднетяжелой — с 6 лет, при легкой — после 20 лет. Отставание в росте, диспропорциональное телосложение: карликовость с укорочением туловища.

Изменение формы лица: большой нос с запавшей переносицей, пухлые губы, маленькие зубы с широкими зубными промежутками, позднее прорезывание зубов, макроглоссия. Возможна глухота, пупочная и паховая грыжи, уплотнение и утолщение кожи, грубые волосы, умеренный гирсутизм.



А–В. Внешний вид пациентки 17 лет с мукополисахаридозом тип VI



А–Б. Контрактуры кистей рук у пациентки 17 лет с мукополисахаридозом тип VI

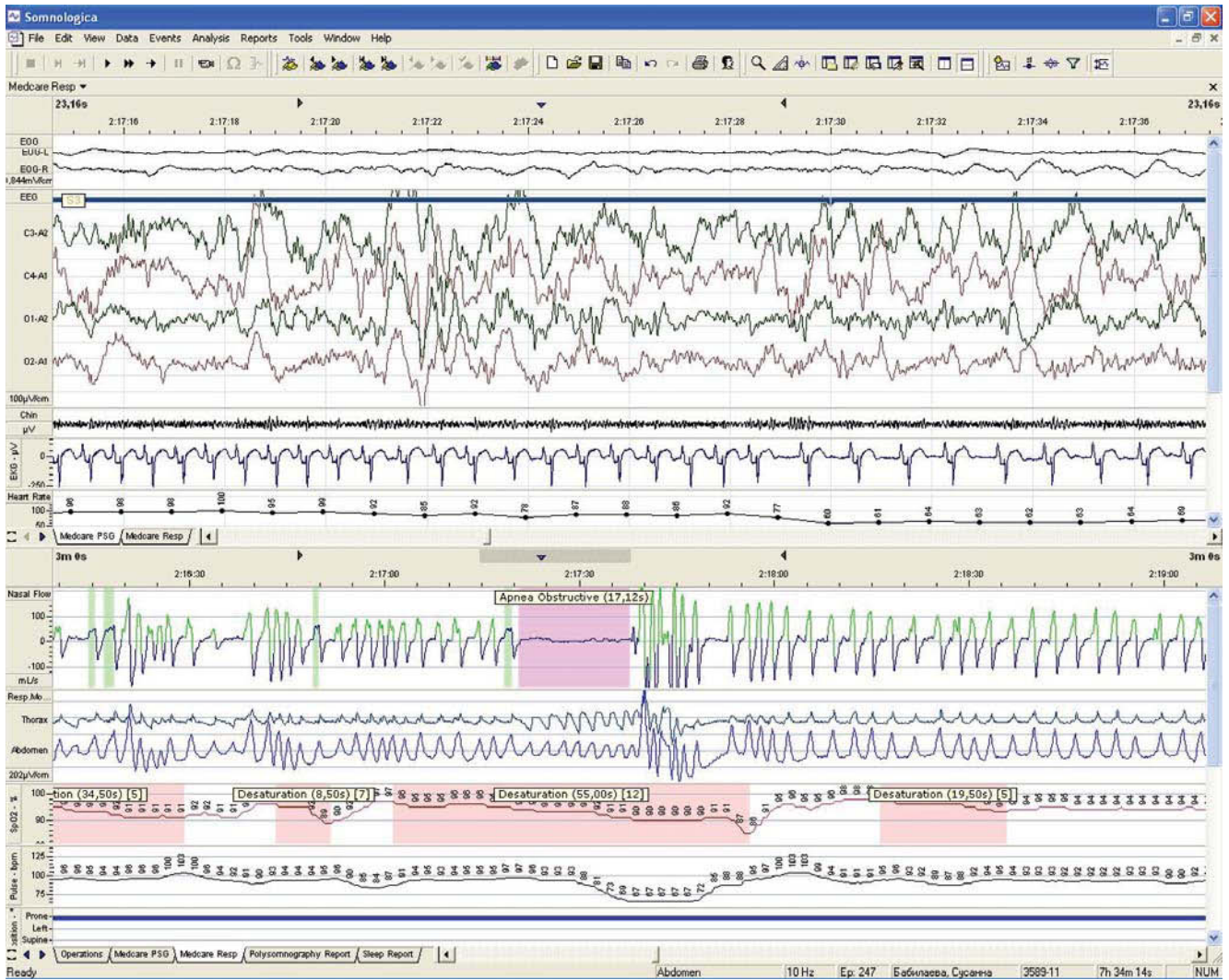
На поздних стадиях развивается глухота, слепота, деменция.

Костная система. Задержка роста: при быстром прогрессировании заболевания рост достигает 90–100 см. Максимальный рост 150 см. Множественные дизостозы. Умеренная тугоподвижность практически во всех суставах, сгибательные контрактуры пальцев и клешневидная деформация кисти. Особенно выражены изменения в тазобедренных суставах, что может привести к прогрессирующей инвалидизации (дисплазия головки бедренной кости, деформация эпифизов бедренных костей). Килевидная грудная клетка с широкими ребрами, дефект развития тел позвонков с передним переломом. Х-образное искривление ног. При рентгенографии могут наблюдаться точечные пястные кости.

Органы дыхания. Частые респираторные заболевания: риниты, отиты. В связи с гипертрофией миндалин и аденоидов, увеличением языка, утолщением надгортанника и голосовых связок могут развиваться дыхательные нарушения разной степени тяжести. Особенности строения грудной клетки (жесткая грудная клетка в сочетании с кифосколиозом и усиленным поясничным лордозом) способствуют развитию рестриктивных заболеваний легких. Наблюдается обструктивное апноэ во время сна.

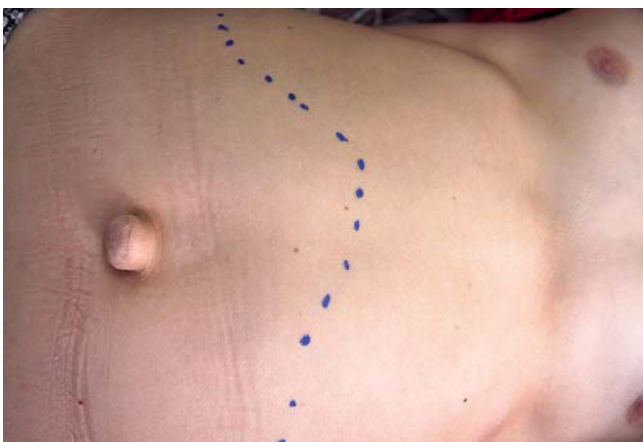
При проведении полисомнографии выявляются:

- синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Индекс апноэ–гипопноэ 24/час (норма < 1/час);
- структура сна нарушена;
- патологическая двигательная активность отсутствует;
- на ЭЭГ признаки дисфункции корково-подкорковых взаимодействий, раздражения срединных структур.



Протокол полисомнографии

Орган зрения: помутнение роговицы. У 40% больных выраженное помутнение, что связано с ее утолщением; мегалокорнеа (увеличение роговицы), ретинопатия, изменение диска зрительного нерва, внутриглазная гипертензия, глаукома.

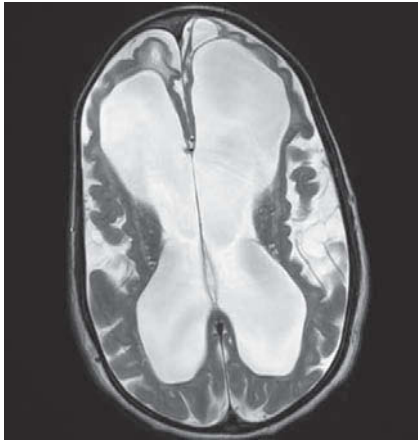


Гепатоспленомегалия. Пациент Т, 11 лет, до получения ферментозаместительной терапии

Центральная нервная система: гидроцефалия, патология спинного мозга.

Сердечно-сосудистая система: прогрессирующая дегенерация клапанов сердца с образованием стеноза. Наиболее часто поражаются митральный и аортальный клапаны. Часто при ЭКГ наблюдается синусовая тахикардия. У 25–35% больных развивается артериальная гипертензия. Кардиомиопатия встречается нечасто.

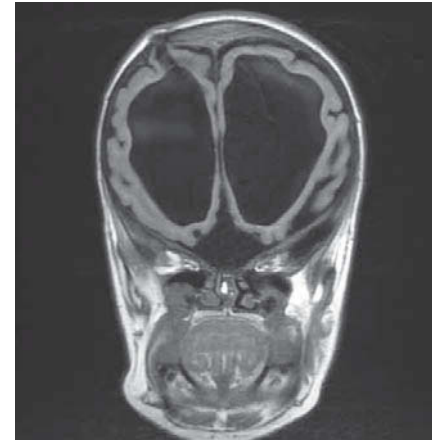
Желудочно-кишечная система: синдром раздраженного кишечника, увеличение печени и селезенки.



МРТ головного мозга. T2-взвешенное изображение в аксиальной проекции. Выраженное вторичное атрофическое расширение боковых желудочков. Формирование субкортикальных кист в лобных долях. Умеренное расширение периваскулярных пространств в проекции базальных ядер. Обращает на себя внимание значительное расширение селлярной цистерны



T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции. Атрофия вещества больших полушарий с расширением ликворных пространств. Вторичная демиелинизация в субкортикальных отделах вследствие отложения гликопротеинов. Выраженный стеноз позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода с компрессией спинного мозга



T1-FLAIR взвешенное изображение в коронарной проекции. Выраженная атрофическая вентрикуломегалия. Состояние после ликворошунтирующей операции

Диагностика

- Повышенная экскреция дерматансульфата с мочой.
- В культуре фибробластов или в изолированных лейкоцитах снижение активности N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В).
- Исследование ДНК.
- Для пренатальной диагностики используют амниоциты и клетки ворсин хориона.

Дифференциальный диагноз:

- другие виды мукополисахаридозов;
- ганглиозидозы.

Лечение

1. В настоящее время внедрены методы ферментозаместительной терапии, которая является наиболее безопасным вариантом. Для ферментозаместительной терапии МПС VI применяется препарат Наглазим (галсульфаза). Галсульфаза — это рекомбинантная форма N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы человека. Препарат вводится в дозе 1 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в течение 4 часов в условиях стационара: примерно 2,5% раствора вводят в течение первого часа, остальной объем (примерно 97,5%) в течение последующих 3 часов. Ферментозаместительная терапия требует пожизненного еженедельного выполнения внутривенной инфузии.

2. При необходимости проводится хирургическая коррекция глаукомы, скелетных аномалий, карпального туннельного синдрома, грыжесечение.
3. Коррекция сердечной недостаточности, дыхательных нарушений.

Прогноз. Продолжительность жизни примерно 30 лет.

Список рекомендованной литературы

1. Коннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. М.: *Практика*. 2011.
2. Azevedo AC., Kalakun L. et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet*. 2004; 66: 208–13.
3. Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P. et al. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 5.
4. Braunlin E.A., Harmatz P.R. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis presentation, diagnosis and management. *J. of Inherited Metabolic Disease*. (Jul 2011).

! Для всех форм мукополисахаридоза

1. Необходимо крайне осторожно использовать производные бензодиазепина: серьезным негативным эффектом этих препаратов является угнетение дыхания. У пациентов часто наблюдаются приступы апноэ во сне, препараты усугубляют дыхательные нарушения.
2. Ограничить назначение препаратов, усиливающих метаболизм, так как при этом увеличивается уровень гликозаминогликанов в крови.
3. При остеопорозе препараты кальция назначают в среднетерапевтических, а не высоких дозах!!!
4. Нельзя назначать гормональные препараты, стимулирующие рост — это вызывает усугубление метаболизма гликозаминогликанов и способствует переломам.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТИРОЗИНЕМИЯ I ТИПА (TYROSINEMIA TYPE I)

МКБ-10: E70.2; **OMIM** 276700

Определение. Наследственная тирозинемия I типа (НТ1) — нарушение обмена веществ, проявляющееся дефицитом ферментов фумарилацетоацетазы и фумарилацетоацетат гидролазы, гепаторенальной тирозинемией.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Частота НТ1 в различных популяциях колеблется от 1:100–200 тысяч живых новорожденных. Частота носительства мутаций НТ1 в популяциях 1:100–150 человек. Половых различий ни в частоте встречаемости, ни в тяжести течения НТ1 не выявлено.

Четких взаимосвязей между генотипом и фенотипом не установлено, различные клинические варианты могут присутствовать у членов одной семьи с одинаковыми мутациями.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Болезнь обусловлена мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы, *FAH*). Ген *FAH*, локализованный на длинном плече 15-й хромосомы (15q23–q25), состоит из 14 экзонов. В США 4 частые мутации встречаются у 60% детей с НТ1 типа: с.1062+5G>A (IVS12+5G>A); с.554-1G>T (IVS6-1G>T); с.607-6T>G (IVS7-6T>G); p.Pro261Leu.

Патогенез НТ1 типа заключается в интоксикации продуктами аномального эндогенного распада тирозина. Накопление этих метаболитов приводит к развитию печеночной недостаточности, циррозу, тубулопатии с формированием синдрома Фанкони, полинейропатии, кардиомиопатии, а на более поздней стадии — гепатоцеллюлярной карциноме.

Естественное течение НТ1

Большинство (до 90%) пациентов без специфического лечения и трансплантации печени погибали в возрасте до 10 лет. Согласно исследованию F.J. van Spronsen с соавт. (1994), обследование 108 детей из 125 центров Европы, США, Канады и Японии показало, что выживаемость зависела от сроков появления симптомов. Так, при дебюте до 2-месячного возраста к 1 году умерли практически все дети (96%), при начале заболевания в возрасте от 2 до 6 мес — выживаемость была чуть выше (до 6 лет умирали 74%), при появлении симптомов в возрасте старше 6 мес в течение 10 лет умирали 38%.



Пациентка К., 8 мес. Мышечная гипотония, проявления динамической непроходимости, гипотрофия, метеоризм и признаки «цветущего» рахита, гипергидроз



Пациент Б., 12 лет. Сочетание клинических проявлений фосфат-диабета с циррозом печени, повышением уровня сукцинил-ацетона в моче (33 ммоль/моль креатинина при норме 0–2), повышением тирозина в сыворотке крови до 254 Ед (норма 19–200); в гене *EAN* мутация IVS 6-1G/T в гомозиготном состоянии. Диагноз: «НТ1Б типа, осложненная синдромом Фанкони» (до лечения)



Пациент М., 5 лет (вес 8 кг), с НТ1Б. До начала терапии у ребенка отмечалась полиорганная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность ПБ, надпочечниковая недостаточность (гипертрихоз, гиперпигментация, артериальная гипертензия), почечный канальцевый ацидоз в составе синдрома Фанкони, периферическая полинейропатия

Острая форма НТ1А типа:

- начало болезни: первые недели/месяцы жизни;
- задержка развития;
- фебрильная лихорадка;
- рвота, дегидратация;
- диарея или динамическая непроходимость;
- гепатомегалия;
- увеличение размеров живота и его напряжение (как за счет гепатомегалии, в меньшей степени спленомегалии, так и за счет асцита и динамической непроходимости);
- желтуха (на стадии острого гепатита);
- мелена, рвота кофейной гущей (при остром желудочно-кишечном кровотечении);
- безбелковые отеки, анасарка, кровотечения (при снижении белково-синтетической функции печени);
- специфический «капустный» запах тела при высоком уровне метионина;
- смерть в возрасте до 1 года (6–8 мес) от печеночной недостаточности или кровотечения.

Хроническое течение НТ1Б типа:

- чаще с преимущественным поражением печени (циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой);
- реже с ведущим поражением почек (рахитоподобного заболевания вследствие тяжелой тубулопатии; вторичного синдрома Фанкони — аминокацидурия, глюкозурия, фосфатурия, почечный канальцевый ацидоз);
- редко заболевание может начинаться с непеченочных проявлений по типу порфирии (периферической нейропатии, острых абдоминальных кризов);
- тирозинемические кризы с лихорадкой, рвотой, интоксикацией, кардиомиопатией (нередко провоцируются белковой пищей).

Клинические варианты течения положены в основу классификации НТ1. НТ1 тип А характеризуется острым течением, ранним дебютом (от 2 до 5–7 мес), встречается в три раза чаще, чем тип Б с подострым или хроническим течением. НТ1А типа часто остается нераспознанной или подтверждается после смерти ребенка. Причиной смерти при естественном течении НТ1А типа чаще является острая печеночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на ее фоне; диагноз затрудняется такими сопутствующими состояниями, как внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит, сепсис.

Начальные проявления при 1Б типе обнаруживаются на первом году жизни в виде гепатомегалии, гипогликемии, потливости, слабости, полиурии, витамин-D-резистентного рахита.

Диагностика

Лабораторная диагностика

- Патогномоничным признаком НТ1 является высокий уровень сукцинилацетона в моче и плазме крови.
- Повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, пролина, фенилаланина и др.).
- Альфафетопротеин (АФП) — маркер пролиферации желчных ходов, при НТ1Б повышен в десятки, а у детей с НТ1А даже в тысячи раз; повышение АФП — не специфичный, но чувствительный признак. При нормальном уровне АФП диагноз НТ1 сомнителен (у детей от 0 до 3 мес АФП < 1000 нг/мл; от 3 мес до 18 лет АФП < 12 нг/мл).
- Генетическое исследование является подтверждающим методом: обнаружение 2 мутаций (гомозиготы или компаунд-гетерозиготы) верифицирует диагноз.

Дифференциально-диагностический алгоритм

Симптом	Возможный диагноз
Гипертирозинемия	Высокое содержание белка в рационе Тирозинемия II типа Тирозинемия III типа Другие болезни печени
Гиперметионинемия	Гомоцистинурия Нарушение метаболизма метионина Другие болезни печени
	Галактоземия тип 1, 3 Заболевание печени Непереносимость фруктозы Болезнь Нимана–Пика тип А/В Болезнь Вильсона Неонатальный гемохроматоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Митохондриальная гепатопатия Врожденные нарушения гликозилирования Дефицит трансальдолазы Ацетаминофеновая интоксикация Бактериальные инфекции (сепсис, сальмонеллез, туберкулез) Вирусные инфекции (CMV, гепатит А/В, герпес-вирусная инфекция) Отравление грибами (бледной поганкой) Лекарства из растительного сырья Идиосинкразия на различные агенты Инфильтративный или ишемический процесс
Заболевание почек	Синдром Лоу Цистиноз Почечный канальцевый ацидоз Фанкони синдром

Симптом	Возможный диагноз
Рахит	Гипофосфатазия Дефицит витамина D (нутритивный или генетически детерминированный) Гипофосфатемический рахит Фанкони синдром
Неврологический кризис	Отек мозга, кровоизлияние Вирусный/бактериальный менингит Гипернатриемическая дегидратация Острая перемежающаяся порфирия

Лечение

Специфическая (субстрат-редуцирующая) терапия проводится нитизиноном (NTBC, 2-нитро-4-трифлюорометилбензоил-1,3-циклогександион), который не имеет аналогов, применяется в сочетании с низкобелковой диетой и назначением смесей, не содержащих тирозин и фенилаланин. Начальная доза 2 мг/кг, поддерживающая — в среднем 1 мг/кг.

Главное правило терапии нитизиноном (торговое название Орфадин, SOBI, Швеция) — непрерывность терапии, поскольку в ходе лечения концентрация тирозина повышается. Прекращение лечения приводит к образованию токсических метаболитов и тирозинемических кризов.

В Российской Федерации зарегистрированы 2 специализированных продукта на основе аминокислот без фенилаланина и тирозина: TYR Анамикс Инфант для детей от 0 до 12 мес в качестве основного источника питания и до 3-х лет в качестве дополнительного источника питания (состав приближен к грудному молоку, содержит LCP и пребиотики); XPHEN TYR Тирозидон для детей и взрослых (производитель «SHS International Ltd.» Великобритания, Nutricia Advanced Medical Nutrition).

Расчет лечебного питания (при терапии нитизиноном) для детей первого года жизни производят исходя из потребности в белке, близкой к физиологической (2,2–2,3 г/кг массы тела в сутки). Не менее 50–60% суточной потребности



Рентгенограмма грудной клетки позвоночника пациента М., 5 лет (до лечения)



КТ грудной клетки пациента М., 5,5 лет. Грубая деформация грудной клетки, ребер, позвоночника



Никита М., 8 лет. Через 3 года терапии нитизиноном и после двух операций корригирующей остеотомии, выполненной в травматолого-ортопедическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН

в белке удовлетворяется за счет лечебной сухой смеси TYR Анамикс Инфант или Тирозидон, остальная часть (40–50%) компенсируется белком сцеженного материнского молока или детской молочной смесью с низким содержанием белка (1,2–1,3 г белка на 100 мл восстановленной смеси), а также низкобелковыми продуктами прикорма (овощными и фруктовыми пюре, безмолочными кашами с содержанием белка не более 0,5 г на 100 мл готового изделия, диетическими низкобелковыми продуктами Лопрофинами — макаронные изделия, заменитель яиц и муки, крекеры, рис, молочный напиток). Дефицит калорийности лечебного рациона компенсируется с помощью добавления жиров (растительного масла, но не более 3,5–4 г общего жира на 1 кг массы тела в сутки) и увеличения квоты углеводов за счет добавления вышеуказанных низкобелковых продуктов, а также 5% глюкозы. Аналогичным образом строится лечебный рацион у больных старше 1 года: общий белок рассчитывается исходя из безопасных потребностей в белке (не более 1,5–1,8 г/кг массы тела в сутки).

Прогноз. Без лечения умирает 90% детей в возрасте до 10 лет: чем раньше дебют заболевания, тем ниже уровень выживаемости. Причинами смерти от острой тирозинемии чаще являются катастрофическое кровотечение на фоне коагулопатии и острая печеночная недостаточность, при хронической форме — декомпенсированный цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Риск развития последней у больных, не получающих субстрат-редуцирующей терапии, составляет 40%.

На фоне лечения прогноз хороший. Имеются публикации (2012) о положительном 20-летнем опыте применения нитизинона в мире: у больных НТ1 рождаются здоровые дети (гетерозиготные носители).

Список рекомендованной литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С., Баканов М.И., Полякова С.И., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. Наследственная тирозинемия I типа: Учебное пособие. М.: ПедиатрЪ. 2012. 57 с.
2. URL: http://www.angis.org.au/bin/Databases/BIRX/birx_doc?phtomim+276700
3. Roth K.S. Tyrosinemia. 2006. URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic2339.htm>
4. Mitchell G., Grompe M., Lambert M., Tanguay M. Hypertyrosinemia. In: Scriver C. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, New York, USA: McGraw–Hill. 2001. P. 1077–1106.
5. Scott C.R. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet. Part C. Seminars in medical Genetics*. 2006; 142: 121–126.
6. Croffie J., Gupta S.K., Chong S.K.F., Fitzgerald J.F. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics*. 1999; 103 (3): 675–678.

НЕДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТА (INCONTINENTIA PIGMENTI)

МКБ-10: Q82.3

Определение. Недержание пигмента — наследственное заболевание с поражением кожи, нервной системы, глаз и зубов.

Синонимы: синдром Блоха–Сульцбергера

Эпидемиология. Частота встречаемости составляет 1 на 50 000 новорожденных.

Тип наследования: X-сцепленный доминантный. В 50% ребенок наследует болезнь от матери, или же синдром может быть связан со спонтанной мутацией. Болеют только девочки. Для мальчиков синдром летальный.

Этиология, патогенез. Болезнь возникает в результате мутации гена *IKBKG* (прежнее название *NEMO*), который кодирует регуляторный компонент ингибитора каппа-В-киназы, необходимый для активации пути ядерного фактора каппа-В. Функция ядерного фактора каппа-В — контроль за экспрессией многих генов (в том числе генов цитокинов и хемокинов) и защита клеток от апоптоза. У эмбриона женского пола происходит инактивация одной из X-хромосом по мозаичному принципу, поэтому часть клеток имеют активную отцовскую X-хромосому, а часть клеток — активную материнскую X-хромосому. При синдроме недержания пигмента клетки, содержащие мутантный ген, подвергаются апоптозу. Патологические элементы на коже больных детей содержат *NEMO*-дефектные клетки, подвергшиеся апоптозу. После постепенной элиминации таких клеток воспалительная (I) и везикулярная (II) стадии поражения кожи купируются. Эмбрионы мужского пола, которые имеют только мутантную X-хромосому, подвергаются массивному апоптозу внутриутробно.

Клинические проявления

Синдром недержания пигмента, или синдром Блоха–Сульцбергера, сопровождается поражением кожи, нервной системы, глаз и зубов, причем картина поражения кожи настолько характерна, что позволяет сразу заподозрить диагноз.

Кожа. Кожные изменения при синдроме недержания пигмента претерпевают несколько стадий в течение жизни человека. С самого рождения или чуть позже в неонатальном периоде появляются множественные напряженные пузыри со стерильным содержимым, вокруг которых отмечаются воспалительные изменения



Девочка в возрасте 6 месяцев, проявления гиперпигментации в виде «брызг»



А–В. Гистология: В исследуемом препарате эпидермис с явлениями умеренного гиперкератоза, выраженного акантоза с неравномерно утолщенными и удлинненными акантолитическими выростами, очаговой вакуольной дистрофией. В эпидермоцитах базального слоя определяется большое количество пигмента. В дерме расположен крупный фокус некроза, окруженный инфильтратом из эпителиоидных клеток, лимфоцитов с примесью единичных гигантских многоядерных клеток типа «инородных тел». Морфологическая картина соответствует второй стадии синдрома Блоха–Сульцбергера



А, Б. Девочка с динамикой кожного процесса II и III стадии *incontinentia pigmenti*

Пациентка, 27 лет, атрофия и гипопигментация (IV стадия *incontinentia pigmenti*)



А, Б. Девочка с динамикой кожного процесса I и III стадии. **В.** Неполный ряд зубов, дистрофия зубов, диастема

кожи — стадия I. Такие высыпания могут возникать на конечностях, реже они генерализованные. Иногда пузыри вскрываются, одновременно могут появляться новые высыпания. Также на конечностях и туловище могут возникать красные узелки или бляшки, возможно с изъязвлением. Лицо поражается редко. Такой характер высыпаний наблюдается в течение нескольких недель — нескольких месяцев, при этом может наблюдаться значительная эозинофилия.



Мама двух дочерей с *incontinentia pigmenti*:
IV стадия

Приблизительно в возрасте 2–6 нед высыпания становятся похожими на бородавки (стадия II), которые располагаются на тыльной стороне кистей и стоп, вокруг ногтевых пластин, на коже волосистой части головы. С 6 мес или несколько позже формируются гиперпигментированные пятна, имеющие форму «завихрений» (стадия III). У взрослых людей могут образовываться линейные очаги гипопигментации (стадия IV).

Кожные изменения на каждой стадии синдрома Блоха–Сульцбергера располагаются вдоль линий Блашко, соответствующих путям миграции клеток кожи во время эмбриогенеза.

Эти линии имеют форму букв «S», «V» и спиралей, они проходят в поперечном направлении на туловище и в продольном — на конечностях. В отличие от дерматомов линии Блашко не соответствуют зонам иннервации.

Другие проявления синдрома — алопеция, дистрофические изменения ногтей.

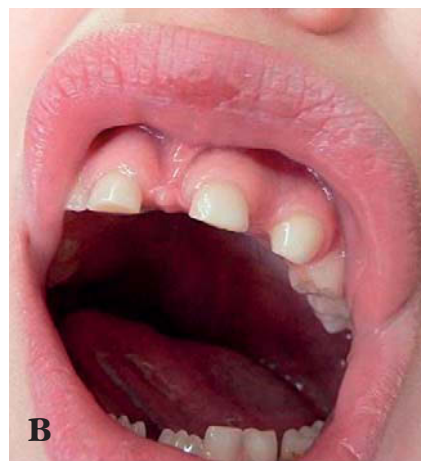
Зубы. В 80% случаев — гиподонтия, аномалии формы зубов.

Глаза. В 40% случаев — косоглазие, катаракта, атрофия зрительного нерва, микрофтальмия, отслойка сетчатки, слепота.

Нервная система. Около 30% пациентов с синдромом недержания пигмента имеют неврологические проявления, такие как судороги, умственная отсталость, гемипарезы, энцефалопатия.

Диагностика

Для подтверждения диагноза должно проводиться генетическое исследование. Единственный ген, мутации в котором ассоциируются с синдромом недержания пигмента, — ген *IKBKG (NEMO)*, расположенный на хромосоме Xq28.



А, Б. Девочка с динамикой кожного процесса *incontinentia pigmenti* I и II стадии. **В.** Неполный ряд зубов, дистрофия зубов, диастема

Дифференциальный диагноз:*на первой стадии:*

- буллезное импетиго;
- простой герпес;
- ветряная оспа;
- гистиоцитоз из клеток Лангерганса;
- герпетиформный дерматит;
- буллезный эпидермолиз;
- буллезный мастоцитоз.

На второй стадии:

- обыкновенные бородавки;
- линейные эпидермальные невусы;
- синдром Гольтца.

на третьей стадии:

- линейный и завитой невоидный гипермеланоз;
- X-сцепленная доминантная точечная хондродисплазия.

Лечение. Кожные проявления синдрома недержания пигмента обычно не требуют лечения. Есть данные, что местные глюкокортикостероиды и такролимус уменьшают длительность воспалительной (I) фазы болезни. При присоединении вторичной бактериальной инфекции кожи может потребоваться антибактериальная терапия. В случае развития судорог назначается противосудорожная терапия. Ребенок должен регулярно осматриваться офтальмологом для своевременной коррекции возможных осложнений со стороны глаз.

Прогноз. Обычно прогноз хороший. Менее хороший прогноз у детей с судорогами, особенно возникшими в первые недели жизни: такие дети обычно отстают в развитии. Выраженность кожных проявлений и степень эозинофилии не коррелируют с выраженностью внекожных проявлений и не влияют на прогноз.

Клинический пример

Девочка 5 лет. В первые дни после рождения у ребенка появилась макуловеттикулярная сыпь. Девочка наблюдалась с диагнозом «Атопический дерматит», однако ни коррекция диеты, ни лекарственная терапия положительного эффекта не давали. Приблизительно с возраста 6 мес на месте высыпаний сформировались очаги гиперпигментации, которые сохраняются по настоящее время и имеют очень необычный вид. В возрасте 6 лет у девочки появились клонические судороги с подергиванием левых конечностей.

У матери этого ребенка имеются единичные очаги гиперпигментации, имеющие похожий вид. Младший брат девочки здоров.

На рис. представлены множественные участки гиперпигментации на коже пациентки: линейные, с «завихрениями», по типу «брызг грязи».



Внешний вид пациентки: отмечаются множественные участки гиперпигментации: линейные, с «завихрениями», по типу «брызг грязи»

Список рекомендованной литературы

1. Ehrenreich M., Tarlow M.M., Godlewska-Janusz E., Schwartz R.A. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *Cutis*. 2007 May; 79 (5): 355–62. Review.
2. Jessup C.J., Morgan S.C., Cohen L.M., Viders D.E. Incontinentia pigmenti: treatment of IP with topical tacrolimus. *J Drugs Dermatol*. 2009 Oct; 8 (10): 944–6.
3. Kaya T.I., Tursten U., Ikizoglu G. Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Dec; 34 (8): e611–3.
4. Minic S., Trpinac D., Obradovic M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 13; 8: 25. Doi: 10.1186/1750-1172-8-25.
5. Scheuerle A., Ursini M.V. Incontinentia Pigmenti. 2010. Gene Reviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>
6. Stavrianeas N.G., Kakepis M.E. Incontinentia Pigmenti. *Orphanet Encyclopedia*. 2004 Apr.

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ (OSTEOGENESIS IMPERFECTA)

МКБ-10: Q78.0; OMIM 166200

Определение. Несовершенный остеогенез — клинически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, причина которой связана либо с недостаточным синтезом коллагена (его дефицитом), либо с дефектом строения (нарушением его первичной структуры).

Синонимы: несовершенное костеобразование, болезнь Лобштейна–Вролика, болезнь «хрустального человека», болезнь хрупких костей.

Эпидемиология. Частота выявления несовершенного остеогенеза при рождении — около 6–7 случаев на 100 000. Однако, частота возникновения и распространенности болезни различается в зависимости от типа. Несовершенный остеогенез I и IV типа составляет половину всех случаев болезни. Для I типа встречаемость составляет 3–4, для II и III типа — 1–2 на 100 000 населения. По оценке специалистов, на территории США распространенность патологии достигает 25 000–50 000 человек.

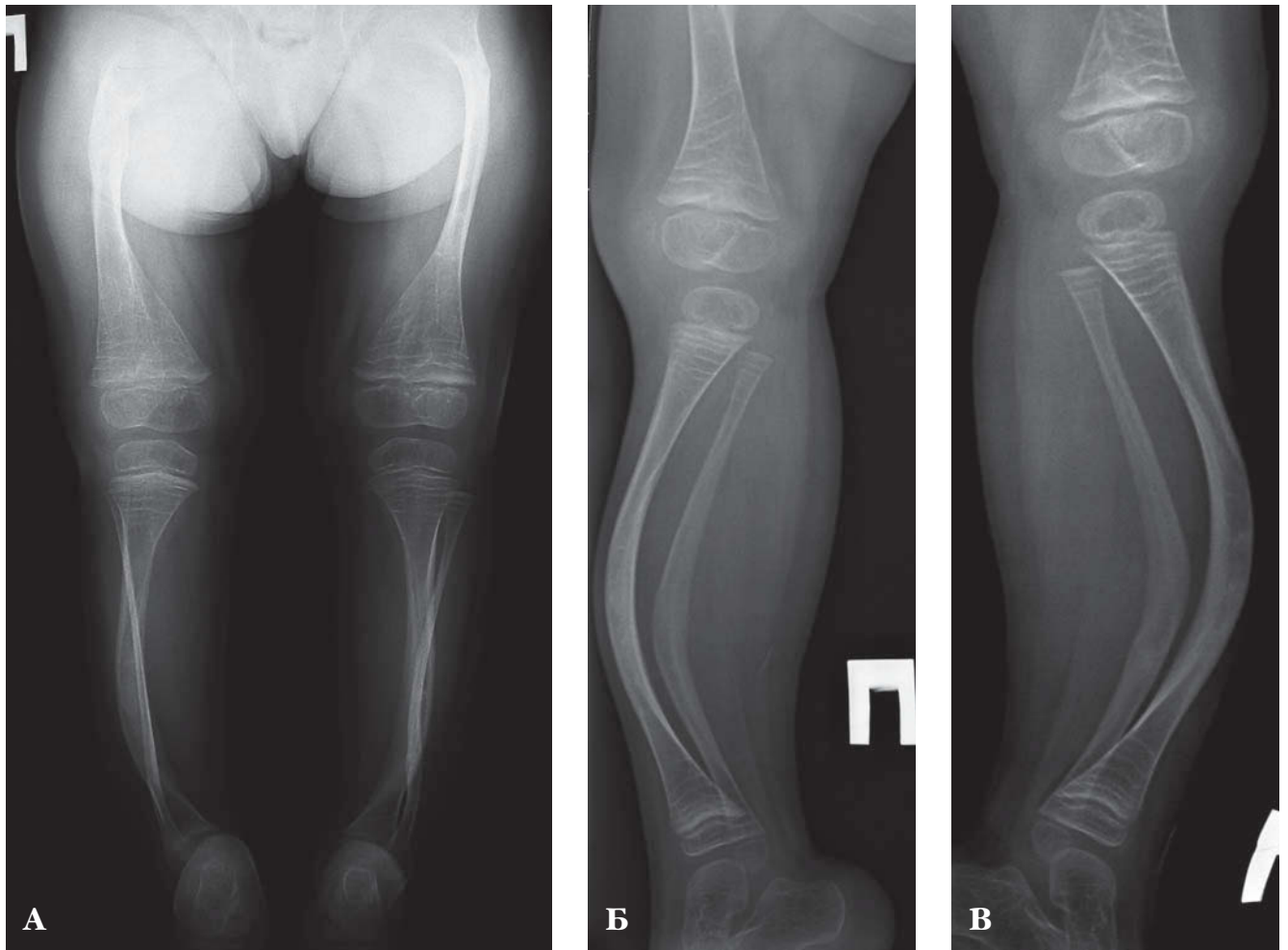
Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин разных расовых и этнических групп.

Тип наследования: возможны ауто-сомно-доминантный (I, II, IV), ауто-сомно-рецессивный (III, VII и VIII) типы наследования. Чаще всего возникают мутации *de novo*.

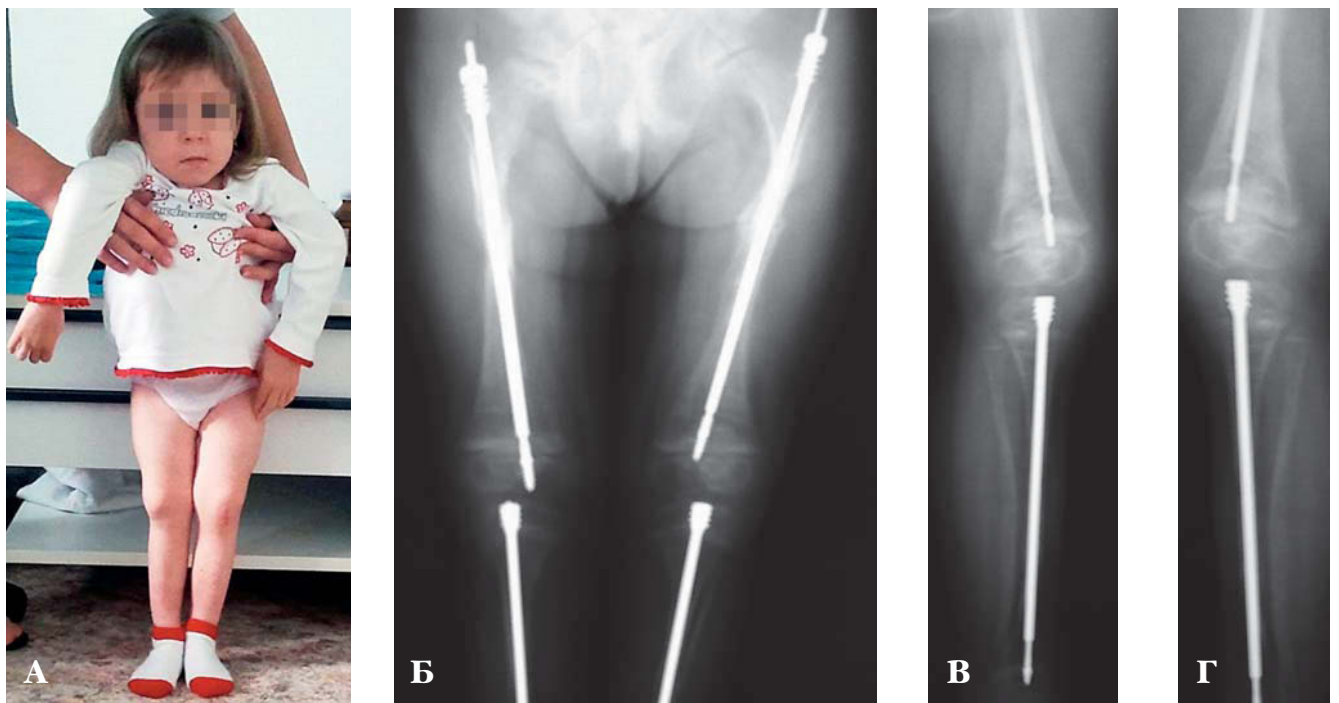
Этиология, патогенез. Генетическим дефектом в 90% случаях заболевания являются мутации в двух генах коллагена I типа, кодирующих — $\alpha 1$ - (*COL1A1*) и $\alpha 2$ -цепи (*COL1A2*). Изучено более 1500 доминантных мутаций, приводящих к патологии (<http://www.le.ac.uk/genetics/collagen/>). У некоторых пациентов не наблюдалось генетических дефектов в генах *COL1A1* и *COL1A2* и не отмечалось доминантного характера наследования. В 2006 г. впервые была выявлена ауто-сомно-рецессивная мутация, описанная у ребенка со II типом заболевания, — *CRTAP*-мутация. В дальнейшем обнаружено еще 14 различных мутаций,



Внешний вид больной до операции. Оси верхних и нижних конечностей неправильные. Ребенок самостоятельно не стоит



А–В. Многоплоскостные деформации нижних конечностей, выраженный остеопороз



А–Г. Внешний вид и рентгенограммы после операции: оси нижних конечностей правильные. Ребенок вертикализирован. Остеосинтез стабилен

в результате чего выявлено, что заболевание развивается не только вследствие изменения строения и количественного недостатка коллагена, но также из-за сбоя его посттрансляционной модификации и последующего нарушения синтеза соединений, участвующих в процессе метаболизма костей.

Классификация

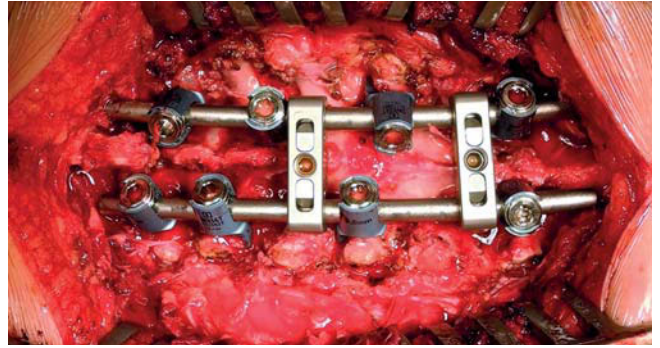
В 1979 г. была предложена классификация несовершенного остеогенеза, основанная на клинических и рентгенологических данных 180 обследованных в Австралии пациентов. Было выделено 4 типа болезни, а в 2009 г. добавлен 5-й.

- **I тип:** аутосомно-доминантный тип наследования; характеризуется средней степенью тяжести заболевания, наличием у пациента голубых склер;
- **II тип** (перинатально-летальный; на основе рентгенологических данных выделены субтипы 2А, 2В, 2С): наблюдаются крайне тяжелые деформации и укорочения конечностей, которые можно увидеть в антенатальном периоде; часто заканчивается летальным исходом вследствие респираторных осложнений;
- **III тип** (прогрессивный деформирующий): характеризуется значительными деформациями костей, тяжелым сколиозом;
- **IV тип:** аутосомно-доминантный тип наследования; характеризуется нормальными склерами; в отличие от других типов наблюдается большая гетерогенность симптомов болезни;
- **V тип:** в большинстве случаев аутосомно-доминантный тип наследования, но не связанный с мутацией в генах *COL1A1* и *COL1A2*; фенотипически отличается образованием гиперпластических костных мозолей.

Генетическая природа V типа оставалась неясной до 2012 г., когда в двух независимых публикациях была описана точечная гетерозиготная мутация в с.-14С>Т в области 5' нетранслируемого региона гена, кодирующего IFITM5 (interferon induced transmembrane protein 5), также называемый BRIL (bonerestricted ifitm-like protein), который участвует в формировании остеобластов.



Внешний вид: компрессионный перелом Th5 позвонка, вынужденное положение больной



Интраоперационно: фиксация позвоночника на уровне Th3-Th5, сагиттальный профиль грудного отдела позвоночника сформирован



Ребенок вертикализирован на 7-е сут после операции



Пациентка М., 8 лет. Диагноз «Несовершенный остеогенез IV типа»



Пациенты К. (сестра и брат), 15 и 14 лет, несовершенный остеогенез, рецессивный тип



Пациентка Л., 7 лет, диагноз «Несовершенный остеогенез, III тип»

Клинические проявления

Несовершенный остеогенез отличается широким спектром клинических проявлений, которые, как правило, включают в себя снижение прочности костной ткани и, соответственно, частые переломы, а также формирование вторичных многоплоскостных костных деформаций. Другие клинические симптомы, такие как низкий рост, голубые склеры, несовершенный дентиногенез и прогрессирующая потеря слуха, встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания. Некоторые симптомы с возрастом и не обнаруживаются у новорожденного или ребенка младшего возраста. После рождения переломы возникают по самым разным причинам — при пеленании, перекладывании ребенка, а у детей старшего возраста — при попытке встать на ноги, сесть и даже спонтанно. Переломы у детей с несовершенным остеогенезом чаще происходят под углом и сопровождаются такими характерными признаками, как резкая боль, отек, крепитация, что отрицательно сказывается в том числе на мотивации детей к вертикализации и ходьбе.

Характерной рентгенологической картиной для V типа несовершенного остеогенеза является образование гипертрофических костных мозолей (по типу псевдосарком) в месте переломов костей и оперативных вмешательств на костях, оссификация межкостной мембраны костей предплечья, метафизарные рент-

генплотные полосы, вывих или подвывих головки лучевой кости при отсутствии изменения цвета склер и несовершенного дентиногенеза.

Дифференциальный диагноз

Характерная клиническая картина и наследственные данные позволяют поставить диагноз при рождении в подавляющем большинстве случаев.

У детей младшего возраста:

- недостаточная минерализация костей недоношенных;
- рахит;
- врожденный множественный артрогриппоз;
- синдром Брука;
- синдром остеопороза-псевдоглиомы;
- гипофосфатазия.

У детей старшего возраста:

- муколипидоз II типа;
- идиопатический ювенильный остеопороз;
- синдром Элерса–Данло;
- ятрогенные причины остеопороза.

Лечение

Медикаментозная терапия

Ведение детей (взрослых) должно быть междисциплинарным: пациент осматривается генетиком, эндокринологом, неврологом, ортопедом, оториноларингологом (сурдологом), а также специалистами-реабилитологами.

В настоящее время не существует общепринятых методов лечения заболевания, однако главной целью является предотвращение дальнейшей потери костной ткани.

За последние 15 лет широкого применения бисфосфонатов подобная терапия стала считаться стандартом. Бисфосфонаты — средства с наиболее доказанной эффективностью, что подтверждается их включением в качестве средств первой линии в международные и национальные рекомендации и руководства по лечению остеопороза. Механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом:

- физико-химическое связывание с гидроксиапатитом (неорганическая — минеральная — часть костной ткани) на резорбтивной поверхности;
- прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, подавлению костной резорбции;
- стимуляция образования новой кости.

Рентгенологически циклы памидроновой кислоты оставляют плотные склеротические полосы на метафизах длинных трубчатых костей, что позволяет сосчитать количество проведенных курсов лечения.



Рентгенография бедренной кости. Метафизарные рентгеноплотные полосы указаны вертикальными стрелками, псевдосаркома — горизонтальными

Хирургическое лечение

Основной целью хирургического вмешательства является максимально быстрая вертикализация больных после консолидации перелома, что дает детям возможность приобрести и не потерять навыки самостоятельной ходьбы. Но вертикализация возможна только в том случае, если оси конечностей правильные, иначе в 100% случаев возникают последующие переломы на вершине деформации. Среди современных способов исправления деформаций применяются интрамедуллярные телескопические стержни, которые способны обеспечить длительную профилактику патологических переломов и раннюю вертикализацию больных после операции. При переломе позвонков оптимальным методом фиксации, обеспечивающим раннюю активизацию ребенка, является задняя фиксация позвоночного столба современными металлоконструкциями.

Реабилитация

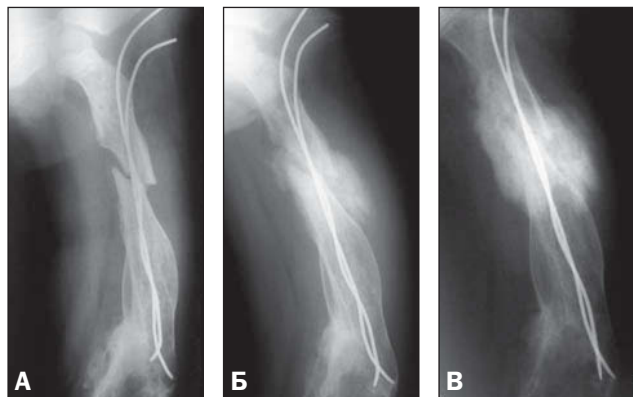
Учитывая, что эффективность лечения несовершенного остеогенеза в равной степени зависит как от своевременной диагностики и начала медикаментозного и хирургического лечения, так и от реабилитационных мероприятий, крайне важным моментом является грамотный и индивидуальный подбор восстановительной программы для каждого ребенка или взрослого.

Клинический пример

Мальчик И., возраст 7 лет 11 мес (наблюдается в НЦЗД с 2013 г).

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, которая протекала физиологически, от 1-х родов в срок. На первом году жизни психомоторное развитие соответствовало возрасту.

Первый перелом (нижней трети левой плечевой кости) вследствие травмы с несоответствующей силой наблюдался в возрасте 10 мес жизни. Следующий



А–В. Пациент в возрасте 6 лет (апрель, 2012). Перелом верхней трети левого бедра вследствие катания на велосипеде (без падения). Рентгенография левой бедренной кости в прямой проекции: А — остеосинтез ТЕН (апрель, 2012); Б — май, 2012; В — июнь, 2012. На всех рентгенограммах наблюдается уже сформированная гиперпластическая костная мозоль в нижней трети левой бедренной кости в результате старых переломов

эпизод — перелом средней трети левой бедренной кости — последовал в возрасте 1 года, когда ребенок встал на ноги. В дальнейшем в течение 4 мес произошли еще 4 перелома костей различных сегментов конечностей со смещениями. Учитывая повторные переломы костей конечностей, был выставлен диагноз несовершенного остеогенеза.

С 1,5 до 4-летнего возраста отмечалось 10 переломов, в большинстве случаев длинных трубчатых костей (переломы бедренных костей, плечевых, ключицы, предплечья), вследствие травм с несоответствующей силой. Ребенок неоднократно поступал на стационарное лечение в травматологические отделения, несколько раз проводили металлоосинтез с использованием спиц

и технологии TEN (titanium elastic nails). Учитывая такие характерные рентгенологические изменения, как разрастание костной массы в местах бывших надломов, предположен диагноз: «Несовершенный остеогенез, V тип».

В возрасте 4 лет была назначена бисфосфонатная терапия препаратом памидроновой кислоты (Помегара) в дозе 0,5 мг/кг в сут внутривенно в течение 3 последовательных дней. Через 6 мес от начала терапии произошел очередной перелом левой бедренной кости в средней трети со смещением и перелом в средней трети правого предплечья вследствие падения с высоты своего роста. Продолжена терапия памидроновой кислотой каждые 4 мес (проведено 6 введений; последнее — март, 2013), на фоне которой отмечалось увеличение плотности костной ткани, но исключительно в связи с ее замещением гипертрофической костной мозолью.

Последний эпизод — закрытый перелом левой бедренной кости в нижней трети без смещения — произошел в феврале 2013 г., после которого ребенок самостоятельно не ходит. В результате повторных переломов развилась значительная деформация оси левой бедренной кости. В течение последнего года ребенок занимается плаванием (2 раза в нед).

При поступлении в НИЦЗД общее состояние расценено как средней степени тяжести. Физическое развитие соответствует возрасту: вес 35 кг (97-й перцентиль), рост 126 см (50-й перцентиль). SDS (рост) 0,199. ИМТ 22. Положение — вынужденное за счет деформации левой бедренной кости; самостоятельное передвижение затруднено. Грудная клетка нормальной конфигурации.

Верхние конечности: справа варусная деформация правого предплечья. *Объем движения в суставах:* сгибание локтевого сустава до 70°, разгибание до 160°. Ограничение супинации/пронации. Слева варусная деформация предплечья. Ограничения движений в суставах нет.

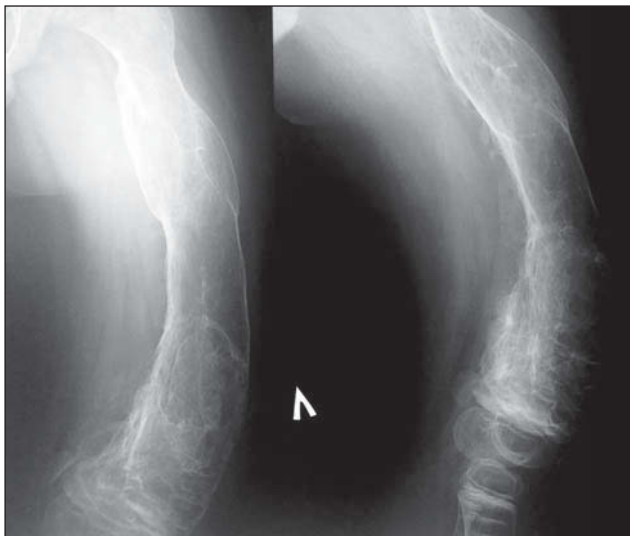
Нижние конечности: многоплоскостная деформация левого бедра (саблевидная, варусная, ротационная). Левая нижняя конечность находится в положении наружной ротации. *Объем движения в суставах:* сгибание коленного сустава до 60°, разгибание до 150°. Укорочение левой нижней конечности на 4,0 см. Ограничение приведения



А, Б. Рентгенография левого бедра в прямой (А) и боковой (Б) проекциях



Внешний осмотр нижних конечностей: увеличенное в объеме левое бедро



Рентгенография левого бедра (сентябрь, 2014): прямая и боковая проекции. На рентгенограмме отмечается выраженная дугообразная деформация левой бедренной кости, кость неравномерно расширена. Структура кости неоднородная, прозрачность костной ткани повышена, с множественными кистовидными просветлениями. Костная мозоль сформирована, по заднемедиальному контуру определяются множественные костные разрастания. В окружающих мягких тканях определяются очаги гетеротопической оссификации

рована, по заднемедиальному контуру определяются множественные костные разрастания. В окружающих мягких тканях определяются очаги гетеротопической оссификации.

Выявлено снижение уровня паратгормона в сыворотке крови (5,5 пг/мл при норме 8–12). Уровни общего кальция (2,56 ммоль/л), фосфора (1,38 ммоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, 272 Ед/л), а также костная фракция ЩФ (66,7%) и 25(ОН)-витамин D (36,1 нг/мл) в норме.

Повышения почечной экскреции солей кальция и фосфора не отмечено: кальций/креатининовый коэффициент 1,18 ммоль/ммоль (норма 0,04–0,7); фосфор/креатининовый коэффициент 4,5 ммоль/ммоль (норма 1,2–3,6).

Двухэнергетическая абсорбционная денситометрия поясничных позвонков в области L2–L4 остеопороза не выявила: минеральная плотность костной ткани 0,742 г/см², Z-score -0,4.

Консультирован сурдологом: по данным аудиологического исследования слух в норме на оба уха.

Выполнен молекулярно-генетический анализ методом прямого секвенирования: в 5'-UTR области была обнаружена мутация с.-14 C>T в гетерозиготном состоянии.

Подтвержден диагноз Несовершенный остеогенез, V тип. Возобновлена циклическая терапия памидроновой кислотой в дозе 1 мг/кг в сут в сочетании с препаратами кальция (кальций лактат/карбонат по 500 мг в сут) и активными метаболитами витамина D (альфакальцидол по 0,5 мкг в сут) в течение 3 после-

в левом тазобедренном суставе. Правая нижняя конечность: ось не нарушена, объем движения в суставах не ограничен.

По данным осмотра и исследований со стороны *сердечно-сосудистой системы, органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей* патологии не обнаружено.

По данным рентгенологического исследования кистей: костный возраст соответствует примерно 7–7,5 годам; прозрачность костной ткани повышена. Толщина кортикального слоя II пястной кости: T1 — 17 мм, T2 — 13 мм. Ширина пальца 57 мм.

По данным рентгенологического исследования нижних конечностей отмечается выраженная дугообразная деформация левой бедренной кости, кость неравномерно расширена. Структура кости неоднородная, прозрачность костной ткани повышена, с множественными кистовидными просветлениями. Костная мозоль сформирована,

довательных дней. В настоящее время состояние стабильное, новых переломов не было, наряду с медикаментозной терапией проводится реабилитация с целью укрепления мышечного каркаса.

Список рекомендованной литературы

1. Беленький А.Г., Крикунов В.П., Аникин С.Г. Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta) в практике ревматолога. *Терапевтический архив*. 1998; 70 (8): 66–69.
2. Осипенкова-Вичтомова Т.К. Костная ткань при несовершенном остеогенезе (светооптическое и электронно-микроскопическое исследование). *Архив патологии*. 2006; 68 (3): 20–25.
3. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. 2004; 363 (9418): 1377–1385.
4. Byers P.H., Krakow D., Nunes M.E., Pepin M. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genetics in Medicine*. 2006; 8 (6): 383–388.
5. Byers P.H., Steiner R.D. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med*. 1992; 43: 269–282.
6. Lehmann H.W., Herbold M., von Bodman J., Karbowski A., Stucker R. Osteogenesis imperfecta. Aktuelles Therapiekonzept. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2000; 148: 1024–1029.
7. Antonella Forlino, Wayne A. Cabral, Aileen M. Barnes, Joan C. Marini. New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011 Sept. 7. P. 540–557.
8. Bahar Kasaai, Marie-Helene Gaumond, Pierre Moffatt. Regulation of the Bone-restricted IFITM-like (Bril) Gene Transcription by Sp and Gli Family Members and CpG Methylation. *J Biol Chem*. 2013 May 10; 288 (19): 13278–13294.

ОКУЛО-АУРИКУЛО-ВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ (OCULOauriculoVERTEBRAL DYSPLASIA)

МКБ -10: Q18.8; OMIM 164210

Определение. Окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия — наследственное заболевание, характерными признаками которого являются микроотия, макростомия, нарушение развития ветви нижней челюсти, аномалии развития позвоночника.

Синонимы: гемифациальная микросомия, синдром Гольденхара, синдром первой и второй жаберных дуг, окуло-аурикуло-вертебральный спектр.

Эпидемиология. Распространенность 1:3000–5000.

Тип наследования: не установлен. Большинство случаев — спорадические.

Этиология, патогенез. Специфическая комбинация аномалий указывает на их происхождение в период между 30-м и 45-м днем гестации: в основе болезни лежит нарушение дифференцировки тканей в ходе эмбриогенеза в области I и II жаберных дуг. Ген картирован на 14q32.

Клинические проявления

Частые симптомы: в 70–80% случаев аномалии односторонние, при этом чаще страдает правая сторона (58–61%); при двустороннем поражении, как правило, проявления синдрома неравномерно выражены с разных сторон тела.



Внешний вид пациентов с синдромом Гольденхара. Односторонняя гипоплазия и асимметрия лица, аномалия ушной раковины

Лицо: асимметрия односторонняя, реже двусторонняя; гипоплазия скуловой, верхнечелюстной или нижнечелюстной области; макростомия; гипоплазия мимических мышц, в частности мышцы, опускающей угол рта.

Уши: аномалии развития ушной раковины различной степени выраженности; микротия с атрезией наружного слухового прохода; ушные привески и преаурикулярные ямки, расположенные обычно вдоль линии от козелка до угла рта; аномалии среднего уха с тугоухостью разной степени тяжести.

Рот: снижение или отсутствие секреции околоушных слюнных желез, структурные или функциональные аномалии языка, нарушение функции мягкого неба.

Позвоночник: гипоплазия позвонков с преимущественным поражением шейного, реже грудного и поясничного отделов.

Редкие симптомы:

Глаза: эпibuльбарный дермоид, липодермоид конъюнктивы, колобома верхнего века, косоглазие, микрофтальм.

Уши: пороки развития внутреннего уха и глухота.

Рот: расщелина верхней губы, расщелина неба.

Сердечно-сосудистая система: (в порядке убывания) дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, коарктация аорты.

Почки и мочевые пути: дистопия, сращение, агенезия.

Диагностика

Клиническая симптоматика

- внешние аномалии выявляются при рождении.

Инструментальная диагностика

- компьютерная аудиометрия — определение степени нарушения слуха в результате аудиологического обследования новорожденного.
- Рентгенологическое исследование: смешанный тип строения сосцевидного отростка, наружный слуховой проход отсутствует, барабанная полость уменьшена в размерах, определяются слуховые косточки с аномалиями строения различной степени выраженности, возможна дистопия канала лицевого нерва.

Дифференциальный диагноз:

- синдромальные формы аномалий развития ушной раковины и наружного слухового прохода (синдромы Конигсмарка, Тричера Коллинза, CHARGE).

Лечение: челюстно-лицевая хирургия, слухопротезирование, хирургическая коррекция тяжелых пороков сердца.



Деформация пальцев кисти при синдроме Гольденхара

Прогноз. Угроза жизни связана с врожденными пороками развития сердца и позвоночника. При тяжелом смешанном слухоречевом нарушении, если не предпринимаются своевременные усилия по реабилитации, у ребенка страдает речевое развитие.

Список рекомендованной литературы

1. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учебное пособие; пер. с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2010. 264 с.
2. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. М., *Практика*. 2011. 1024 с.
3. Конигсмарк Б.В., Горлин Р.Д. Генетические и метаболические нарушения слуха; пер. с англ. М.Г. Блюминой. М., *Медицина*, 1980.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия. 2007. 448 с.

ОССИФИЦИРУЮЩИЙ ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ МИОЗИТ

(MYOSITIS OSSIFICANS PROGRESSIVA)

МКБ-10: М61.1; OMIM 135100

Определение. Оссифицирующий прогрессирующий миозит — редчайшее заболевание, в основе которого лежит формирование воспалительных процессов в сухожилиях, связках, фасциях, апоневрозах и мышцах, что приводит к их кальцификации и окостенению, возникающее в результате мутации гена *ACVR1* и проявляющееся врожденными дефектами развития.

Синонимы: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, болезнь Мюнхеймера, окостенение мышечное прогрессирующее, параоссальная гетеротопическая оссификация.

Эпидемиология. Впервые описано Гай Патином в 1692 г. Крайне редкая патология, встречается с частотой 1:2 000 000 новорожденных, соотношение полов 1:1.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено мутацией гена *ACVR1*, картированном на длинном плече хромосомы 2, ответственного за гиперпродукцию морфогенного белка кости в клетках оссификатов и в лимфатических клетках больных. Помимо генетической, одной из причин миозита может стать непосредственное повреждение мягких тканей вследствие травмы, перелома или хирургического вмешательства.

Атрофия скелетных мышц и замещение их фиброзной тканью, окостенение мышц, связок, сухожилий, апоневрозов, образование экзо-, гиперостозов, утолщение костей с разрыхлением губчатого вещества эпифизов при отсутствии изменений в суставах.

Клинические проявления

Клинически заболевание манифестирует с появления участков выбухания различной плотности и размеров изначально в области грудино-ключично-сосцевидной мышцы с постепенным их окостенением. Часто в процесс вовлекаются мышцы спины, плечевого и тазового пояса, диафрагмальные мышцы. Заболевание характеризуется обызвествлением, а в последующем — истинным окостенением соединительно-тканых прослоек в толще мышц, фасций, апоневрозов, сухожилий; ассоциировано со множественными врожденными скелетными аномалиями.

Диагностика

Клиническая симптоматика: см. выше; характерна патология большого пальца ноги — одна или несколько фаланг пальца искривлены вовнутрь и иногда в нем не хватает сустава.

При *лабораторном обследовании* могут выявляться признаки метаболического ацидоза, анемии. Острофазового ответа, выраженной воспалительной реакции или нарушения кальциевого баланса обычно не обнаруживают.

Рентгенологическая картина зависит от фазы процесса: вначале видны тени фиброзно уплотненных соединительных прослоек мышц, позднее появляются участки костной плотности и, наконец, в дальнейшем определяются детали костной структуры.

При компьютерной томографии визуализируется кальцификация гетеротопической кости, которая продвигается от наружного края образующегося узла в центр.

Радиоизотопное исследование позволяет зарегистрировать активный миозит, проявляющийся как интенсивное околокостное накопление изотопов в остро поврежденных мышечных тканях.

При патологоанатомическом исследовании определяется атрофия скелетных мышц и замещение их фиброзной тканью, окостенение мышц, связок, сухожилий, апоневрозов, образование экзо-, гиперостозов, утолщение костей с разрыхлением губчатого вещества эпифизов при отсутствии изменений в суставах.

Лечение

Хирургическое удаление оссификатов противопоказано в связи с возможной провокацией еще большего распространения площади патологического процесса.

Лекарственная терапия: применяют этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), которая способна образовывать комплексные соединения с различными катионами и ионами кальция. Курс лечения состоит из 15 инъекций: вводят циклами по 5 дней с 7-дневными перерывами (всего 3 инъекции на курс). Затем терапию повторяют через 4–6 мес. Во время лечения необходимо следить за содержанием кальция и фосфора в крови и уровнем их экскреции с мочой. Диета в период лечения должна содержать сниженное количество кальция. ЭДТА противопоказана при гемофилии, пониженной свертываемости крови, гипокалиемии, заболеваниях почек и печени.

Также применяют бисфосфонаты (2% ксидифон), йодистый калий, витамины группы В, С, А, биостимуляторы.

Физиотерапевтические процедуры (обезболивающее и рассасывающее действие): калий-йод-электрофорез на область мышцы поперечно/продольно через день, сила тока и число процедур — по возрасту.

Также показан ультразвук на область пораженной мышцы в импульсном или непрерывном режиме, подвижно, по ходу оссификата, ежедневно или через день.

Применение лампы Соллюкс (облучение видимыми и тепловыми лучами, источником которых является лампа накаливания) на область пораженной мышцы, в зависимости от возраста 1–2 раза в день, ежедневно.

Лечебная физическая культура: с осторожностью. На ранней стадии образования оссификата — иммобилизация конечности на 2–3 нед, затем ЛФК активная, ежедневно.

Прогноз. Следует избегать применения внутримышечных инъекций, которые могут спровоцировать образование новых очагов оссификации, а также электрического поля ультравысокой частоты, парафиновых аппликаций, массажа.

На сегодняшний день, к сожалению, эффективного способа предотвратить прогрессирование заболевания и адекватных профилактических мер не существует.

Клинический пример

Семейный анамнез: девочка родилась у женщины 27 лет, страдающей хроническим гастритом и бронхиальной астмой (в период беременности — ремиссия); отцу 29 лет, практически здоров; наследственный анамнез не отягощен.

Настоящая беременность вторая (1-я — медицинский аборт), протекала с токсикозом I и II половины. Роды своевременные, самопроизвольные, с ранним излитием околоплодных вод. Отмечался истинный узел пуповины.

Девочка родилась с массой 3700 г, рост 51 см, окружность головы 34 см, в тяжелой асфиксии: оценка по шкале APGAR 2/4 балла. С рождения в течение 4 сут находилась на ИВЛ. В первые дни жизни отмечались тонико-клонические судороги, проявления внутриутробной пневмонии. Проводилась антибактериальная, противосудорожная терапия — без существенного эффекта. При УЗИ головного мозга выявлены признаки субкортикальной лейкомаляции. С возраста 21-го дня у девочки появились уплотнения в мягких тканях шейной и ягодичной областей. Консультирована хирургом: предположительный диагноз «Врожденный кальциноз».

При поступлении в НЦЗД. В возрасте 1 мес 5 дней девочка переведена в стационар НЦЗД в тяжелом состоянии, с проявлениями синдрома повышенной возбудимости, судорожной готовности (клонусы, спонтанный рефлекс Моро, навязчивые движения в ногах). Отмечен мраморный рисунок кожи; обширная припухлость плотной (почти каменистой) консистенции в лопаточной и ягодичной областях. Очаговые плотные образования (от 0,5 до 3 см в диаметре) на внутренней поверхности плеч и бедер, задней поверхности шеи. Уплотнения до 6 см в диаметре в области щек, несколько болезненные при пальпации. Кожа в области уплотнений не изменена. Ребенок не реагирует на звуки, вялая реакция на зрительные раздражители.

Результаты обследования

Анализ крови: умеренная гипохромная анемия, исследования на внутриутробные инфекции — результат отрицательный. Снижены уровни иммуноглобулинов всех классов, повышен уровень ионизированного кальция (1,37 ммоль/л при норме 1,27 ммоль/л). Незначительно повышены уровни гормонов щитовидной железы и ТТГ.

УЗИ головного мозга: выявлены грубые нарушения архитектоники — множественные мелкие кисты в паренхиме больших полушарий.

УЗИ печени: множественные мелкие участки уплотнений.

УЗИ почек: перимедулярные уплотнения и снижение кровотока на периферии.

УЗИ щитовидной железы: незначительное увеличение размеров.

УЗИ мягких тканей ягодиц, бедер, щек: множественные гиперэхогенные внутрикожные и подкожные включения. При рентгенографии эти участки повышенной плотности сливаются в «пластины».

КТ головного мозга: множественные микрокальцинаты в проекции базальных ганглиев, гипоплазия мозжечка и мозолистого тела.

На ЭЭГ: диффузные изменения биоэлектрической активности мозга.

При осмотре глазного дна: частичная атрофия зрительного нерва.

Заключение консилиума с участием генетика. Болезнь Мюнхеймера.

Лечение. Назначена патогенетическая и симптоматическая терапия. Ребенок на катамнез в НЦЗД не поступал.

Список рекомендованной литературы

1. Fontaine K., Semonin O., Legarde J.P., Lenoir G., Lucotte G. A new mutation of the noggin gene in a French Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) family. *Genet Couns.* 2005; 16 (2): 149–154 [Medline].
2. Dzukou T., Barbier C., Spyckerelle C., Labarriere F., Vittu G., Kremp O. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children. The interest of early diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2005; 34 (5): 373–377 [Medline].
3. Altschuler E.L. Consideration of Rituximab for fibrodysplasia ossificans progressiva. *Med Hypotheses.* 2004; 63 (3): 407–408 [Medline].
4. Resnick D. Soft tissues. In: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995. P. 4577–4584.

ОСТЕОИД-ОСТЕОМА (OSTEOID OSTEOMA)

МКБ-10: C40-C41

Определение. Остеоид-остеома (греч. *osteon* — кость, *eidos* — вид) — доброкачественная опухоль остеогенной природы, характеризующаяся образованием остеоида в центральных ее отделах и зоной остеосклероза в прилежащей костной ткани, размером до 1 см в диаметре.

Синонимы: остеоидная остеома.

Эпидемиология. Остеоид-остеома составляет 9–11% всех доброкачественных и до 5% первичных опухолей скелета. Заболевание встречается у лиц молодого возраста (от 5 до 25 лет). В основном (50% случаев) опухоль поражает бедренную и большеберцовую кость (чаще обнаруживается в метафизарном отделе — 65–80% случаев), в 10–15% наблюдений встречается поражение позвоночника и костей таза.

Тип наследования: не установлен.

Этиология, патогенез. Не выяснены. Неоднократно предпринимались попытки связать возникновение заболевания с воспалительным процессом, однако, по мнению большинства исследователей, остеоид-остеома имеет опухолевую природу.

Клинические проявления

Характерны ноющие боли разной степени интенсивности, усиливающиеся в ночное время. Нередко боли носят иррадирующий характер. В большинстве случаев болевой синдром не всегда соответствует месту расположения опухоли. Купирование болевого синдрома возможно после приема ненаркотических анальгетиков. При внутрисуставном расположении опухоли выявляют стойкие синовиты, контрактуры суставов. При длительном сроке заболевания формируется гипотрофия мышц конечности.

Диагностика

Клиническая симптоматика

- ноющие боли преимущественно ночного характера, купируемые после приема ненаркотических анальгетиков.



А, Б. Рентгенограмма до операции: неспецифический периостит 3-й плюсневой кости правой стопы



Внешний вид пациентки после операции: разрешена полная функциональная активность на 4-е сут после операции

Инструментальная диагностика

Для подтверждения диагноза необходимо выполнить рентгенографию кости в двух проекциях, а также мультиспиральную компьютерную томографию. Характерно наличие очерченного очага остеолитической деструкции («гнездо» опухоли) округлой или овальной формы величиной до 1 см. При расположении опухоли в кортикальной части длинных костей определяется хорошо развитая зона перифокального склероза. Склеротические изменения при локализации остеоид-остеомы в губчатых отделах кости выражены в меньшей степени либо вовсе отсутствуют. Внутри «гнезда» опухоли могут присутствовать различной степени включения, напоминающие секвестр при остеомиелите.

Дифференциальный диагноз:

- абсцесс Броди;
- склерозирующий остеомиелит Гарре;
- остеома;
- туберкулезный остит;
- саркома Юинга;
- артриты (при внутрисуставной локализации опухоли);
- деструктивно-дегенеративные заболевания позвоночника (при локализации опухоли в позвонке);
- посттравматический периостит.

Лечение. Единственным методом лечения остеоид-остеомы является хирургическое удаление очага. Выполняется экономная краевая резекция пораженной кости или радиочастотная термодеструкция с использованием компьютерной навигации.

Прогноз благоприятный. К рецидиву заболевания приводят, как правило, неадекватные хирургические вмешательства, заключающиеся в частичном удалении опухоли.

Список рекомендованной литературы

1. Морозов А.К. и др. Роль компьютерной томографии в разработке и реализации методов малоинвазивной хирургии в клинике костной патологии. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2001; 2: 5.
2. Ghanem I. The management of osteoid osteoma: updates and controversies. *Curr Opin Pediatr*. 2006; 18 (1): 36–41.
3. Klein M.J., Parisien M.V., Schneider-Stock R. Osteoid osteoma. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics. Tumours of soft tissue and bone. *Lyon, France: IARC Press*. 2002. P. 260–261.

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ

(PRIMARY HYPEROXALURIA)

МКБ-10: E74.8; OMIM 259900

Определение. Первичная гипероксалурия — редкое наследственное нарушение метаболизма, обусловленное дефицитом определенных ферментов печени, приводящее к чрезмерному накоплению оксалатов, гиперэкскреции оксалатов кальция с мочой, нефролитиазу и/или нефрокальцинозу, снижению функции почек с развитием почечной недостаточности.

Синонимы: гликолевая ацидурия, дефицит аланин-глиоксилат-аминотрансферазы (АГТ), дефицит пероксисомальной аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, недостаточность печеночной АГТ, дефицит серин-пируват-аминотрансферазы

Эпидемиология. Первый тип первичной гипероксалурии встречается примерно у 1 на 3 млн населения, больше распространен в странах Средиземноморья, таких как Тунис. Другие типы первичной гипероксалурии встречаются намного реже, их распространенность пока не изучена.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология и патогенез. *Первичная гипероксалурия I типа* обусловлена мутацией в гене *AGXT*, кодирующем пероксисомный фермент печени аланин-глиоксилат-аминотрансферазу. Развивается нарушение метаболизма глиоксилата вследствие отсутствия или низкой активности в печени АГТ, что ведет к значительному повышению экскреции оксалата и (в большинстве случаев) гликолата с мочой.

Первичная гипероксалурия II типа обусловлена дефицитом цитозольного фермента гидроксипируватредуктазы (в результате мутации гена *GRHPR*), которое сопровождается высокими уровнями экскреции оксалата и L-глицериновой кислоты с мочой.

Первичная гипероксалурия III типа вызывается дефицитом фермента HOGA1 (4-гидрокси-2-оксиглутарат альдолаза 1) в печени, который участвует в заключительном этапе деградации гидроксипролина в митохондриях и катализирует расщепление 4-гидрокси-2-оксиглутарата (HOG) в пируват и глиоксилат.

Клинические проявления

Первыми признаками, как правило, являются рецидивирующий уролитиаз, нефролитиаз и нефрокальциноз, приводящие к прогрессирующему снижению почечных функций. У большинства пациентов имеет место рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей. У половины больных первые симптомы появляются до 5-летнего возраста. В редких случаях болезнь протекает бессимптомно.

Клинические варианты течения первичной гипероксалурии:

1. Инфантильная форма — 35%
2. Рецидивирующий нефролитиаз с прогрессирующей ХБП — 20%

3. Позднее взрослое начало — 15%
4. Пресимптоматический диагноз при семейном скрининге — 15%
5. Диагноз на основании возврата в трансплантат — 10%

При злокачественном варианте первичной гипероксалурии I типа (инфантильный системный оксалоз) первые симптомы появляются очень рано (в среднем в возрасте 4 мес). Депозиты оксалата кальция откладываются во всех органах и тканях, за исключением печени. В возрасте 6 мес имеется триада симптомов: задержка развития, тяжелый метаболический ацидоз и анемия, которые являются признаками почечной недостаточности.

Клинические проявления *оксалатной остеопатии* (кости наиболее подвержены разрушению депозитами оксалата кальция) — остеосклероз, боль, спонтанные переломы.

Поражение органа зрения. Отложение кристаллов оксалата кальция в области сетчатки может быть первым очевидным признаком системного оксалоза.

Поражение костного мозга. Развивается эритропоэтинрезистентная анемия.

Другие проявления системного оксалоза: нарушение внутрисердечной проводимости; периферическая нейропатия; облитерирующий васкулит; синовии.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Биохимический анализ мочи: гиперэкскреция оксалатов, кальция, гликолатов и глицератов.

Биохимический анализ крови: повышение уровня оксалатов в плазме > 60 мкмоль/л (исследование актуально при развитии почечной недостаточности, когда наряду со снижением скорости клубочковой фильтрации снижается и экскреция оксалатов с мочой; важно отметить, что при почечной недостаточности другой этиологии уровень оксалатов в плазме также повышается, но < 30 мкмоль/л).

Морфологическая диагностика (потеряла свою актуальность после внедрения молекулярно-генетических методов).

Биопсия печени: выявление дефицита ферментов в печеночной ткани иммуногистохимическим методом.

Биопсия почек: обнаружение депозитов оксалатов.

Биопсия костного мозга проводится при системном оксалозе для выявления депозитов оксалатов.

Рентгенография

Обзорная рентгенография брюшной полости: выявление камней в области проекции почек.

Молекулярная диагностика

Исследование ДНК позволяет выявить мутации в генах *AGXT* и *GRHPR*, в рутинной практике обнаружение мутаций в гене *HOGA1* в настоящее время недоступно.

Консультация офтальмолога

Выявление отложений оксалатов в области сетчатки глаза.

Пренатальная диагностика

При выявлении случаев первичной гипероксалурии у какого-либо члена семьи выполняется пренатальный анализ ДНК с использованием биопсийных образцов хорионических ворсинок.

Дифференциальный диагноз:

- вторичная гипероксалурия;
- болезнь Дента;
- семейная гиперкальциурия-гипомагниемия-нефрокальциноз;
- идиопатический оксалатно-кальциевый уролитиаз;
- другие состояния, сопровождающиеся нефрокальцинозом, уролитиазом.

Лечение. Цель терапии — снижение продукции оксалатов и увеличение растворимости в моче оксалата кальция. Важны постоянное динамическое наблюдение, симптоматическая терапия и превентивные меры по предотвращению эпизодов дегидратации.

Пиридоксальфосфат — необходимый кофактор аминотрансфераз, в том числе АГТ: фармакологические дозы пиридоксина (постепенное увеличение от 5 до 20 мг/кг в сут в соответствии с динамическим контролем экскреции оксалата с мочой) способны существенно уменьшить (по крайней мере на 30%) гипероксалурию у 1/3 больных. Для оценки эффективности пиридоксина необходим контроль уровня оксалатов в моче до начала и ежемесячно (минимум трижды) при проведении терапии. Улучшение становится очевидным в течение 1–2 нед в наибольшем количестве случаев. Очень высокие дозы пиридоксальфосфата (более 30 мг/кг) могут приводить к периферической нейропатии.

Повышение растворимости оксалата кальция — наиболее важная и неотъемлемая мера. Водная нагрузка должна составлять $> 2,5$ л/м² в сут. У младенцев может потребоваться длительное введение жидкости через назогастральный зонд или гастростому. Дополнительно применяют препараты, повышающие растворимость солей кальция:

- смесь цитрата калия и натрия (0,1–0,15 г/кг в сут в 3–4 приема) не только связывает кальций, но также является ингибитором нуклеации и роста кристаллов оксалата кальция;
- магний (Магнерот, Магне В₆) — другой потенциальный ингибитор агрегации оксалата кальция (соединяется с оксалатом вместо кальция).

Комбинация щелочи лимонной кислоты и магния может повышать ингибиторное действие.

Литотрипсия (дистанционная) — показания зависят от размеров, количества конкрементов, состояния почечной паренхимы; обсуждаются индивидуально для каждого ребенка.

Диета. Рекомендуются ограничение поступления оксалатов с пищей, хотя не существует подтверждения положительного влияния этой меры на экскрецию оксалатов с мочой у детей с первичной гипероксалурией I типа (вследствие очень

высокой эндогенной продукции оксалата). Именно поэтому достаточно исключить продукты с высоким содержанием оксалатов, а также аскорбиновой кислоты (свекла, шпинат, ревень, щавель, сельдерей, шиповник, облепиха, крыжовник, слива). Ограничение в диете кальция не рекомендуется, так как происходит связывание кальция оксалатом в кишечнике с образованием нерастворимой формы оксалатно-кальциевого комплекса и последующим развитием гипокальциемии.

Заместительная почечная терапия проводится в конечной стадии почечной недостаточности, но ни один из видов диализа не предотвращает дальнейшее системное отложение оксалатов у детей с I типом первичной гипероксалурии. Именно поэтому после соответствующей подготовки (вакцинация; контроль ацидоза, анемии и других симптомов) всем больным требуется преимпунговая (без предварительного диализа) трансплантация почки, в некоторых случаях — печени, также возможна сочетанная трансплантация.

При невозможности выполнения преимпунговой трансплантации необходимо максимально возможное снижение уровня оксалатов в крови путем проведения высокоинтенсивного гемодиализа (продленные виды), возможно сочетание гемодиализа и перитонеального диализа.

Трансплантация

Изолированная трансплантация почки эффективна у пациентов со II типом первичной гипероксалурии, а также у больных с I типом, чувствительных к лечению пиридоксином.

Сочетанная трансплантация печени и почки проводится у пациентов с I типом первичной гипероксалурии, нечувствительных к лечению пиридоксином.

Прогноз. Без лечения прогноз неблагоприятный. У 50% пациентов с первичной гипероксалурией к возрасту 15 лет формируется почечная недостаточность, у 80% — к 30 годам жизни.

Клинический пример

Пациент О., возраст 7 лет 6 мес, впервые поступил в клинику с жалобами на задержку моторного развития (не удерживает спину, шею, голову, не может сидеть самостоятельно), снижение мышечного тонуса и силы.

Из анамнеза: ребенок от здоровой матери, 2-й беременности, 2-х срочных родов на 39-й нед гестации, в головном предлежании с оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов. По данным предоставленных выписок, в возрасте 6 мес жизни ребенок перенес гемолитико-уремический синдром, вследствие чего развилась хроническая почечная недостаточность. С 10 мес жизни получал почечную заместительную терапию, проводился перитонеальный диализ.



Внешний вид пациента с первичной гипероксалурией

родов на 39-й нед гестации, в головном предлежании с оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов. По данным предоставленных выписок, в возрасте 6 мес жизни ребенок перенес гемолитико-уремический синдром, вследствие чего развилась хроническая почечная недостаточность. С 10 мес жизни получал почечную заместительную терапию, проводился перитонеальный диализ.

Также при обследовании был выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс с двух сторон. В возрасте 1 года 5 мес жизни (04.2009) выполнены трансплантация почки от живого донора (отца), уретероцистоанастомоз. На 6-е сут после трансплантации наблюдалось снижение диуреза до анурии, а также тяжелая аспергиллезная пневмония. Возобновлена заместительная почечная терапия, сеансы гемодиализа, на фоне которых был восстановлен диурез (до 1000 мл). В дальнейшем гиперазотемия сохранялась (креатинин до 158 мкмоль/л, мочевины 21,4 ммоль/л), отмечались стойкая анемия и нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Также наблюдалось отставание моторного и физического развития, видимые нарушения костной системы: килевидная грудная клетка, деформация мозгового и лицевого черепа, дефекты зубной эмали. В возрасте 5 лет 3 мес (04.2012) диагностированы разрыв и отторжение трансплантата, внутрибрюшное кровотечение, выполнено удаление трансплантата.

В качестве метода заместительной почечной терапии был использован вено-венозный гемодиализ с дальнейшим переходом (после удаления трансплантата) на перитонеальный диализ. Неоднократно за время наблюдения отмечались эпизоды «летучих» болей в нижних конечностях, однако при обследовании патологических изменений не выявлено.

При поступлении: общее состояние тяжелое; грубое отставание физического развития: масса тела 14,2 кг (ниже 3-го перцентиля), длина тела 88 см (ниже 3-го перцентиля). Множественные очаги уплотнения с минимальными эрозивными поверхностями на указательных пальцах рук и на ногах, на среднем пальце правой руки сухой некроз на месте эрозивной поверхности. Костная система: деформация грудной клетки, верхних и нижних конечностей, контрактуры крупных суставов верхних и нижних конечностей, утолщение ногтевых пластинок (с неровной, бугристой поверхностью) на верхних и нижних конечностях. В легких — жесткое дыхание. Функция сердечно-сосудистой системы в удовлетворительном состоянии. Гепатоспленомегалия (печень +6–8 см, селезенка +6 см). Моторное развитие отстает: не удерживают голову, спину, не сидит и не ходит.

Результаты обследования

Выраженная анемия (Hb 73–90 г/л) на фоне терапии препаратами железа и эритропоэтина.

В биохимическом анализе крови: повышение креатинина до 409 мкмоль/л, мочевины до 25,27 ммоль/л, мочевой кислоты 374 мкмоль/л, паратиреоидного гормона до 198 пг/мл.

По данным КЩС — без патологии.



Изменения кисти: деформация и утолщение дистальных фаланг, поражение ногтевого ложа в результате отложений кристаллов оксалатов (указано стрелкой)



Отложения кристаллов оксалатов в сетчатке глаза



А, Б. Отложения кристаллов оксалатов в костях с нарушением структуры костной ткани и развитием остеосклероза

УЗИ сердца: небольшая дилатация ЛЖ с сохранением фракции выброса (81%), гипертрофия миокарда ЛЖ.

Компьютерная томография грудной клетки: сосудистый рисунок обогащен, деформирован, сгущен в медиальных отделах; тела позвонков шейного и грудного отдела в виде «рыбьих» позвонков; поясничные «бабочки».

При осмотре глазного дна: множество кристаллов в области сетчатки обоих глаз.

По данным рентгенологического исследования длинных трубчатых костей — выраженное снижение плотности костной ткани, с участками остеосклероза.

Не были представлены данные ранее проведенных УЗИ почек (нативных и трансплантата), однако при пересмотре биоптатов почечной ткани трансплантата после его удаления не было признаков острого отторжения, однако были обнаружены отложения оксалатов. Последние были выявлены и при повторном морфологическом исследовании биоптатов нативных почек.

Учитывая данные анамнеза (проявления хронической почечной недостаточности с раннего возраста, раннее отторжение трансплантата), а также характерную клиническую картину и данные исследований в НЦЗД, заподозрена первичная гипероксалурия, I тип.

Молекулярно-генетическое исследование: методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование гена *AGXT*. В экзонах 02 и 04 обнаружены мутации с. 346G>A и с.508G>A в гетерозиготном состоянии, подтвердившие диагноз.

Ребенок получает регулярное симптоматическое лечение по месту жительства и в НЦЗД, рекомендована сочетанная трансплантация печени и почки после соответствующей подготовки.

Семья ребенка долгие годы ошибочно связывала развитие болезни с вакцинацией, проведенной незадолго до развития симптомокомплекса, схожего с гемолитико-уремическим синдромом. Необходимо отметить, что в рамках подготовки к трансплантации и после ее проведения мальчик был вакцинирован против ряда инфекций, и никогда не отмечалось каких-либо нежелательных явлений. В настоящее время очевидно, что у ребенка имел место тяжелый инфантильный оксалоз, дебютировавший клинически с острой анурии (в характерном для этой

формы болезни в возрасте — в младенчестве); имеющиеся у ребенка симптомы болезни были проявлениями не только хронической почечной недостаточности, но и оксалоза.

Список рекомендованной литературы

1. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369:649–658.
2. Jacob DE, Grohe B, Gebner M, Beck BB, Hoppe B. Kidney stones in primary hyperoxaluria: new lessons learnt. *PLoS.* 2013;8:e70617.
3. Travis J, Riedel, John Knight, Michael S. Murray, Dawn S. Milliner, Ross P. Holmes, W. Todd Lowther. 4-Hydroxy-2-oxoglutarate Aldolase Inactivity in Primary Hyperoxaluria Type 3 and Glyoxylate Reductase Inhibition. *Biochim Biophys Acta.* 2012Oct;1822(10):1544–1552.
4. Beck BB, Hoppe B. Is there a genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1? *Kidney Int.* 2006;70:984–986.
5. Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, et al. Sustained pyridoxine response in primary hyperoxaluria type 1 recipients of kidney alone transplant. *Am J Transplant.* 2014;14:1433–1438.
6. Cochat P, Sulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1729–1736.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФАНГИЭКТАЗИЯ ТОНКОЙ КИШКИ (PRIMARY INTESTINAL LYMPHANGIECTASIA)

МКБ-10: I89.0

Определение. Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки — экссудативная гипопроотеинемическая энтеропатия (ЭЭП). Заболевание впервые описано около 50 лет назад R. S. Gordon (1959) и более детально Waldmann (1966).

Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки выделена в отдельную нозологическую форму в отличие от вторичных экссудативных энтеропатий, встречающихся при других заболеваниях.

Синонимы: синдром/болезнь Гордона (Gordon syndrome), синдром Вальдмана (Waldmann), протеин-диарея (по ведущему симптомокомплексу).

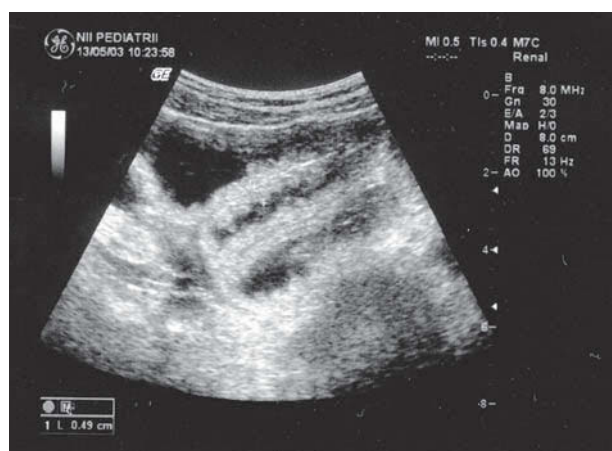
Эпидемиология. Не изучена. Это достаточно редкое заболевание: первичная лимфангиэктазия проявляется в первой декаде жизни и в зависимости от тяжести заболевания диагностируется в возрасте от 10 до 30 лет.

Тип наследования: аутосомно-доминантный. Мальчики и девочки болеют одинаково часто.

Этиология, патогенез. Определенную роль играют наследственная предрасположенность, сенсбилизация, пороки развития лимфатической системы.

Характерна повышенная потеря белка с калом, причем не только того, что поступает с пищей, но и белков плазмы крови. Механизм потери белков и лимфы осуществляется через аномально расширенные лимфатические сосуды. Употребление даже умеренно жирной пищи приводит к учащению стула, что связано с особенностями всасывания жиров: жирные кислоты, содержащие не более 10 атомов углерода (средне- и короткоцепочечные), поступают в кровь в неэсте-

рифицированном виде, а длинноцепочечные преобразуются в ди- и триглицериды и в виде хиломикрон поступают в лимфу. Это в свою очередь вызывает еще большее расширение патологически расширенных лимфатических сосудов в ворсинках кишечника, пропотевание лимфы, потерю белка плазмы — альбуминов и иммуноглобулинов, липидов, кальция, микроэлементов, витаминов, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям.



УЗИ тонкой кишки девочки Л., 13 лет, с первичной лимфангиэктазией тонкой кишки (неровность внутреннего контура и утолщение слизистой оболочки кишки при заполнении жидкостью)

Клинические проявления

Возникают в возрасте до 10 лет, хотя нередко заболевание протекает латентно,

так как потеря белка компенсируется усилением белково-синтетической функции печени. Декомпенсация характеризуется появлением периферических и полостных отеков, слабостью. При первичной ЭЭП отеки, как правило, двусторонние и симметричные, при вторичной ЭЭП — в соответствии со стороной расположения процесса (неопластического, воспалительного, спаек, инфильтрата и т.д.).

При тяжелом течении вследствие гипокальциемии и остеопороза появляются судороги, боли в костях и мышцах, хилезный асцит, хилоторакс, реакции гиповитаминоза, нарушение полового созревания (если манифестация заболевания началась в возрасте до 10 лет).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: типичны полифекалия, упорный неконтролируемый понос без примеси крови, вздутие живота, тошнота. Из копрологических симптомов преобладает стеаторея.

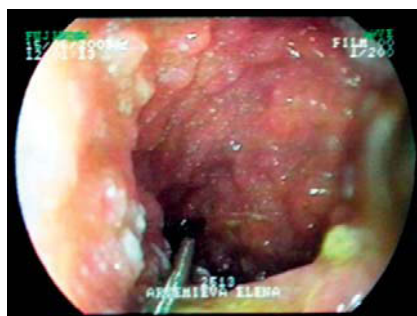
Диагностика

Диагностика основана на изучении биохимических (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипокальциемия, дефицит других микроэлементов) и иммунологических показателей (лимфоцитопения, гипогаммаглобулинемия).

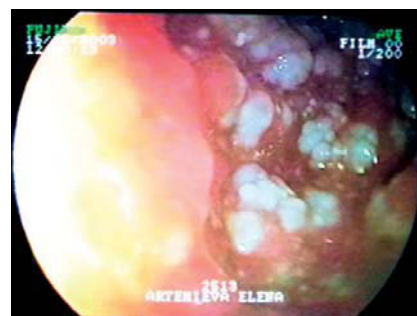
Инструментальная диагностика: определенную роль в диагностике играют УЗИ; рентгенографический, радиоизотопный, лимфографический методы. Для уточнения первичности заболевания необходимы эндоскопическое и гистологическое исследования, а также исключение заболеваний, сопровождающихся вторичными ЭЭП.

Дифференциальный диагноз:

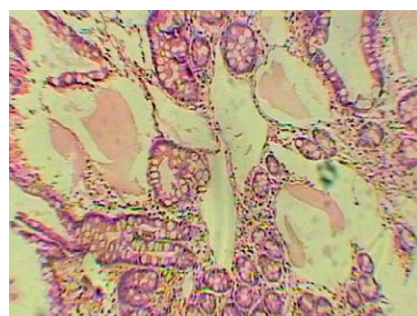
- нефротический синдром;
- хронический энтерит различной, в том числе инфекционной, этиологии;
- болезнь Менетрие.



Колоноскопия у девочки Л., 13 лет (лимфоидная гиперплазия; заполненные хилезным содержимым эктазированные участки слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки)



Микроскопия биоптата тощей кишки больной Л., 13 л. Увеличение $\times 40$, окраска гематоксилин-эозином (отслоение слизистой, множественные кисты заполненные межтканевой жидкостью, гиперплазия бокаловидных клеток)



Микроскопия биоптата тощей кишки больной Л., 13 л. Увеличение $\times 100$



Пациент Б., возраст 1 г. 5 мес, первичная лимфангиоэктазия

Причины вторичной ЭЭП: абдоминальная или ретроперитонеальная карцинома, констриктивный перикардит, лимфома кишечника, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, туберкулез мезентериальных лимфоузлов, саркоидоз, болезнь Уиппла, хронический панкреатит, склеродермия и системная красная волчанка, целиакия, пострезекционные синдромы с ретроперитонеальным фиброзом, кишечный эндометриоз, лимфентерическая фистула. Уточнение той или иной нозологической формы позволяет диагностировать вторичную ЭЭП.

Лабораторные исследования: типичная триада — гипопропротеинемия, гипогаммаглобулинемия, гипокальциемия, в меньшей степени гиполипидемия.

Исследование уровня альфа-1-анти трипсина в кале является хорошим скрининг-тестом потери белка с калом.

Ультразвуковые и компьютерные исследования могут быть полезны для обнаружения расширенных петель

кишки, подтверждения диффузного истончения серозного и мышечного слоев, отека, утолщения и деформация слизистой оболочки кишки.

Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с двойным контрастированием позволяет выявить расширенные петли кишок, истончение кишечной стенки, отсутствие изъязвлений на слизистой оболочке, наличие уровней жидкости.

Эндоскопическое исследование является наиболее чувствительным методом для подтверждения первичной ЭЭП. В двенадцатиперстной кишке могут быть видны белесоватые участки — лимфангиэктазы по типу «манной крупы», выступающие над слизистой оболочкой.

Гистологическое исследование биоптата. Диагноз подтверждается наличием дилатации лимфатических сосудов в слизистом и подслизистом слоях дистального отдела двенадцатиперстной и тощей кишки (при отсутствии воспаления).

Видеокапсульная эндоскопия: слизистая оболочка тонкой кишки гиперплазирована на всем протяжении, диффузные гроздевидные выбухания напо-

минают цветную капусту: на вид блестящие, в просвете — большое количество вязкой мутной слизи.

Осложнения. Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки ассоциируется с риском развития лимфомы кишечника, кишечной непроходимостью вследствие фибротических изменений в кишке. Со стороны других органов и систем возможно развитие хилоторакса и хилоперикарда, стоматиты и гингивиты, деструкция зубов на фоне нарушенной минерализации эмали.

Лечение. Терапия заключается в подборе индивидуального питания с исключением длинноцепочечных жирных кислот, ведущих к увеличению хиломикрон, обструкции лимфатических сосудов, повышению лимфатического давления и потере лимфоцитов. Диета должна быть богатая кальцием, микроэлементами, обязательны лечебные продукты питания, обогащенные среднецепочечными триглицеридами; необходимо исключение или ограничение натрия (поваренной соли).

В остром периоде декомпенсации показана симптоматическая терапия гипопроteinемических отеков (восполнения дефицита альбумина, плазмозамещающих растворов, назначение диуретиков малоэффективно и ограничивается первыми 1–2 сутками). Судорожный синдром купируется в/в введением кальция, при неэффективности возможно назначение антиконвульсантов.

Если частота и консистенция стула не нормализуются диетой, до восстановления метаболических расстройств на 1–2 недели применяют препараты контролирующие диарею: аналоги соматостатина—октреотид 1–10 мкг/кг, а также блокаторы опиатных рецепторов, угнетающие моторную активность кишечника (лоперамид).

Прогноз зависит от площади поражения кишки, толерантности к диете и терапии.

Список рекомендованной литературы

1. Kuroiwa G., Takayama T., Sato Y., Takahashi Y., Fujita T., Nobuoka A., Kukitsu T., Kato J., Sakamaki S., Niitsu Y. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide. *J Gastroenterol.* 2001; 36 (2): 129–132.
2. Bouhnik Y., Etienney I., Nemeth T., Thevenot T., Lavergne-Slove A., Matuchansky C. Very late onset small intestinal B cell lymphoma associated with primary intestinal lymphangiectasia and diffuse cutaneous warts. *Gut.* 2000; 47 (2): 296–300.

ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ (PRIMARY CILIARY DYSKINESIA)

МКБ-10: Q33.0, Q89.3; **OMIM** 244400

Определение. Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики). Наиболее часто проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и в 40–50% случаев зеркальным расположением внутренних органов или гетеротаксией.

Синонимы: Синдром Картагенера (Kartagener syndrome), Синдром Зиверта–Картагенера (Siewert syndrome), Синдром неподвижных ресничек (Immotile cilia syndrome), Двигательная цилиопатия (The motile ciliopathy).

Эпидемиология. Частота встречаемости от 1 на 2265 до 1 на 40 000 населения. Среди пациентов с бронхоэктазами — 13%, среди больных с обратным расположением внутренних органов — 25%.

Тип наследования: чаще аутосомно-рецессивный, однако описаны и более редкие X-сцепленные и аутосомно-доминантные заболевания.

Этиология, патогенез. Отличается генетической гетерогенностью. Наиболее часто заболевание обусловлено отсутствием или дефектами строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков. Могут обнаруживаться дефекты радиальных спиц и микротрубочек (в том числе их транспозиция), а также есть случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых больных имеются сочетание нескольких дефектов. Реснички и жгутики могут иметь и нормальную ультраструктуру, однако при этом, как правило, определяется аномалия белка тяжелой цепи аксонемального динеина.

Клинические проявления

В антенатальный период можно обнаружить обратное расположение внутренних органов или гетеротаксию примерно в 40–50% случаев, реже — церебральную вентрикуломегалию по данным ультразвукового исследования.

В период новорожденности более чем у 75% доношенных новорожденных с ПЦД развивается респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от 1 дня до 1 нед. Характерны торпидные к терапии риниты практически с первого дня жизни; редко — внутренняя гидроцефалия.

В более старшем возрасте: персистирующие риниты, хронические синуситы. Хронический продуктивный кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой; наблюдаются рецидивирующие бронхиты, пневмонии или рецидивирующие ателектазы. У целого ряда детей (до 50% случаев) обнаруживаются бронхоэктазы. Нередко отмечается бронхиальная обструкция. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД): наиболее характерны обструктивные, реже комбинированные нарушения вентиляции; у части больных (около 44% случаев) пара-

метры ФВД остаются нормальными. Характерны отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивной тугоухостью.

В подростковом возрасте сохраняются описанные клинические проявления. Чаще встречаются бронхоэктазы и назальный полипоз.

При выраженной тяжести течения могут отмечаться косвенные признаки хронической гипоксемии: деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол».

Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие сниженной подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако у некоторых из них снижена способность к деторождению и более высока, по сравнению со средними значениями в популяции, вероятность развития внематочной беременности.

Цилиарная дисфункция становится также причиной других состояний, таких как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора–Локена, Альстрёма, Барде–Бидля).

Тяжесть клинических проявлений значительно варьирует в связи с выраженной генетической неоднородностью.

Диагностика

При установлении диагноза учитываются характерная клиническая картина, анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии.

Может проводиться *электронная микроскопия* (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха).

Скрининг:

- 1) исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с ПЦД он снижен);
- 2) сахариновый тест (в настоящее время практически не используется);
- 3) радиоаэрозольное исследование мукоцилиарного клиренса.

Генетический анализ у пациентов с ПЦД возможен, но не рекомендован как рутинный метод для установления диагноза.

Для окончательного установления диагноза рекомендованы совместные исследования паттерна и частоты биения ресничек и электронной микроскопии у пациентов с поражением верхних и нижних дыхательных путей в состоянии ремиссии не менее 4–6 нед.

Дифференциальный диагноз:

- муковисцидоз;
- первичные иммунодефицитные состояния;
- врожденные аномалии строения бронхиального дерева;
- ряд врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы (транспозиция магистральных сосудов и т. п.).

Лечение. Основными целями терапии является максимально возможное предупреждение прогрессирования или развития бронхоэктазов и восстановление или сохранение нормальной легочной функции. Определяющими моментами

являются как можно более раннее установление диагноза и адекватная терапия. При этом надо отметить, что в настоящее время рекомендации по лечению пациентов с ПЦД базируются лишь на доказательствах довольно низкого уровня.

Используются различные методики, способствующие очистке дыхательных путей.

Наиболее характерными микробными патогенами при ПЦД являются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, реже *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* у детей высевается редко, однако с возрастом значение этого патогена у больных с ПЦД постепенно возрастает. Препараты в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры вводят в максимально допустимых для данного возраста дозах и используют парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента), также используется ступенчатый метод введения. Длительность курса лечения от 1 до 3 нед. При высеве *P. aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных муковисцидозом.

При наличии бронхообструктивного синдрома проводится бронхоспазмолитическая терапия.

Проводится курсовое лечение пероральными муколитическими препаратами. Эффективность ингаляторного применения дорназы альфа до настоящего времени не доказана, а ацетилцистеина — низка.

Оперативное лечение рекомендуется крайне редко. Описаны случаи пациентов с ПЦД, которым проводилась трансплантация легких, однако они касаются взрослых пациентов.

Вакцинация у пациентов с ПЦД проводится всеми вакцинами в соответствии с национальным календарем прививок. Особенно рекомендуется вакцинация против пневмококка и гемофильной инфекции.

Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и, как правило, при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий — относительно благоприятный.

Клинический пример

Девочка, возраст 6 лет 4 мес. Наблюдалась по месту жительства с диагнозами бронхиальной астмы и аллергического ринита. Направлена на консультацию к пульмонологу по поводу сохраняющейся заложенности носа и перманентного кашля, а также стойких изменений аускультативной картины в легких (наличие сухих и влажных хрипов), несмотря на проводимую адекватную терапию аллергического ринита и бронхиальной астмы.

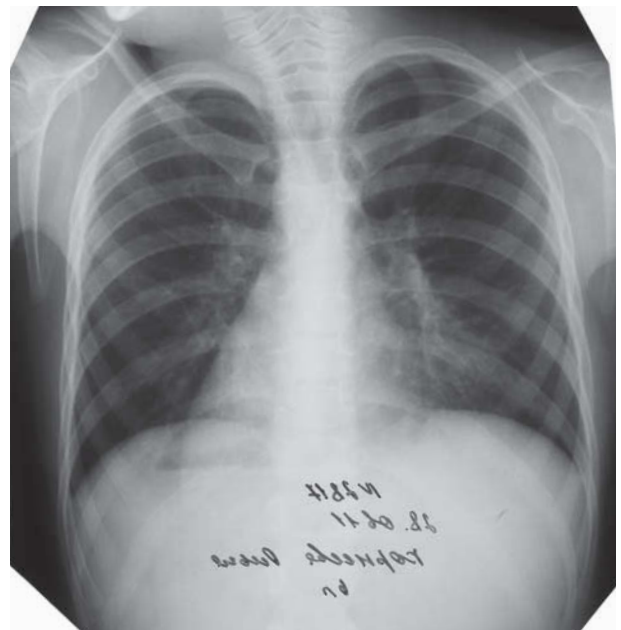
Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности (1-я — медицинский аборт), протекавшей на фоне анемии, токсикоза, 1-х срочных родов. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. В 1-е сут жизни отмечался подъем температуры до 38°C, гнойное отделяемое из глаз, заложенность носа, кашель. На 3-е сут жизни ребенок переведен детскую инфекционную больницу, где находился в течение 3 нед с диагнозом «Внутриутробная правосторонняя пневмония с ателектазом, тяжелая форма, дыхательная недостаточность I степени. Обратное расположение внутренних органов». После выписки пациентка наблюдалась участковым педиатром. На 1-м году жизни: проявления пищевой аллергии, атопического дерматита. Привита по индивидуальному графику. Наследственность: поллиноз у бабушки.

С 1,5 мес жалобы на периодическое затруднение носового дыхания, с 7 мес беспокоят постоянные выделения из носа слизисто-гнойного характера. С 1 года наблюдалась по поводу круглогодичного аллергического ринита, аденоидов II степени. С 5 лет родители обратили внимание на снижение слуха.

В 5 мес впервые перенесла обструктивный бронхит. Каждая острая респираторная инфекция сопровождалась кашлем.

В 5 лет ребенку установлен диагноз рецидивирующего бронхита. Эпизоды ОРИ у девочки отмечались 5–6 раз в год. В 5 лет 10 мес выявлено повышение общего иммуноглобулина (Ig) E, увеличение титров специфических IgE к эпителию кошки и домашней пыли; функция внешнего дыхания методом спирометрии — норма. На основании отягощенной наследственности, клинических данных (постоянная заложенность носа, усиливающаяся при контакте с кошкой и пылью; неоднократные эпизоды бронхообструкции, некоторая положительная динамика в отношении кашля и «свистящего» дыхания на фоне терапии флутиказона пропионатом (Фликсотидом) в суточной дозе 200 мкг) установлен диагноз: «Бронхиальная астма атопическая, среднетяжелое течение». Назначен комбинированный препарат салметерол + флутиказон (Серетид) 25/125 мкг по 1 дозе 2 раза в день. В 6 лет 1 мес в связи с сохранявшимся кашлем и хрипами в легких доза Серетида увеличена до 500 мкг в сут по флутиказону. При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлены бронхитические изменения (при описании рентгенограммы снимок был перевернут на «правильную» сторону). В общем анализе крови: эозинофилия 9%, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 17 мм/ч. К лечению добавлен джозамицин в возрастной дозировке курсом 10 дней. Кашель стал более редким, однако в легких сохранялись влажные хрипы. При проведении рентгенографии придаточных пазух носа диагностирован двусторонний гайморит, этмоидит. ФВД — норма. Далее в течение 7 дней получала местное лечение, цефексим, физиотерапию. Кашель прекратился, однако при аускультации в легких сохранялись единичные сухие хрипы. Через 4–5 дней вновь появился нечастый кашель с отхождением гнойной мокроты. Ребенок консультирован фтизиатром. Проба Манту с 2 ТЕ — гиперемия 3 мм, Диаскинтест — отрицательный. Туберкулез легких не выявлен.

Консультирована пульмонологом в Научном центре здоровья детей. С учетом жалоб (постоянный насморк и кашель с отхождением гнойной мокроты), анамнестических (внутриутробная пневмония, рецидивирующие бронхиты и синуситы, отсутствие эффекта от ингаляционных глюкокортикостероидов) и клинических данных (резкое затруднение носового дыхания, тугоухость, постоянные сухие и влажные хрипы в легких, полное обратное расположение внутрен-



Рентгенограмма грудной клетки: бронхолитические изменения, декстрокардия (снимок при описании перевернут на «правильную» сторону)

них органов) у ребенка заподозрен синдром Картагенера как фенотипический вариант первичной цилиарной дискинезии. С целью подтверждения диагноза и проведения лечения ребенок госпитализирован в отделение пульмонологии и аллергологии НЦЗД.

Результаты обследования

В клиническом и биохимическом анализах крови изменения не выявлены. Иммуноглобулины основных классов (G, M, A) — в пределах нормы. Общий IgE 60,95 Ед/мл (норма менее 60).

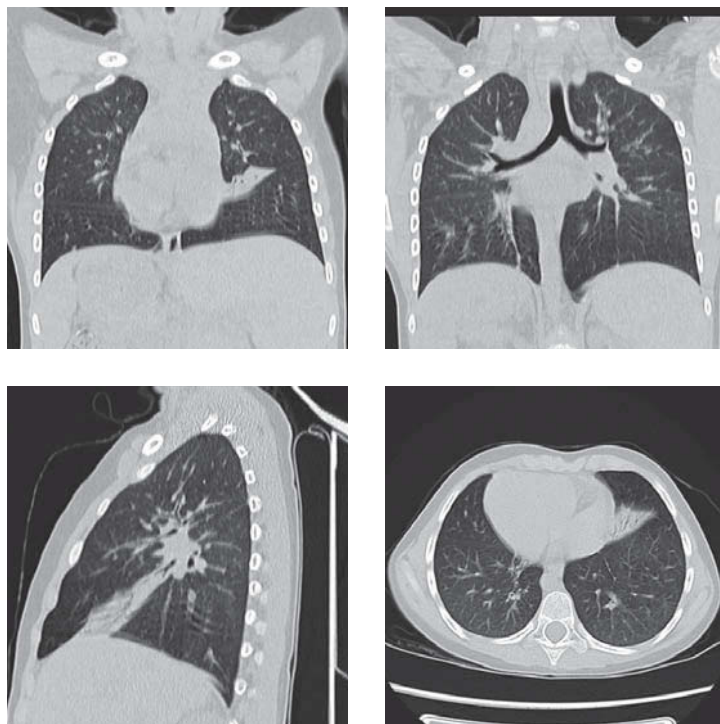
При бактериологическом исследовании мокроты выделен *Staphylococcus aureus* в титре 10^5 КОЕ/мл.

При оценке газов крови: нормальные значения парциального напряжения кислорода в артериализированной капиллярной крови (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) — 122,2 и 33,3 мм рт. ст., соответственно.

При проведении риноманометрии выявлен асимметричный воздушный поток через нос: справа нормальный, слева резко снижен.

Показатели ФВД в пределах нормы: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 98%, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) — 113%, индекс Тиффно — 117%, пиковая скорость выдоха (ПСВ) — 114%, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅) — 117%, МОС₅₀ — 110%, МОС₇₅ — 89%.

Бодиплетизмографическое исследование. Повышение бронхиального сопротивления при нормальной структуре общей емкости легких: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 109%, внутригрудной объем легких (ВГО) 98%, остаточный объем легких (ООЛ) 93%, общая емкость легких (ОЕЛ) 105%, ООЛ/ОЕЛ 24%.



Компьютерная томография легких: полное обратное расположение внутренних органов, пневмосклероз 4-го и 5-го сегментов левого легкого, признаки хронического бронхита

Бронхоскопия: обратное строение бронхиального дерева, двусторонний гнойный эндобронхит 2-й степени выраженности воспалительного процесса. Взят биоптат слизистой оболочки бронха.

Световая микроскопия биоптата слизистой оболочки бронха: отсутствие движения ресничек мерцательного эпителия.

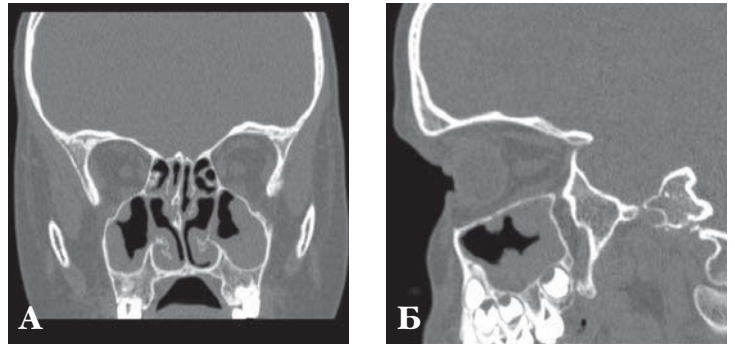
Электрокардиография: левостороннее праворасположенное сердце, нормальное положение электрической оси сердца, брадиаритмия.

Эхокардиография с доплеровским анализом: фальшхорда, давление в легочной артерии в норме.

Компьютерная томография органов грудной полости: полное обратное расположение внутрен-

них органов, двусторонний хронический бронхит, пневмосклероз 4-го и 5-го сегментов левого легкого (синдром Картагенера).

Компьютерная томография околоносовых пазух носа: значительное утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух (больше слева), лобная пазуха не развита, нарушение пневматизации передних и задних клеток решетчатого лабиринта и основной пазухи (признаки хронического риносинусита).



А, Б. Хронический риносинусит. Компьютерная томография придаточных пазух носа

Диагностическая эндоскопия носоглотки: признаки двустороннего синусита, назальные полипы, аденоиды 2–3-й степени.

Консультирована оториноларингологом и сурдологом.

Формулировка диагноза: Первичная цилиарная дискинезия. Синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Хронический бронхит. Пневмосклероз 4-го и 5-го сегментов левого легкого. Двусторонний гнойный эндобронхит. Двусторонний хронический синусит. Назальный полипоз. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов 2–3-й степени. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени. Аллергический ринит, персистирующая форма, среднетяжелое течение.

Список рекомендованной литературы

1. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. European Respiratory Society Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J.-F. Cordier. Chapter 12. *Primary Ciliary Dyskinesia*. 2011; 54: 201–217.
2. Strippoli M.P., Frischer T., Barbato A., Snijders D., Maurer E., Lucas J.S., Eber E., Karadag B., Pohunek P., Zivkovic Z., Escribano A., O’Callaghan C., Bush A., Kuehni C.E. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *ERJ*. 2012; 39 (6): 1482–1491.
3. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook. 1st Edition Editors Ernst Eber. *Fabio Midulla. European Respiratory Society*. 2013. 719 p.

ПИКНОДИЗОСТОЗ (PYCNODYSOSTOSIS)

МКБ-10: M89.5; **ОМIM** 265800

Определение. Пикнодизостоз — наследственное лизосомальное заболевание, характеризующееся остеосклерозом костной ткани, низким ростом и хрупкостью костей.

Французские врачи Пьер Марото (P. Maroteaux) и Морис Лами (M. Lamy) в 1962 г. выделили данную форму дисплазии из группы мукополисахаридоза VI типа как отдельное заболевание.

Синонимы: Lamy (Лами) — Maroteaux (Марото) синдром, Lamy (Лами) синдром, Maroteaux (Марото) синдром, дизостоз хондродистрофический, дисплазия спондилоэпифизарная поздняя, карликовость полидистрофическая.

Эпидемиология. Частота заболевания составляет 1–1,7 на 1 000 000 новорожденных. Как правило, оно выявляется в раннем возрасте, хотя есть случаи, когда диагноз ставят уже взрослым во время их обращения к врачу с переломами или при диспансеризации. Соотношение полов (М/Ж) — 2,3:1.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез: происходит мутация в гене катепсина К — *CTSK*, локализованном на хромосоме 1q21. Катепсин К является основной протеазой остеокластов, осуществляющей деградацию органического матрикса (преимущественно коллагена I типа) во время нормальной резорбции костной ткани. При пикнодизостозе морфологическая картина остеокластов, а также их количество — нормальные, а резорбционная лакуна вокруг индивидуального остеокласта увеличена. При исследовании ультраструктуры остеокластов выявляются аномальные большие цитоплазматические вакуоли, заполненные коллагеновыми фибриллами кости, то есть деминерализация костной ткани остеокластами осуществляется нормально, а деградация костного органического матрикса при пикнодизостозе нарушена.

Клинические проявления

Внешний вид: низкий рост, недоразвитие костей лицевого черепа, выступающие лобные и затылочные бугры, широкие черепные швы, незаращение родничков, гипоплазия и тупой угол нижней челюсти, узкое небо.

Изменения зубов: нарушение прорезывания зубов, частичная адентия, аномалии формы (заостренные или конические) и положения зубов, множественный кариес.

Выявляются дисплазия ключиц с частичной аплазией акромиальных отростков, гипо- или аплазия терминальных фаланг, плоские и часто ломающиеся ногти, морщинистая кожа дорсальной поверхности, остеосклероз, тенденция к переломам.

Очень редко данному заболеванию сопутствуют анемия, гепатоспленомегалия, гематологические изменения, респираторный дистресс-синдром, синдром апноэ во сне.

Поражение ЦНС: в некоторых случаях отмечается умственная отсталость.

По данным рентгенографии отмечаются следующие изменения:

- повышенная плотность костей скелета;
- гипоплазия фронтального синуса;
- акроостеолиз дистальных фаланг;
- деформация длинных трубчатых костей вследствие переломов.

Диагностика

- Характерные внешние признаки.
- ДНК-диагностика.
- Рентгенологическое исследование всего скелета и черепа. Проводят статическое обследование позвоночника с целью выявления частых спондилолистезов.

Дифференциальный диагноз:

- остеопетроз;
- черепно-ключичная дисплазия;
- идиопатический акроостеолиз.

Лечение. Этиотропной и патогенетической терапии не существует.

Необходим мультидисциплинарный подходе. Лечение симптоматическое и включает в себя ортопедический мониторинг, лечение переломов костей, консолидация которых иногда происходит очень медленно. Применяются методы лечебной физкультуры, плавание, физиотерапевтические процедуры; дети нуждаются в психологической поддержке.

В 1996 г. Солиман и коллеги сообщили, что при пикнодизостозе происходит нарушение секреции гормона роста. Ими была опробована заместительная терапия гормоном роста, которая дала положительные результаты в виде усиления линейного роста костей.

Прогноз. Прогноз для жизни благоприятный. Заболевание не прогрессирует. Максимальный рост пациентов составляет 135–150 см в зрелом возрасте. Фертильная функция сохранена.

Клинический пример

Мальчик В., возраст 2,5 года. Госпитализирован в НЦЗД с жалобами на задержку роста, нарушение пропорций тела, частые риниты, обструктивные бронхиты на фоне острых респираторных вирусных инфекций, затрудненное дыхание, остановки дыхания во сне, беспокойный сон.

Из анамнеза: ребенок от близкородственного брака, 2-й беременности (1-я беременность — мальчик, здоров), протекавшей на фоне тромбофилии и антифосфолипидного синдрома у матери, токсикоза в I триместре, ротавирусной инфекции на 4-м мес и энтеровирусной инфекции на 7-м мес. Во время беременности мама



А, Б. Пациент В., 2,5 года
А — диспропорциональное телосложение: укорочение верхних и нижних конечностей за счет дистальных отделов, низкий рост, большая голова (увеличение мозгового черепа, выступающий лоб).
Б — брахидактилия, изменение формы ногтевых пластин на руках

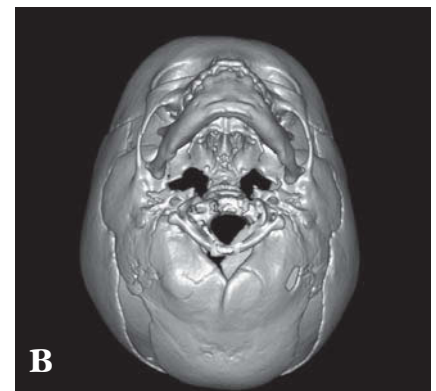
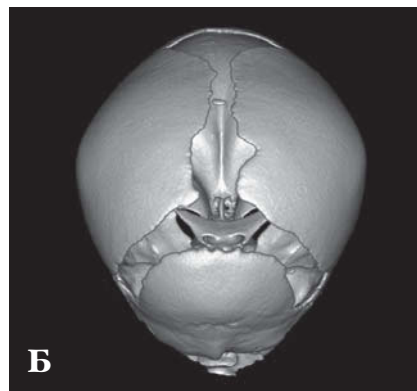
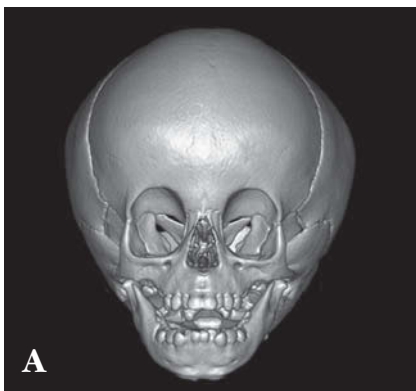
получала антикоагулянты, метилпреднизолон *per os*. Роды на 36-й нед, кесаревым сечением, преждевременное излитие околоплодных вод. При рождении вес 2530 г, рост 45 см, окружность головы 34 см, окружность груди 31 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Привит по возрасту.

На 1-м мес жизни выявлены ларингомалация, врожденный стридор и стридорозное дыхание в результате нарушения подвижности мягкого неба. В последующем диагноз ларингомалации был снят.

При поступлении: вес 11,5 кг, рост 82 см, диспропорциональное телосложение — укорочение верхних и нижних конечностей за счет дистальных отделов, низкий рост, большая голова (увеличение мозгового черепа, выступающий лоб), брахидактилия, изменение формы ногтевых пластин на руках и ногах, гипертелоризм глаз, нижняя микрогнатия, атипичное расположение зубов. По органам и системам — без особенностей. В анализах крови и мочи изменений не выявлено.

Проведена компьютерная томография головного мозга с 3D-реконструкцией костей черепа. Выявлена КТ-картина расширения швов костей черепа (лямбдовидного и сагиттального — до 12 мм), большого родничка — до 37×43 мм. На месте расширенных швов определяется ткань повышенной мягкотканной плотности (плотность соответствует фиброзной или хрящевой) толщиной до 2 мм. Очаговых изменений в веществе ствола, мозжечка и больших полушарий головного мозга не выявлено.

Учитывая эпизоды ночного апноэ, жалобы на затрудненное дыхание, ребенку была проведена полисомнография, по результатам которой выявлено апноэ центрального генеза.



А–В. Компьютерная томография головного мозга с 3D-реконструкцией костей черепа: определяется расширение лямбдовидного и сагиттального швов (до 12 и 10–12 мм) и большого родничка (37×43 мм). На месте расширенных швов определяется ткань повышенной мягкотканной плотности (плотность соответствует фиброзной или хрящевой) толщиной до 2 мм. Венечный шов без особенностей. Лобный шов зарощен (возрастная норма)

Генетическое обследование: методом секвенирования последовательности экзонов (1–8) и экзонинтронных соединений гена *CTSK* обнаружена нонсенс-мутация с.721С>Т (р.Arg241*) в гомозиготном состоянии. Выставлен диагноз: «Аутосомно-рецессивный пикнодисостоз».

В настоящее время ребенок наблюдается в НЦЗД, его состояние стабильное.

Список рекомендованной литературы

1. Motyckova G., Fisher D.E. Pycnodysostosis: Role and Regulation of Cathepsin K in Osteoclast Function and Human Disease. *Curr. Mol. Med.* 2002; 2 (5): 407–421.
2. Chavassieux P., Seeman E., Delmas P.D. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr. Rev.* 2007; 28: 151–164.
3. Mujawar Q., Naganoor R., Patil H., Thobbi A., Ukkali S., Malagi N. Pycnodysostosis with unusual findings: a case report. Department of Emergency Pediatrics, King Khalid University Hospital, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia. *Pediatr. Emerg. Care.* 2011; 27 (8): 754–757. DOI:10.4076/1757-1626-2-6544. URL: <http://www.casesjournal.com/content/2/1/6544>.
4. Dormans J., Flynn J. Rockwood and Wilkin's Fractures in Children. 6th ed. Eds. Beaty J.H., Kasser J.R. *New York: Lippincott Williams & Wilkins.* 2005. 195 p.
5. Fratzl-Zelman N., Valenta A., Roschger P., Nader A., Gelb B.D., Fratzl P., Klaushofer K. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pycnodysostosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1538–1547.
6. Maroteaux P., Lamy M. The malady of Toulouse–Lautrec. *JAMA.* 1965; 191:715–717.
7. Wolpowitz A., Matisonn A.A. Comparative study of pycnodysostosis, cleidocranial dysostosis, osteopetrosis and acro–osteolysis. *S. Afr. Med. J.* 1974; 48: 1011–1018.
8. Soliman A.T., Ramadan M.A., Sherif A., Aziz Bedair E.S., Rizk M.M. Pycnodysostosis: clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. *Metabolism.* 2001; 50 (8): 905–911.
9. Landa S., Esteban S., Montes E., Santamaria J., Vitoria A., Santolaya J.M. Maxillofacial alterations in a family with pycnodysostosis. *Med. Oral.* 2000; 5 (3): 169–176.

ПОЗДНЯЯ Х-СЦЕПЛЕННАЯ РЕЦЕССИВНАЯ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ (SPONDYLOEPHRYSEAL DYSPLASIA TARDA)

МКБ-10: Q77.7 ; OMIM 313400

Определение. Поздняя Х-сцепленная рецессивная спондилоэпифизарная дисплазия — системное костное заболевание с преимущественным поражением тел позвонков и эпифизов трубчатых костей с формированием диспропорционально низкого роста (за счет укорочения туловища) и развитием дегенеративных заболеваний суставов.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Встречается с частотой 1 на 150–200 тысяч человек.

Тип наследования: Х-сцепленный рецессивный.

Этиология, патогенез. В основе заболевания лежат мутации в гене *SEDL*. *SEDL* (или *TRAPPC2*, Tracking Protein Particle Complex, subunit 2) состоит из шести экзонов, кодирует белок Sedlin, выполняющий регуляторную функцию в различных белок-белковых взаимодействиях, в том числе в процессе транспорта от эндоплазматического ретикулума к аппарату Гольджи. При данном заболевании не описан феномен инактивации Х-хромосомы. Соответственно маловероятно развитие Х-сцепленной спондилоэпифизарной дисплазии (СЭД) у гетерозиготных носительниц заболевания.

Клинические проявления

- Бочкообразная деформация грудной клетки с укорочением позвоночного столба, при этом руки, имея нормальный размер, кажутся относительно длинными;
- боли в спине, ногах;
- изменение походки по типу «утиной».

Поздняя СЭД имеет более мягкое клиническое течение: не выявляется при рождении, до 5 лет физическое развитие не отличается от сверстников. К 10 годам становится отчетливым отставание в росте, появляются боли в спине, формируется кифосколиоз в грудном отделе позвоночника, характерное телосложение. У взрослых пациентов рост редко превышает 150 см. Рано развива-



А, Б. Внешний вид больной с Х-сцепленной спондилоэпифизарной дисплазией

ющиеся артроз и остеохондроз нередко сопровождаются болями и приводят к тугоподвижности суставов.

При X-сцепленной СЭД не выявляются нарушения слуха, зрения, интеллекта.

Рентгенологические признаки: распространенная платиспондилия с особой формой тел позвонков в грудном отделе позвоночника в виде возвышающейся центральной части верхней поверхности тела и скошенными участками по периметру, придающими вид «горба», который формируется после 10-летнего возраста. У всех больных снижается высота тел грудных и поясничных позвонков, в большей степени их передних, вентральных, отделов.

Диагностика

- Характерный внешний вид больных.
- Рентгенологические признаки.
- Молекулярно-генетическое обследование: анализ мутаций методом прямого секвенирования кодирующей последовательности гена *TRAPPC2*.

Дифференциальный диагноз:

- врожденная спондилоэпифизарная дисплазия;
- синдром Моркио (мукополисахаридоз IV типа);
- множественная эпифизарная дисплазия.

Лечение консервативное (лечебная физкультура, массаж, плавание, гидромассаж, физиотерапевтическое лечение, ортопедические корсеты). В редких случаях прибегают к хирургическим вмешательствам при выраженной вальгусной деформации коленных суставов.

Прогноз благоприятный.

Список рекомендованной литературы

1. Fiedler J., Le Merrer M., Mortier G., Heuertz S., Faivre L., Brenner R.E. X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda: Novel and recurrent mutations in 13 European families. *Hum Mutat.* 2004 Jul; 24 (1): 103.
2. Savarirayan R., Thompson E., Gecz J. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda (SEDL, MIM #313400). *Eur J Hum Genet.* 2003 Sep;11 (9): 639–42.
3. Bar-Yosef U., Ohana E., Hershkowitz E., Perlmutter S., Ofir R., Birk O.S. X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda: a novel SEDL mutation in a Jewish Ashkenazi family and clinical intervention considerations. *Am J Med Genet.* 2004; 125: 45–48.
4. Fiedler J., Le Merrer M., Mortier G., Heuertz S., Faivre L., Brenner R.E. X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda: Novel and recurrent mutations in 13 European families. *Hum Mutat.* 2004; 24: 103.
5. Shaw M.A., Brunetti-Pierri N., Kadasi L., Kovacova V., Van Maldergem L., De Brasi D. et al. Identification of three novel SEDL mutations, including mutation in the rare, non-canonical splice site of exon 4. *Clin Genet.* 2003; 64: 235–242.
6. Taybi H., Lachman R. Taybi and Lachman's Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders and Skeletal Dysplasias (5th ed) *Elsevier Health Sciences, St Louis, UK*, 2005.

ПРОПИОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ

(PROPIONIC ACIDEMIA)

МКБ-10: E71.1; **OMIM** 606054

Определение. Пропионовая ацидемия — наследственное метаболическое заболевание, обусловленное дефектом (дефицитом) фермента пропионил-коэнзим А (КоА) карбоксилазы. Фермент представляет собой митохондриальный биотин-зависимый энзим, состоящий из двух субъединиц (α и β).

Синонимы: пропионовая ацидурия, кетотическая гиперглицинемия.

Эпидемиология. Частота встречаемости значительно колеблется в зависимости от народности: в США 1 на 35 000 живых новорожденных; в Саудовской Аравии — 1 на 3000. С высокой частотой заболевание встречается также в популяциях эскимосов Гренландии, амишей и меннонитов.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

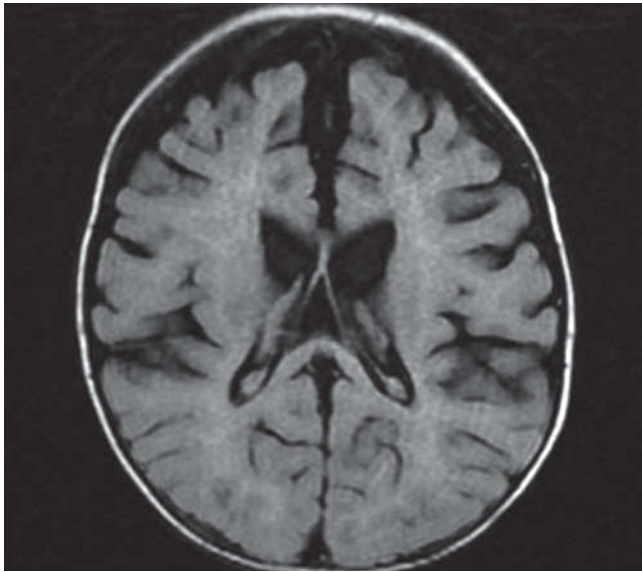
Этиология, патогенез. Ген, кодирующий α -субъединицу пропионил-КоА карбоксилазы, локализован на хромосоме 13 (локус q32), а при дефекте β -субъединицы — картирован на хромосоме 3 (сегменты q21-q22). Дефицит пропионил-КоА карбоксилазы приводит к двум основным формам болезни (типы I и II), связанным с нарушениями разных субъединиц фермента (α и β). Первичный механизм деградации пропионил-КоА заключается в конверсии в метилмалонил-КоА, который затем изомеризуется до сукцинил-КоА. Нарушения превращения пропионил-КоА в метилмалонил-КоА сопровождаются аккумуляцией пропионатов, накоплением жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов, кетоацидозом и другими метаболическими нарушениями.



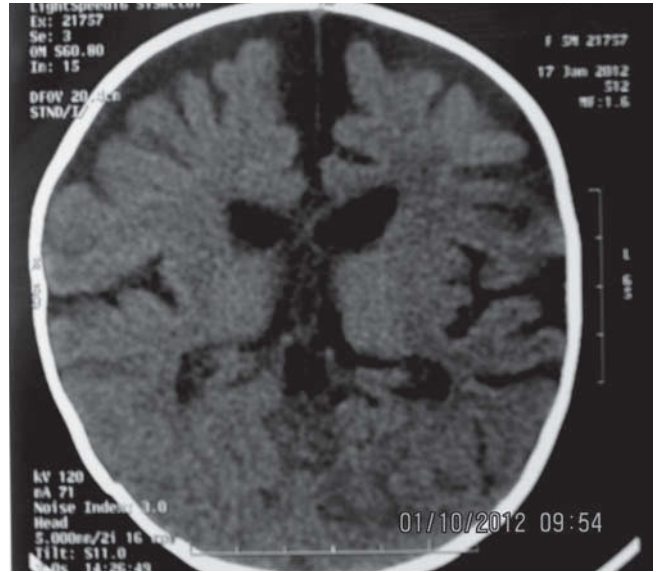
Внешний вид больной А. Возраст 6 мес.
Диагноз «Пропионовая ацидемия»

Клинические проявления

Симптомы болезни варьибельны и напоминают проявления метилмалоновой ацидемии: острый дебют (до завершения периода новорожденности), тошнота, рвота, вялость; приступообразное течение с эпизодами судорог (в 1/4 случаев), других неврологических и соматических симптомов; дегидратация, гипераммониемия, гипогликемия, метаболический кетоацидоз. Впоследствии болезнь сопровождается задержкой физического и психомоторного развития; типичны хореоатетоз и судороги; имеет место снижение иммунитета



Больная А., 6 мес. МРТ головного мозга
Выраженные атрофические изменения вещества
головного мозга



Больная А., 6 мес. КТ головного мозга
Выраженные атрофические изменения вещества
головного мозга

и частые инфекционные болезни. У детей, погибших от пропионовой ацидемии, описаны спонгиозные изменения белого вещества головного мозга.

Диагностика

Лабораторная диагностика:

- выявление специфической органической ацидурии/ацидемии (методом хромато-масс-спектрологии);
- повышенная экскреция пропионовой кислоты, пропионил-L-карнитина, 3-ОН-пропионовой и метил-лимонной кислот;
- гипераминоацидурия с увеличением экскреции глицина;
- нейтропения, тромбоцитопения.

Методы нейровизуализации (КТ, МРТ): атрофические процессы в корковом веществе головного мозга, нарушения миелинизации, расширение ликворных пространств и т. д.

В неонатальном периоде детям требуется постоянный мониторинг кислотно-щелочного состояния для своевременной коррекции метаболического ацидоза.

Пренатальная диагностика осуществляется на основании выявления повышенного содержания метаболита метилцитрата в амниотической жидкости или дефицитарной активности пропионил-КоА карбоксилазы в амниоцитах. Имеется опыт использования антенатальной диагностики ППА и выявления носителей этого заболевания молекулярно-генетическими методами.

Дифференциальный диагноз:

- метилмалоновая ацидемия (важно определение уровня метилмалоновой кислоты в моче и крови — при метилмалоновой ацидемии обнаруживается только в крови).

Лечение. В основе терапии лежит использование лечебных диет с минимализацией эндогенной выработки пропионовой кислоты и потребления пропион-генных аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина). Применяются

лечебные рационы со значительным ограничением белка (0,5–1,5 г/кг в сутки) с дотацией незаменимых аминокислот (кроме валина, метионина, треонина и изолейцина). Используются метаболические формулы зарубежного производства: XMTVI Analog, XMTVI Maxamaid, XMTVI Maxamum, а также MMA/PA Anamix Infant.

Рекомендуется избегать потребления продуктов, содержащих жирные кислоты с нечетными углеродными цепями (масло, включая оливковое; сливки, лярд), так как пищевые жиры впоследствии метаболизируются до уровня пропионатов.

Для профилактики/коррекции вторичной недостаточности карнитина необходима его длительная и регулярная дотация (30–200 мг/кг) и контроль уровня содержания L-карнитина в крови.

В связи с депозицией до 25% пропионата в организме в результате выработки анаэробными бактериями в желудочно-кишечном тракте используется элиминация указанных микроорганизмов средствами антибактериальной терапии (метронидазол в дозе 10–20 мг/кг в сутки в течение 1–3 недель).

В целях коррекции гипераммониемии применяется N-карбамилглутамат.

Описан вариант биотин-чувствительной пропионовой ацидемии, что предполагает возможность применения витамина H.

Ведется разработка методов генно-инженерной терапии пропионовой ацидемии. Применение соматотропного гормона не считается обоснованным.

Прогноз. Зависит от своевременного установления диагноза и качества проведенной терапии.

Список рекомендованной литературы

1. Лечебные продукты при метаболических заболеваниях: Справочник. М.: SHS International/Nutricia Advanced Medical Nutrition. 2008. 72 с.
2. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухин А. С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтлеппа. 2011. 352 с.
3. Николаева Е. А., Денисова С. Н., Харабадзе М. Н., Новиков П. В. Анализ фенотипических проявлений и эффективности комплексного лечения детей, страдающих наследственными болезнями обмена органических кислот. *Вопросы детской диетологии*. 2011; 9 (1): 12–16.
4. Frazier D., Ekvall S. W., Ekvall V. K. Methylmalonic acidemia and propionic acidemia. Chapter 42. In: Pediatric Nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment. 2nd ed. Oxford–New York. Oxford University Press. 2005. P. 298–301.
5. Gebhardt B., Dittrich S., Parbel S. N-Carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonemia. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28: 241–244.
6. Levrat V., Forest I., Fouilhoux A., Acquaviva C., Vianey-Saban C., Guffon N. Carglumic acid: an additional therapy in the treatment of organic acidurias with hyperammonemia? *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 1–3.
7. Perez B., Desviat L. R., Rodriguez-Pombo P., Calvero S. et al. Propionic acidemia: identification of twenty-four novel mutations in Europe and North America. *Mol Genet Metab*. 2003; 78: 59–67.
8. Steinman L., Clancy R. R., Cann H., Ulrich H. The neuropathology of propionic acidemia. *Dev Med Child Neurol*. 1983; 25: 87–94.
9. Wolf B., Hsia Y. E. Biotin responsiveness in propionic acidemia. *Lancet*. 1978; 2 (8095): 901.

СИНДРОМ CHARGE

(CHARGE SYNDROME)

МКБ-10: Q87.8; **OMIM** 214800

Определение. Синдром CHARGE — дисморфический синдром, характеризуется сочетанием аномалий глаз, носа, сердца, гениталий, уха и задержкой роста и развития. Первоначально акроним CHARGE (С — колобома, Н — дефекты строения сердца, А — атрезия хоан, R — задержка роста и развития, G — аномалии гениталий, E — аномалии уха или тугоухость) был принят как описательное название ассоциации аномалий неизвестной этиологии и патогенеза, наблюдаемых чаще, чем ожидается. В дальнейшем при открытии мутаций в гене *CHD7* при синдроме CHARGE заболевание отнесли к синдромам с доминантным типом наследования.

Синонимы: CHARGE-ассоциация.

Эпидемиология. Предполагаемая частота 1:3000–12 000 новорожденных.

Тип наследования: большинство случаев — спорадические. Описаны случаи с аутосомно-доминантным типом наследования.

Этиология, патогенез. В основе болезни лежат мутации в гене *CHD7* (картирован на 8q12.1-q12.2), который относится к суперсемейству генов ДНК-связывающей хромодоменной хеликазы. Белки этого семейства влияют на структурный хроматин и экспрессию генов в ходе эмбрионального развития различных тканей.

Клинические проявления

Орган зрения: колобома радужки, сетчатки или диска зрительного нерва и другие пороки глаз.

Череп: атрезия хоан (перепончатая или костная, односторонняя/двусторонняя атрезия или стеноз хоан), аномалии черепных нервов (с одно- или двусторонним лицевым параличом, сенсоневральной глухотой или проблемами глотания).

Центральная нервная система: умственная отсталость от легкой до тяжелой степени, гипогонадизм.

Орган слуха: пороки развития ушей, чашеобразные уши (отсутствует ножка и верхняя треть завитка), сенсоневральная или смешанная тугоухость, глухота.

Редкие симптомы: расщелина губы и неба, врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, открытый артериальный проток и другие), задержка роста и физического развития после рождения, трахеопищеводные свищи или атрезия пищевода, поведенческие аномалии (гиперактивность, нарушение сна, навязчивое поведение), задержка наступления половой зрелости.

Диагностика

Синдром диагностируют при наличии трех-четырех специфических критериев или двух больших и трех малых критериев.

Степень нарушения слуха у ребенка определяется в результате аудиологического обследования новорожденного (компьютерная аудиометрия).

Лечение зависит от тяжести пороков развития, при необходимости проводится их хирургическая коррекция.

Прогноз. Ранняя детская смертность наблюдается приблизительно у половины больных, коррелирует с наиболее тяжелыми врожденными аномалиями, включая двустороннюю атрезию хоан, врожденные пороки сердца, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Список рекомендованной литературы

1. Allen T. Charge Syndrome: Diagnosis and Clinical Management in the NICU. *Adv. Neonatal. Care.* 2012 Dec; 12 (6): 336–42.
2. Palumbo O., Palumbo P., Stallone R., Palladino T., Zelante L., Carella M. 8q12.1q12.3 de novo microdeletion involving the CHD7 gene in a patient without the major features of Charge Syndrome: Case report and critical review of the literature. *Gene.* 2013 Jan 15; 513 (1): 209-13. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.132

СИНДРОМ LEOPARD (LEOPARD SYNDROME)

МКБ-10: Q87.8; **OMIM** 15110

Определение. Синдром LEOPARD — редкое наследственное заболевание с полиорганным поражением; относится к группе заболеваний (так называемых RASopathies), ассоциированных с мутациями генов (*PTPNI*, *RAF1*, *BRAF*), кодирующих синтез белков, которые участвуют в сигнальных путях RAS-митоген-активируемых протеинкиназных каскадов.

Заболевание представляет собой комплекс симптомов, включающих поражение кожи, костной и сердечно-сосудистой системы в разных комбинациях и степени выраженности среди пациентов.

LEOPARD — акроним, отражающий основные проявления болезни по списку Gorlin et al., составленному в 1969 году:

- L** — lentigines (лентиго);
- E** — electrocardiographic abnormalities (изменения на ЭКГ);
- O** — ocular hypertelorism (орбитальный гипертелоризм);
- P** — pulmonary stenosis or HCM (стеноз легочной артерии или гипертрофическая кардиомиопатия);
- A** — abnormalities of genitalia (изменения со стороны гениталий);
- R** — retardation of growth (задержка роста);
- D** — deafness (глухота).

Синонимы: синдром Горлина.

Эпидемиология. Официальных данных о распространенности болезни нет, имеются лишь описания отдельных случаев заболевания, которых насчитывается около 100.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Этиология, патогенез. Синдром LEOPARD обусловлен миссенс-мутацией в гене *PTPNI*, ответственном за синтез белка тирозин-фосфатазы (SHP-2). Ген картирован на длинном плече хромосомы 12 (12q24.1). Наиболее часто мутации встречаются в 7, 12 и 13-м экзонах. Тирозин-фосфатазы известны как семейство сигнальных белковых молекул, регулирующих разнообразные клеточные процессы, такие как клеточный рост и дифференцировка, митотический цикл и онкогенная трансформация. Тирозин-фосфатаза 2 широко представлена в человеческом организме, она играет важную роль в разнообразных внутриклеточных сигнальных путях, участвующих в эмбриональном развитии, модули-



Темно-коричневые «кофейные» пятна у больного с синдромом LEOPARD

рующих клеточное деление, дифференцировку и миграцию, в том числе при посредничестве эпидермального фактора роста. Последний путь имеет весомое значение в формировании полулунных клапанов. Мутации этого гена также могут стать причиной синдрома Noonan, а также ряда лимфопролиферативных заболеваний.

Клинические проявления

Кожа — лентиго — пигментарные распространенные плоские или слегка возвышающиеся пятна на коже цвета кофе с молоком и/или темно-коричневые «кофейные» пятна диаметром 1,5–3 см, иногда сливающиеся, располагающиеся диссеминированно по всему кожному покрову, но, как правило, не затрагивающие лицо.

Сердечно-сосудистая система — стеноз легочной артерии и/или гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), часто с поражением полулунных клапанов.

Орган зрения — широко расставленные глаза.

Орган слуха — нейросенсорная глухота.

Репродуктивные органы — неопущение, дисплазия яичек, запоздалое появление mensis.

Нервно-психическое и физическое развитие — задержка роста и развития.

Изменения ЭКГ — одно- или двухжелудочковая гипертрофия, нарушения проводимости, АВ-и внутрижелудочковые блокады.

Диагностика

Клиническая симптоматика. *Диагностическими критериями* синдрома LEOPARD (по Voron et al., 1976) являются:

- множественное лентиго + 2 других признака или
- наличие множественного лентиго у родственника 1-й линии родства + 3 других признака заболевания у пациента.

Среди 8 пациентов с синдромом LEOPARD и установленными мутациями гена *RTPN11* лицевой дисморфизм отмечался в 100% случаев, ГКМП — в 87%, пятна «кофе с молоком» — в 75%.

Характерный фенотип: орбитальный гипертелоризм (100%), измененные ушные раковины (87%), низкопосаженные уши (50%). У 6 пациентов (75%) имели место аномалии грудной клетки.

Инструментальная диагностика

Эхокардиография. По сравнению с пациентами с идиопатической ГКМП у пациентов с ГКМП в структуре синдромов LEOPARD и Noonan эхокардиографические особенности заключаются в следующем: более выражена гипертрофия миокарда желудочков, в большей степени изменена диастолическая функция миокарда, чаще наблюдается обструкция выходного тракта левого желудочка, нередко в сочетании с обструкцией выходного тракта правого желудочка, дилатацией коронарных артерий и изменениями со стороны клапанного аппарата.

Подтверждение диагноза. Диагноз может быть подтвержден с помощью генетических тестов. Однако, по литературным данным, среди новорожденных пациентов, соответствующих клиническим критериям, при генетическом исследовании диагноз подтверждается только в 80% случаев.

Дифференциальный диагноз:

- синдром Noonan;
- нейрофиброматоз 1-го типа.

Лечение. Специфического лечения не существует.

При значимом снижении уровня тиреотропного и фолликулостимулирующего гормонов рекомендована заместительная терапия.

При выраженных кожных проявлениях — криохирургическое лечение. Тяжелое поражение сердца требует профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, при необходимости — хирургической коррекции.

Необходимо обследование всех членов семьи, в том числе и детей. При планировании беременности целесообразно генетическое консультирование с последующим проведением внутриутробной эхокардиографии.

Прогноз. Важнейшую роль в прогнозе у таких пациентов играет кардиальная патология. Описаны случаи позднего проявления поражения сердечно-сосудистой системы и развитие внезапной сердечной смерти у пациентов.

Список рекомендованной литературы

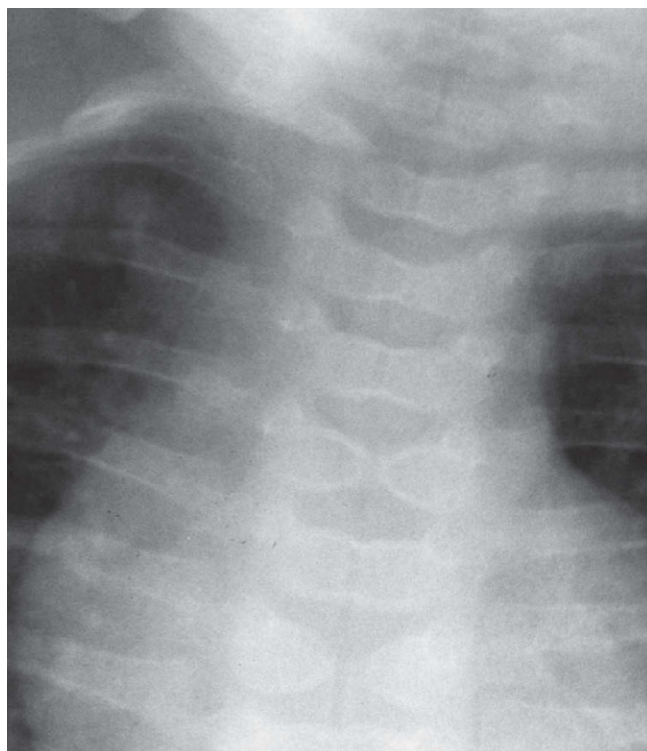
1. Bruce D. Gelb, Marco Tartaglia. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Human Molecular Genetics*. 2006; 15 (2): 220–226.
2. Digilio M.C., Conti E., Sarkozy A., Mingarelli R., Dottorini T., Marino B., Pizzuti A., Dallapiccola B. Grouping of Multiple-Lentigines. LEOPARD and Noonan Syndromes on the PTPN11 Gene. *Am J Hum Genet*. 2002; 71: 389–394.
3. Sarkozy A., Conti E., Digilio M. C., Marino B., Morini E., Pacileo G., Wilson M., Calabro R., Pizzuti A., Dallapiccola B. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004; 41: 1–6.
4. Sarkozy A., Digilio M. C., Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008; 3: 1–8.
5. Gibson W., Trevenen C., Giuffre M., Alexander K. C. Noonan syndrome in a premature infant with hypertrophic cardiomyopathy and death in infancy. *J Natl Med Assoc*. 2005; 97: 805–807.
6. Cerrato F., Pacileo G. et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes. *Cardiol Young*. 2008; 18: 575–580.
7. Madhusudan Ganigara, Atul Prabhu, Raghvannair Suresh Kumar. LEOPARD syndrome in an infant with severe hypertrophic cardiomyopathy and PTPN11 mutation. *Ann Pediatr Cardiol*. 2011; 4 (1): 74–76.
8. Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. LEOPARD syndrome: clinical features and gene mutations. *Mol Syndromol*. 2012; 3 (4): 145–157.
9. Digilio M. C., Lepria F., Sopathies R. A. Clinical diagnosis in the first year of life. *Mol Syndromol*. 2011; 1 (6): 282–289.

СИНДРОМ АЛАЖИЛЛЯ (ALAGILLE SYNDROME)

МКБ-10: Q44.7; OMIM 118450

Определение. Синдром Алажилля — аутосомно-доминантное генетическое заболевание, поражающее печень, сердце, почки и другие системы организма.

Синонимы: артериопеченочная дисплазия, синдромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных путей, синдром Алажилля–Ватсона.



Рентгенограмма шейно-грудного отдела позвоночника больного М. 3 лет с синдромом Алажилля, дизостоз тел СIII–Тх



Больной К., 8 лет. Синдром Алажилля нелеченый. Тотальный гиперкератоз кожи, зуд

Эпидемиология. Частота синдрома Алажилля составляет 1:30 000 новорожденных, в США — 1:50 000–100 000.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, примерно в 60% случаев выявляют новые мутации.

Этиология, патогенез. Болезнь обусловлена мутациями в гене 1 *JAG1*, картированном на коротком плече 20 хромосомы (20p12). Врожденный дефект эмбриогенеза с поражением нескольких систем.

Клинические проявления

Впервые описан Daniel Alagille в 1969 г. как заболевание с типичной комбинацией пяти основных признаков:

- холестазом, обусловленным дуктулярной билиарной недостаточностью;
- специфическим фенотипом — лицевым дисморфизмом;
- стенозом легочной артерии и/или ее ветвей и другими пороками сердца;
- незаращением тел преимущественно грудных позвонков с характерной картиной «бабочки» на рентгенограмме;
- офтальмологическими аномалиями — задним эмбриотоксоном (врожденный дефект роговицы).

Синдром Алажилля реже сочетается с почечной дисплазией и/или кистами в почках, панкреатической недостаточностью и другими проявлениями.

Поражение печени — дуктулярная гипоплазия и хронический холестаз: характерный признак — зуд, вплоть до изнуряющего, гиперкератоз кожи гипербилирубинемия нетипична, в сыворотке крови повышено содержание желчных кислот, гамма-глутамил-транспептидаза может быть высокой и нормальной. Дефицит жирорастворимых витаминов и почечный канальцевый ацидоз приводят к вторичному синдрому Фанкони.

Поражение сердца: стеноз легочной артерии в большинстве случаев, 24% — другие пороки.

Лицевой дисморфизм: выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, выступающий острый подбородок, седловидная переносица, нос прямой или «птичий».

Офтальмологические проявления: дефекты передней камеры глаза, задний эмбриотоксон, аномалии Аксенфельда–Ригера, ретинальная пигментопатия и эпителиопатия.

Аномалии скелета: незаращение тел позвонков.

Поражение почек, задержка роста, панкреатическая недостаточность, хронический средний отит, интракраниальные кровоизлияния.

Диагностика

Для фенотипической диагностики синдрома Алажилля достаточно 3 из 5 мажорных признаков.

Молекулярно-генетический анализ

Подавляющее большинство (94%) пациентов имеет мутации в гене *Jagged1 (JAG1)*, расположенном на коротком плече 20-й хромосомы (20p12), и лишь небольшая часть (< 1%) — мутации в NOTCH-лиганде того же гена, отвечающего за пролиферацию и дифференцировку разных клеток в процессе развития. Было установлено, что мутации Notch1 являются причиной поражения аортального клапана, Notch2 отвечают за нормальный эмбриогенез, мутации Notch3 становятся причиной CADASIL (церебральной аутосомно-доминантной артериопатии и инсульта), мутации Notch лигандов (*Dll3*) вызывают аутосомно-рецессивные спондилококостальные дизостозы. Не отмечено четкой связи генотипа с фенотипом. Часть носителей мутаций, выявленных в семье пробанда, несмотря на доминантный тип наследования, не имеют клинических и биохимических отклонений.

Дифференциальный диагноз:

- внепеченочная гипоплазия/атрезия;
- острые гепатиты и холангиты вирусной этиологии, аутоиммунных гепатитов;
- другие формы дуктулярной гипоплазии;



Больная Ж., 2 года.
Синдром Алажилля,
вторичный синдром Фанкони
(саблевидная деформация
бедер и голеней,
рахитическая деформация
грудной клетки)



Челюстно-лицевой дисморфизм у больной П. 4 лет с синдромом Алажилля (треугольное асимметричное лицо, прогнатия, седловидная переносица, антимонголоидный разрез глаз, короткий фильтр)

- нарушение синтеза и экскреции желчных кислот (болезнью Байлера);
- митохондральная гепатопатия;
- тирозинемия, чаще 1б типа.

Лечение. Показано хирургическое лечение, в большей степени кардиохирургическое, симптоматическое (урсодеоксихолевая кислота, коррекция витаминной недостаточности, при выраженном холестазах с зудом — колестирамин, седативные препараты), коррекция проявлений тубулопатии (синдрома Фанкони) в случае ее развития. Трансплантация печени нужна примерно 1/3 больных.

Прогноз. Причиной смерти большинства (50–75%) больных с синдромом Алажилля является прогрессирующая сердечная недостаточность. Прогрессирование печеночной недостаточности определяется возрастом дебюта: так, без трансплантации печени 10-летняя выживаемость отмечена у 45% больных с дебютом холестаза в неонатальном периоде и у 79% детей с поздним дебютом (средний возраст 5 лет).

Список рекомендованной литературы

1. Moyer V., Freese D.K., Whittington P.F., Olson A.D. et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (2): 115–128.
2. Lykavieris P., Hadchouel M., Chardot C., Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001; 49: 431–435.
3. Kamath B.M., Bason L., Piccoli D.A. et al. Consequences of JAG1 mutation. *J Med Genet.* 2003; 40: 891–895.
4. McDaniel R., Warthen D., Sanchez-Lara P., Pai A. et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of Notch signaling pathway. *The Am J of Human Genetics.* 2006; 79: 169–173.
5. Krantz I., Piccoli D., Spinner N. Alagille syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34: 152–157.
6. Martin S., Garel L., Alvares F. Alagille's syndrome associated with cystic renal disease. *Arch of Disease in Childhood.* 1996; 74: 232–235.
7. Jones E., Clement-Jones M., Wilson D. JAGGED1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype. *J Med Genet.* 2000; 37: 658–662.

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА (ANGELMAN SYNDROME)

МКБ-10: Q93.5; OMIM 105830

Определение. Синдром Ангельмана — это нейрогенетическое заболевание, характеризующееся задержкой интеллектуального и физического развития, нарушениями сна, приступами судорог, резкими движениями (особенно рук), частым беспричинным смехом или улыбкой и, как правило, эти люди, выглядят очень счастливыми.

В 1965 г. Гарри Ангельман описал трех мальчиков, которых наблюдал, из разных семей с тяжелой умственной отсталостью, дерганной марионеточной походкой, радостным лицом и приступами немотивированного смеха. В 1982 г. Чарльз Уильямс и Джейми Фриас описали ход болезни, для которой характерны задержка психического развития, нарушения сна, припадки, хаотические движения (особенно рук), частый смех или улыбки.

Синонимы: синдром веселой марионетки.

Эпидемиология. Частота встречаемости — 1:10 000–20 000 живорожденных младенцев. Соотношение полов: М1: Ж1.

Этиология, патогенез. Существуют несколько генетических механизмов синдрома, и все они связаны с хромосомным сегментом 15q11–q13:

- вновь возникшие интерстициальные делеции 15-й хромосомы, доставшейся от матери (70–75%);
- отцовская однородительская дисомия по 15-й хромосоме (2%);
- мутация гена *UBE3A*, кодирующего убиквитин-протеин-лигазу (5–10%).

В остальных случаях точная причина болезни остается неизвестной.



Внешний вид больного с синдромом Ангельмана

Клинические проявления

Для синдрома Ангельмана характерны:

- *задержка психомоторного развития*: тяжелая умственная отсталость с выраженной задержкой двигательного развития (100%), приступы немотивированного смеха, отсутствие речи или крайне малый набор слов — не более 6 (100%);
- *фенотип*: микробрахицефалия, светлые волосы (65%), глубоко посаженные глаза; аномалии глаз (в том числе гипопигментация сосудистой оболочки и радужки — у 88% больных светло-голубые глаза); косоглазие (42%); верхняя микрогнатия; большой рот с высунутым языком и широкими межзубными промежутками; нижняя прогнатия;
- *со стороны центральной нервной системы*: атаксия, частые хаотичные движения руками, подергивание рук при ходьбе, напоминающие движения марионетки (100%); эпилептические припадки, от больших до акинетических, чаще начинающиеся в 18–24 мес (86%); мышечная гипотония; иногда гиперрефлексия, леворукость.

Рентгенологическая картина. При КТ и МРТ: атрофия больших полушарий.

Диагноз основывается на клинических критериях. Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование.

Лечение. Синдром Ангельмана является врожденной генетической аномалией; в настоящее время специфические способы его лечения не разработаны. Однако, некоторые лечебные мероприятия повышают качество жизни людей с синдромом. В частности, младенцы с гипотонусом должны получать массаж и другие виды специальной терапии (физиотерапии). Рекомендуется использование специальных методик развития ребенка, занятия с логопедом и дефектологом. Нарушения сна корректируются назначением легких снотворных, эпилептические приступы — приемом противосудорожных препаратов; нарушения стула регулируются назначением легких слабительных.

Рекомендуется проведение ЭЭГ, ультразвукового исследования органов брюшной полости 1 раз в 3 мес, регулярное определение уровня печеночных ферментов.

Прогноз. Рекомендуется обучать таких детей языку жестов. Занятия с раннего возраста по специальным программам, направленные на развитие навыков мелкой и общей моторики, в ряде случаев дают хорошие результаты. Перспективы развития зависят от степени пораженности хромосомы. Некоторые люди с синдромом Ангельмана способны освоить навыки самообслуживания и речь на примитивном уровне (обычно причиной синдрома в этом случае становится мутация), другие никогда не смогут ходить и говорить (это обычно происходит в случае делеции части хромосомы). С возрастом, как правило, симптомы гиперактивности и нарушения сна смягчаются. У девочек с синдромом Ангельмана в период полового созревания могут участиться припадки. Большинство людей с синдромом Ангельмана способны контролировать экскреторные функции (мочеиспускание и дефекацию) днем, немногие — и ночью. Некоторые люди

с синдромом Ангельмана способны есть при помощи ножа и вилки, одеваться самостоятельно в случае отсутствия на одежде пуговиц, «молний». Во взрослом возрасте может появиться ожирение и ухудшиться состояние позвоночника (сколиоз). Менструации, половое созревание индивидов с синдромом Ангельмана происходит в обычные сроки.

Клинический пример

Мальчик 8 мес. Жалобы на задержку психомоторного развития.

Из анамнеза: ребенок с рождения наблюдался с диагнозом «Задержка психомоторного развития», проводились курсы массажа, ноотропная терапия. Семейный анамнез не отягощен.

При осмотре: уплощение затылка, расходящееся косоглазие, широкий рот, высунутый наружу язык, выдающийся вперед подбородок. синдром диффузной мышечной гипотонии, задержка моторного и психо-речевого развития, избыточная хаотичная двигательная активность (см. рис. на стр. 255).

ЭЭГ: эпилептиформная активность,

Консультирован генетиком: заподозрен синдром Ангельмана.

Генетический анализ на синдром Ангельмана — подтвержден.

Лечение: симптоматическое, согласно клинической картине.

Наблюдение неврологом, эндокринологом, офтальмологом.

Список рекомендованной литературы

1. Yamasaki K., Joh K., Ohta T., Masuzaki H., Ishimaru T., Mukai T., Niikawa N., Ogawa M., Wagstaff J., Kishino T. Neurons but not glial cells show reciprocal imprinting of sense and antisense transcripts of Ube3a. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 837–847.
2. Angelman H. «Puppet» children: A report on three cases. *Dev Med Child Neurol.* 1965; 7: 681.
3. Clayton-Smith J., Loan L. Angelman syndrome: A review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet.* 2003; 40: 87.
4. Hall B.D. Adjunct diagnostic test for Angelman syndrome: The tuning fork response. *Am J Med Genet.* 2002; 109: 238.

СИНДРОМ БАРТТЕРА (BARTTER SYNDROME)

МКБ-10: E26.8; **ОМIM** 601678, 607364, 241200, 602522

Определение. Синдром Барттера — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции Na и Cl в толстом восходящем колене петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии и метаболического алкалоза.

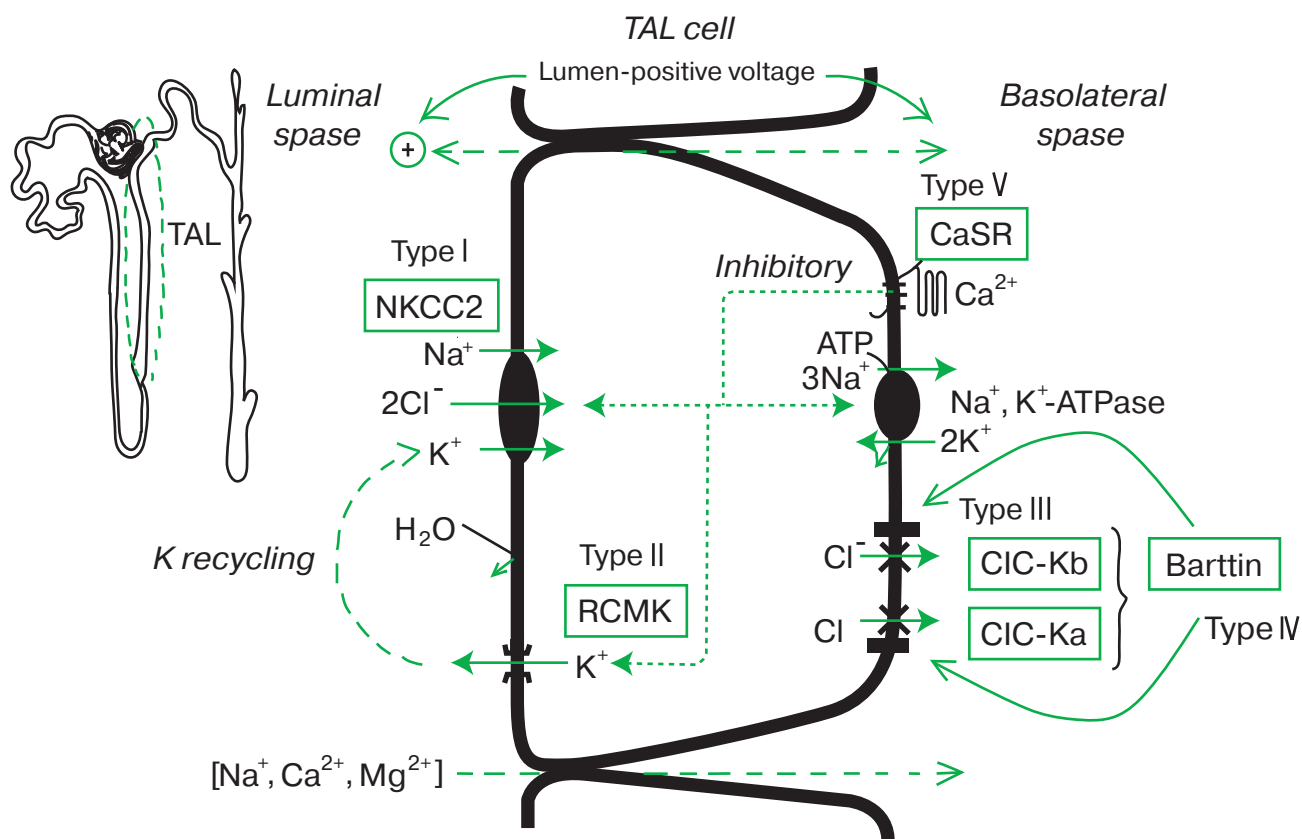
Синонимы: нормотензивный гиперальдостеронизм.

Эпидемиология. Распространенность составляет 1 на 830 000 населения.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Существует несколько вариантов синдрома Барттера.

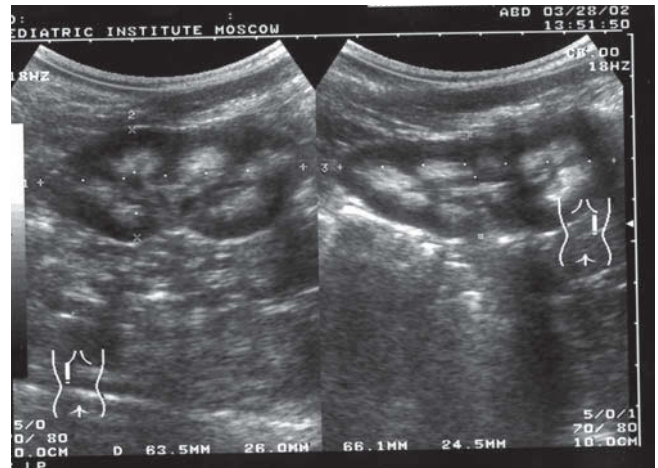
Этиология, патогенез. В зависимости от мутации, вызвавшей гипокалиемию, выделяют несколько вариантов синдрома Барттера.

- Неонатальный вариант, тип 1 — мутация гена, расположенного на хромосоме 15 (q15–21), с локализацией *SLC12A1*. Этот ген кодирует почечный котранспортер $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, расположенный в толстом восходящем отделе петли Генле.



Локализация и механизмы нарушений при различных вариантах синдрома Барттера

- Неонатальный вариант, тип 2 — мутация гена, кодирующего АТФ-чувствительный внутренний ректифицирующий калиевый канал (ROMK) на хромосоме 11 (q24-25).
- Классический вариант, тип 3 — дефектный ген кодирует почечный хлоридный канал (CLCNKB), осуществляющий обратный вольтаж-зависимый транспорт хлора через базолатеральную мембрану в кровотоки.
- Синдром Бартера с нейросенсорной тугоухостью, тип 4 — мутация гена, кодирующего белок барттин (BSND), который является субъединицей хлоридного канала (CLCNKA и CLCNKB).



Ультразвуковое исследование почек.
Нефрокальциноз у ребенка в возрасте 1 года

- Синдром Бартера, ассоциированный с аутосомно-доминантной гипокальциемией — мутация гена кальций-чувствительного рецептора (CaSR).

При типе 1 неонатального варианта первичный дефект $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспортера приводит к нарушению реабсорбции натрия в толстом восходящем колоне петли Генле. Потеря натрия ведет к снижению внутрисосудистого объема, активации продукции ренина и альдостерона, гиперкалиурии с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

При типе 2 неонатального варианта нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспортера.

При неонатальном варианте синдрома Бартера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Классический вариант сопровождается нарушением реабсорбции хлорида натрия на люминальной мембране, что ведет к гиповолемии и последующей активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза; нефрокальциноз не развивается.

Клинические проявления (общие для всех вариантов)

- Антенатальный период: полигидроамнион (многоводие).
- Постнатальный период: низкая масса тела при рождении, гипо-, адинамия, выраженная полиурия с эпизодами тяжелой дегидратации, лихорадка, судороги, диарея.
- При типе 4 уже на 1-м месяце жизни развивается нейросенсорная тугоухость.
- Нарушения кислотно-щелочного состояния и содержания электролитов: метаболический алкалоз, гипокалиемия, гиперкальциурия, гипернатриемия, гипомагниемия, повышение уровня ренина и альдостерона.

Диагностика

Характерная клиническая симптоматика

Лабораторная диагностика:

- *кислотно-щелочное состояние* — метаболический алкалоз;

- *биохимический анализ крови* — гипокалиемия, гиперкальциурия, гипернатриемия, гипوماгнемия, повышение уровня ренина и альдостерона, простагландина E₂;
- *общий анализ мочи* — гиперкальциурия, гипостенурия;
- *ультразвуковое исследование почек* — нефрокальциноз.

Важным диагностическим признаком является нормальное артериальное давление (отсутствие артериальной гипертензии, несмотря на гиперрениновое состояние).

При классическом варианте синдрома Барттера гиперкальциурия и нефрокальциноз отсутствуют.

Дифференциальный диагноз:

- случаи гипокалиемического алкалоза, обусловленного избыточным применением петлевых или тиазидных диуретиков, рвотой, кишечной потерей натрия и калия.

Лечение. В неонатальном периоде необходимо устранение дегидратации путем продолжительных инфузий изотонического раствора хлорида натрия и восполнения недостатка хлорида калия.

При неонатальных вариантах болезни для купирования гипокалиемии и метаболического алкалоза без последующего введения хлорида калия эффективно лечение индометацином (не ранее 4–6-й недели жизни) в суточной дозе не более 1 мг/кг.

Основа терапии классического варианта — индометацин в дозе 2–5 мг/кг в сутки. Кроме того, необходимо восполнение потерь калия путем назначения калия хлорида, иногда в сочетании со спиронолактоном. Лечение назначают пожизненно.

Прогноз. При неонатальных вариантах — неблагоприятный. Терапия индометацином приводит к коррекции электролитного баланса, но гиперкальциурия сохраняется, нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности.

При классическом варианте прогноз благоприятный в случае адекватной коррекции алкалоза и электролитных нарушений.

Клинический пример

Девочка, возраст 10 мес. Поступила в нефрологическое отделение НЦЗД впервые с направительным диагнозом «Тубулопатия».

Из анамнеза. Ребенок родился недоношенным. Сразу после рождения диагностирована динамическая кишечная непроходимость. С 5-го мес жизни стали появляться и прогрессировать вялость, сонливость, мышечная гипотония, снижение аппетита, отставание в физическом и психомоторном развитии. В возрасте 10 мес в тяжелом состоянии поступила в стационар по месту жительства, где выявлена выраженная гипокалиемия (1,4–2,7 ммоль/л), рефрактерная к инфузиям хлористого калия (KCl).

При осмотре в отделении: резкое отставание в физическом и психомоторном развитии, выраженная мышечная гипотония, АД в норме.

Со стороны внутренних органов: физикальные отклонения не отмечались.

По лабораторным данным: тяжелый метаболический алкалоз (рН 7,612, SB 47,2 ммоль/л), выраженная гипонатриемия (119 ммоль/л), гипокалиемия (2,3 ммоль/л), гипохлоремия (67 ммоль/л).

По данным УЗИ почек: нефрокальциноз не определяется.

Диагноз. Синдром Бартера, классический вариант.

Лечение. Назначен индометацин, перорально раствор калия хлорида 4% под контролем кислотно-щелочного состояния и уровня электролитов крови.

Результаты. На фоне проводимой терапии в течение 9 мес отмечена положительная динамика: уменьшение метаболического алкалоза, нормализация уровней калия, натрия и хлоридов; девочка выросла на 12 см, прибавила в весе 2 кг; уменьшилась выраженность мышечной гипотонии.

Список рекомендованной литературы

1. Зверев Я. Ф., Брюханов В. Н., Лампатов В. В. Нефрология. 2004; 8 (4): 11–21.
2. Симптомы и синдромы в эндокринологии. Справочное пособие. Под ред. Ю. И. Караченцева. 1-е изд. Харьков: ООО «САМ». 2006. С. 31. ISBN 978-966-8591-14-3.
3. Bartter F. C. et al. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: a new syndrome. *Am J Med.* 1962; 33: 811–828.
4. Ji W., Foo J. N., O’Roak B. J. et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet.* 2008; 40: 592.
5. Seyberth H. W. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Aug.
6. Simon D. B. et al. Mutations in the gene CLCNKB cause Bartter’s syndrome type III. *Nat Genet.* 1997; 17: 171–178.
7. Proesmans W. Threading through the mizmaze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 896.
8. Tourne G., Collet F., Varlet M. N. et al. Prenatal Bartter’s syndrome. Report of two cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003; 32: 751.

СИНДРОМ БЕКВИТА–ВИДЕМАНА (BECKWITH-WIEDEMAN SYNDROME)

МКБ-10: Q87.3; OMIM 130650

Определение. Синдром Беквита–Видемана — комплекс врожденных аномалий, который характеризуется сочетанием макроглоссии, омфалоцеле и другими пупочными аномалиями, а также аномалиями (висцеромегалией) почек, надпочечников, поджелудочной железы, яичек. Быстрый рост сопровождается ускоренным развитием костей; типична гипогликемия; отмечается склонность к образованию злокачественных опухолей (нефробластома или опухоль Вильмса).

Синдром Беквита–Видемана впервые был описан J.V. Beckwith в 1963 г. и H.R. Wiedemann в 1964 г.

Синонимы: синдром экзомфалии–макроглоссии–гигантизма.

Эпидемиология. 1 на 13700 новорожденных. Соотношение полов: М1: Ж1.

Тип наследования: большинство случаев изолированные. Описаны случаи с аутосомно-доминантным типом наследования с варьирующей экспрессивностью.

Этиология, патогенез. В большинстве случаев синдром Беквита–Видемана возникает спорадически. Обнаруживают структурные и функциональные аномалии критического района короткого плеча хромосомы 11. Гены *CDKN1C* и *IGF2* расположены в регионе 11p 15.5. При семейных случаях почти в 40% выявляют мутации гена *CDKN1C*, а в спорадических — не более 5%. В гене, экспрессирующемся с отцовской хромосомы, мутации не выявляются, но возможна диаллельная экспрессия гена с материнской хромосомы.

Клинические проявления

Выделяют большие и малые клинические критерии.

Большие клинические признаки

- макроглоссия у 95% пациентов;
- макросомия, или гигантизм, у 80% пациентов; склонность к чрезмерному росту в основном проявляется в детстве, с возрастом становится менее выраженной;
- дефекты брюшной стенки; у 65% пациентов имеется пупочная грыжа, диастаз прямых мышц живота;
- органомегалия — увеличение размеров почек, печени, селезенки, поджелудочной железы и надпочечников у 50% пациентов.



Внешний вид больного с синдромом Беквита–Видемана

Малые клинические признаки

- гипогликемия в неонатальный период встречается у 65% пациентов, в основном преходящая и слабо выраженная;
- аномалии почек: дефекты, дисплазия мозгового вещества;
- небольшая складка на мочке уха у 30% пациентов;
- «пылающий» (винный) невус на лице у 30% пациентов;
- гемигиперплазия — увеличение одной половины тела у 30–35% пациентов;
- эмбриональные опухоли: нейробластома, опухоль Вильмса, карцинома надпочечников, гепатобластома, рабдомиосаркома выявляются у 7,5% пациентов;
- многоводие (при беременности у матери).

Рентгенологическая картина. Костный возраст опережает паспортный, на рентгенограмме отмечается расширение метафизов и сужение диафизов длинных трубчатых костей. Микроцефалия или гидроцефалия; гипоплазия верхней челюсти и гиперплазия нижней. Висцеромегалия. Может быть диафрагмальная грыжа, аномалии долевого строения легких, незаконченный поворот кишечника, дефект межжелудочковой перегородки. Склонность к образованию злокачественных опухолей.

Диагностика основывается на клинических критериях. Для постановки диагноза достаточно 2 больших и одного малого критерия. Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование.

Дифференциальный диагноз:

- гипотиреоз врожденный;
- омфалоцеле;
- семейная врожденная гипогликемия.

Лечение. Некорригированная неонатальная гипогликемия является серьезным осложнением, что может повлечь за собой дальнейшие церебральные дисфункции, такие как судороги, умственная отсталость (от слабой до умеренно выраженной), в более тяжелых случаях способна стать причиной неонатальной гибели. Макроглоссия вызывает различные патологические состояния: от затруднений при вскармливании до обструкции дыхательных путей и гибели. Отдаленные осложнения включают высокий риск развития опухолей органов брюшной полости, в особенности опухоли Вильмса, гепатобластомы, нейробластомы и злокачественной опухоли коры надпочечника.

Рекомендуется эхографическое обследование ребенка каждые три месяца в течение первых 6 лет жизни для выявления опухолей органов брюшной полости; регулярное определение уровня глюкозы крови, определение альфа-фетопротеина как маркера гепатобластомы. Удаление пупочной грыжи и других дефектов брюшной стенки.

Прогноз. Уровень неонатальной смертности составляет примерно 21%. Для выживших прогноз в целом бывает благоприятным и зависит от тяжести сочетанных аномалий и наличия отдаленных осложнений.

Список рекомендованной литературы

1. DeBaun M.R., Niemitz E.L., McNeil D.E., Brandenburg S.A., Lee M.P., Feinberg A.P. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith–Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 604–611.
2. Rump P., Zeegers M.P., van Essen A.J. Tumor risk in Beckwith–Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genet.* 2005; 136: 95–104.
3. Goldman M., Smith A., Shuman C. et al. Renal abnormalities in Beckwith–Wiedemann syndrome are associated with 11p15.5 uniparental disomy. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2077–2084.
4. Cooper W.N., Luharia A., Evans G.A. et al. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 1025–1032.
5. Weksberg R., Shuman C., Smith A.C. Beckwith–Wiedemann Syndrome. *Am J of Med Genet.* 2005; 137: 12–23.
6. Enklaar T., Zabel B.U., Prawitt D. Beckwith–Wiedemann syndrome: multiple molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Med.* 2006; 8: 1–19.

СИНДРОМ БЛОХА–СУЛЬЦБЕРГЕРА (BLOCH–SULZBERGER SYNDROME)

МКБ-10: Q82.3; OMIM 308300

Определение. Редкий нейроэктодермальный мультисистемный генодерматоз, характеризующийся своеобразным поражением кожи и ее придатков (волос и ногтей) в сочетании с патологией центральной нервной системы, а также глаз, зубов, скелета, реже — других органов. Впервые описано Bloch в 1926 г. и Sulzberger в 1927 г.

Синонимы: недержание пигмента, синдром Асбо-Хансена, линейный меланобластоз, дегенеративный меланоз Сименса, пигментный дерматоз Сиренс-Блох.

Эпидемиология. Частота встречаемости составляет 0,7 на 100 000 новорожденных.

Тип наследования: X-сцепленный доминантный (в большинстве случаев). Заболевание летально для плодов мужского пола на ранних стадиях внутриутробного развития. Описаны случаи рождения лиц мужского пола с синдромом Блоха–Сулцбергера, их выживаемость обуславливалась либо спонтанными мутациями, либо сопутствующими заболеваниями, такими как дисомия по X-хромосоме (синдром Клайнфельтера) или соматический мозаицизм мутантной хромосомы X.

Этиология, патогенез. Патология возникает в результате нестабильности хромосом и развивается вследствие врожденной мутации гена *IKBKG* (inhibitor of kappa b kinase gamma) и его продукта NEMO (nuclear factor-kB essential modulator)/IKK γ (inhibitor kappa kinase- γ), играющего роль в активации NF-kB. Мутации гена *IKBKG* локализованы в X-хромосоме (локус Xq28).

В патогенезе основную роль играет наличие популяции дефицитных по NEMO клеток, что приводит к апоптозу (клинически проявляется воспалением и образованием везикулезных элементов); затем уменьшение количества дефицитных по NEMO клеток и пролиферация неизмененных NEMO-кератиноцитов приводит к формированию веррукозных папул. Проявление гиперпигментации обусловлено проникновением из эпидермиса в дерму меланинового пигмента.

Клинические проявления

Первые признаки отмечаются при рождении или в первые дни, а иногда и недели. Выделяют 4 стадии клинических проявлений, сменяющих последовательно друг друга.

1-я стадия — воспалительная (везикуло-буллезная). Характеризуется появлением на эритематозно-отечном фоне пузырей и пузырьков, редко — уртикарий и пустул. Пузырные элементы имеют плотную покрывку с прозрачным содержимым, локализуются на лице, туловище, верхних и нижних конечностях и располагаются линейно. После вскрытия элементов формируются эрозии, покрытые серозными корочками.

2-я стадия — папуло-веррукозная. На 5–10-й нед жизни появляются плотные лентикулярные папулы, локализующиеся на тыльной поверхности верхних и нижних конечностей и располагающиеся линейно, напоминая бородавчатый невус. Одновременно развивается диффузный гиперкератоз. Стадия продолжается до нескольких месяцев.

3-я стадия — гиперпигментная. Развивается к концу первого полугодия жизни ребенка и характеризуется гиперпигментными пятнами темно-коричневого, кофейного или темно-серого цвета со светлыми краями. Высыпания имеют вид параллельно идущих полос с неправильными V-образными и зигзагообразными краями. Пигментные пятна имеют причудливый вид, напоминают «брызги грязи», «искры фейерверка», «завитки», «спирали», «кольца» и т.д. Характерно расположение по линиям Блашко в виде «мраморного кекса». Гиперпигментированные очаги обычно сохраняются до 5–6 лет, но могут оставаться до 30-летнего возраста, после чего, по некоторым данным, исчезают спонтанно.

4-я стадия — атрофо-гипопигментная. Развивается не у всех пациентов. Образуются очаги линейной атрофии и гипо- или депигментации. В участках гипопигментации отсутствуют придатки кожи.

Помимо поражения кожи характерны и другие (внекожные) проявления: поражения и/или аномалии развития зубов (дефицит дентина, диастема), глаз (страбизм, псевдоглиома, нистагм, кератиты, катаракта, косоглазие; отслойка сетчатки, которая может возникнуть на первом году жизни; атрофия зрительного нерва), центральной нервной системы (олигофрения, парезы, спастические параличи, эпилепсия, микроцефалия, атаксия), волос (алопеция, редкие волосы, аномалии бровей и ресниц), ногтей (дистрофия), сосков (добавочный) и молочных желез, черепа, неба, челюстей. К редким внекожным изменениям относятся пороки сердца, врожденные вывихи бедра, асимметрия грудной клетки.



А
Ребенок в возрасте 2 нед с выраженными проявлениями в виде везикулезной и буллезной сыпи на эритематозно-отечном фоне. Высыпания располагаются по линиям Блашко (линейно) на боковой поверхности туловища справа



Б
Ребенок в возрасте 2 нед: на нижней конечности везикулезно-буллезные высыпания вскрываются и образуют эрозии, покрытые серозными корочками

Диагностика

Диагноз выставляется на основании клинической картины и характерных патогистологических признаков, соответствующих каждой стадии заболевания.

Для постановки диагноза достаточно наличия одного основного критерия, т.е. проявления одной из четырех стадий заболевания.



А
Ребенок в возрасте 3 мес: линейные папуло-веррукозные высыпания, на поверхности которых отмечаются гиперкератотические наслоения. Также отмечается формирование гиперпигментных пятен красновато-бурого цвета на местах бывших эрозий



Б
Высыпания на разгибательной поверхности левой голени. Отмечается диффузный гиперкератоз



В
3-я стадия клинических проявлений — формирование гиперпигментных пятен красновато-бурого, местами коричневатого цвета причудливых форм в виде «завитков» и «брызг грязи». Высыпания расположены по линиям Блашко

Дополнительные критерии (внекожные поражения) необязательны для подтверждения диагноза, но могут проявляться.

Дифференциальный диагноз. Необходимо учитывать возраст пациента и стадию генодерматоза.

Воспалительная стадия (везикуло-буллезная) у новорожденных:

- врожденный буллезный эпидермолиз;
- врожденная буллезная ихтиозоформная эритродермия;
- врожденная порфирия;
- энтеропатический акродерматит;
- потница;
- инфекционные болезни (эпидемическая пузырчатка новорожденных, эксфолиативный дерматит, буллезное импетиго, кандидоз, герпетическая инфекция, ветряная оспа);
- приобретенные неинфекционные заболевания (токсическая эритема новорожденных, транзиторный неонатальный пустулезный меланоз, детский акропустулез, эозинофильный пустулезный фолликулит).

Папуло-веррукозная стадия:

- вульгарные бородавки;
- веррукозный невус;
- контагиозный моллюск;
- линейный эпидермальный невус;
- точечная хондродисплазия, наследуемая по доминантному X-сцепленному типу.

Стадия гиперпигментации:

- гипомеланоз Ито;
- синдром Негели–Блоха–Ядассона.

Атрофо-гипопигментная стадия:

- витилиго;
- рубцовая алопеция;
- различные формы эктодермальной дисплазии.

Лечение симптоматическое, зависит от клинических проявлений и сопутствующей патологии. Пузыри вскрывают, обрабатывают антисептическими средствами, тушируют анилиновыми красителями. На эритематозные пятна назначают 10% цинковое масло, топические глюкокортикостероиды (предпочтительно слабой степени активности).

Прогноз зависит от выраженности кожного процесса и сопутствующей патологии. При легких формах прогноз благоприятный: описаны случаи спонтанного самоизлечения. При тяжелых формах с поражением внутренних органов заболевание, как правило, прогрессирует и приводит к тяжелым осложнениям (кровотечения, инфекции, плоскоклеточный рак кожи), которые часто заканчиваются летальным исходом.

Список рекомендованной литературы

1. Bloch B. Eigentumliche bisher nichtbeschriebene Pigmentaffektion (Incontinentia Pigmenti). *Schweiz med Wchnschr.* 1926; 56: 404.
2. Sulzberger M. B. Uber eine bisher nicht beschriebene congenitale Pigmentanomalie. *Arch Dermat Syph.* 1928; 154: 19.
3. Orphanet Report Series — Prevalence of rare diseases: Bibliographic data May 2014, № 1. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
4. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappa-B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *International Incontinentia Pigmenti Consortium Nature.* 2000; 405 (6785): 466–72.
5. Minic S. et al. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet.* 2014; 85 (6): 536–542.
6. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. К. Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац, Барбара А. Джилкрест, Эми С. Пааер, Дэвид Дж. Леффель. Пер. с англ. В. П. Адаскевича, М. В. Гатмана. М.: Бином. 2012. С. 689–690.
7. Hadj-Rabia S., Rimella A., Smahi A. et al. Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-kB essential modulator gene mutations. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 508–515.

СИНДРОМ КОСТЕЛЛО (COSTELLO SYNDROME)

МКБ-10: Q80–Q89; **ОМIM** 218040

Определение. Синдром Костелло — редкое заболевание, характеризующееся множественными врожденными аномалиями: постнатальной задержкой роста, грубыми чертами лица, кожными изменениями, диффузной гипотонией и сердечной патологией (гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, аритмия). Отмечается предрасположенность к развитию опухолей.

Впервые описан в 1977 г. доктором Джеком Костелло (Jack Costello) из Новой Зеландии. Возникновение заболевания связывают с мутацией гена *HRAS* на коротком плече 15-й хромосомы.

Синонимы: гипогиперпаратиреозидизм, диспаратиреозидизм, Костелло–Дента (Costello–Dent) синдром, псевдо-псевдогипопаратиреозидизм.

Эпидемиология. Встречаемость: 1:300 000 в Великобритании, 1:24 000 000 человек в Японии. В мире зарегистрировано около 300 пациентов с данным синдромом. Одинаково часто встречается среди женщин и мужчин.

Тип наследования: аутосомно-доминантный; часто спорадические случаи.

Этиология, патогенез. Возникновение заболевания связывают с мутацией гена *HRAS* на коротком плече 15-й хромосомы (11p15.5), его локализация — в 12-м или 13-м кодонах.

HRAS — известный онкоген; его аномальная активность часто встречается в случаях спорадических соматических опухолей; обуславливает повышенную заболеваемость раком легких и мочевого пузыря у лиц с наличием мутаций в этом гене. Данный ген кодирует синтез сверхактивного белка HRAS, который вызывает непрерывное сверхактивное клеточное деление и рост клеток.

Ген *HRAS* состоит из 6 экзонов. Наиболее частые мутации, приводящие к развитию синдрома Костелло, локализованы в экзоне 2. В 90% случаев это 12-й или 13-й кодоны гена *HRAS*. Наиболее частые мутации — p.G12 и p.G13. Выявлены корреляции между фенотипом больных синдромом Костелло и разновидностью мутаций в гене *HRAS*. Так, наиболее часто злокачественные опухоли обнаруживались у пациентов с мутацией p.Gly12Ala (57%). В то же время ни у одного из пациентов с мутацией p.Gly13Cys не выявлено злокачественных опухолей, мультифокальной предсердной тахикардии и роста папиллом.



Внешний вид ребенка с синдромом Костелло

Клинические проявления

Перинатальный период: водянка внутриутробного ребенка, часто тяжелая, значительная потеря массы тела после рождения в результате разрешения отека, трудности вскармливания, низкий рост.

Внешний вид: на общем фоне отставания в развитии характерны голова гидроцефальной формы, грубые черты лица, полные щеки; полные губы, часто потрескавшиеся; большой рот, полный кончик носа, вьющиеся или редкие тонкие волосы, широкая переносица, короткий полный кончик носа, грубый хриплый голос.

Кожа: повышенная пигментация, складчатость кожи, глубокие ладонные и подошвенные складки, папилломы лица и перианальной области (могут появляться позже), преждевременное старение, выпадение волос.

Костно-мышечная система: диффузная гипотония, нестабильность суставов, локтевое отклонение запястья и пальцев, растопыренные пальцы, лопатовидные подушечки пальцев рук, аномальные ногти, контрагированные (от лат. *contraho* — стягиваю, сжимаю) ахилловы сухожилия, позиционная деформация ног, деформации грудной клетки, кифосколиоз, дисплазия тазобедренных суставов, остеопороз.

Сердечно-сосудистая система: гипертрофическая кардиомиопатия до 15%, врожденные пороки сердца, аритмии, чаще суправентрикулярная тахикардия, аневризма аорты.

Центральная нервная система: разной степени выраженности задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, эпилепсия, умственная отсталость, гидроцефальный синдром, формирование порока Киари (Chiari) за счет гипертрофии мозжечка, сирингомиелия, судороги, нистагм, синдром фиксированного спинного мозга; как правило, общительные, дружелюбные личности.

Пищеварительная система: трудности при кормлении приводят к дефициту физического развития; нарушения глотания, пилоростеноз; большинство детей раннего возраста нуждаются в дополнительном зондовом питании.

Эндокринная система: дефицит гормона роста; дефицит кортизола; гипогликемии.

Мочеполовая система: гематурия, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, гематурия.

Диагностика

- Характерный внешний вид больного.
- Молекулярно-генетическое исследование.
- Целевой анализ мутаций.

Дифференциальный диагноз:

- синдром Нунан (Nunan syndrome);
- кардио-фасциально-кожный синдром;
- синдром Беквита–Видемана (Beckwith–Wiedemann syndrome);
- синдром Вильямса (Williams syndrome).

Лечение. Необходимы контроль и коррекция появляющихся симптомов соответствующими специалистами. С целью обеспечения адекватного питания часто

применяют назогастральный зонд или устанавливают гастростому. В случае развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выполняют операцию фундопликации по Нильсену. Скелетные деформации требуют лечебных фиксаций, физиотерапии, а иногда — хирургических вмешательств. Когнитивные функции заметно улучшаются под влиянием рано начатых индивидуальных воспитательных поведенческих программ.

Прогноз. Зависит от вида мутации. Необходим мониторинг концентрации глюкозы, коррекция гипогликемии. Ежегодно УЗИ органов брюшной полости и малого таза с целью выявления рабдомиосарком и нейробластом. Клинический анализ мочи с целью раннего выявления гематурии.

Клинический пример

Девочка Х. впервые поступила в отделение восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией НЦЗД в возрасте 5 мес с жалобами на поперхивания, рвоту на прием пищи, затрудненное глотание, снижение веса, задержку психомоторного развития.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности (1-я — неразвивающаяся), наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Беременность протекала на фоне угрозы прерывания, отслойки плаценты, неоднократного стационарного лечения. На 30-й нед развилось острое многоводие без признаков страдания ребенка. Роды путем экстренного кесарева сечения на 33–34-й нед в связи с нарастающим многоводием. Вес при рождении 2620 г, рост 44 см, APGAR 6/7 баллов. Состояние после рождения средней тяжести за счет дыхательной недостаточности, недоношенности. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с 11 сут жизни. Кислородозависимость до 1,5 мес.

С рождения обращали внимание диспропорциональное развитие, множественные стигмы дизэмбриогенеза, трудности при кормлении. Самостоятельный сосательный рефлекс — с 1 мес 22 дней. Питание через зонд.

Консультирована генетиками, проводилось молекулярно-генетическое исследование, выявлена микродупликация длинного плеча 12-й хромосомы. Обсле-



Девочка с синдромом Костелло

дование методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) — отрицательное. При фиброларингоскопии анатомических дефектов гортани не выявлено.

В 4 мес консультирована неонатологом консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей (НЦЗД), заподозрен синдром Костелло, для дообследования госпитализирована в отделение восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией НЦЗД. При осмотре отмечены: дефицит физического развития (ниже 3-го центильного интервала), трудности с приемом пищи, голова гидроцефальной формы, положительный симптом Грефе, ротаторный нистагм, выраженная мышечная дистония по гипотоническому типу, повышен рвотный рефлекс, близко и глубоко посаженные глаза, широкая переносица, большой лоб, низкорасположенные уши, широкие ноздри, крупный рот, гипертрофированная уздечка верхней губы, полные потре-скавшиеся губы, гиперпигментированная кожа, повышенная складчатость кожи, глубокая складчатость ладоней и подошв, пупочная грыжа.

Результаты обследования

УЗИ почек: нефрокальциноз.

УЗИ головного мозга: расширение желудочковой системы.

ЭЭГ: признаки дисфункции и раздражения срединных структур, нарушения корково-подкорковых взаимодействий. Локальная эпилептиформная активность в лобно-центрально-передневисочных отделах.

ЭКГ: тахикардия 188–200 уд. в мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса; блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков.

Клинический анализ мочи: без патологии.

В биохимическом анализе крови: снижение уровня глюкозы до 3,08 ммоль/л, снижение уровня инсулина до 1,08 мкЕД/мл.

По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена мутация с. 34G>A гена *HRAS*, которая и приводит к развитию синдрома Костелло.

В настоящее время девочка наблюдается в НЦЗД педиатром, нефрологом, проводится симптоматическая терапия, состояние стабильное.

Список рекомендованной литературы

1. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. *Москва: Триада-Х.* 2004.
2. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. *Москва: Практика.* 2011.
3. Gripp K. W., Stably D.L., Nicholson L., Hoffman J.D., Sol-Church K. Somatic mosaicism for an HRAS mutation causes Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006; 140: 2163–9.
4. Karen W. Gripp, MD (FAAP, FACMG), Angela E. Lin, MD (FAAP, FACMG). Costello Syndrome. Initial Posting: August 29, 2006. Last Update: January 12, 2012.
5. Васина Т.Н., Кирсанова Т.А., Зубцева Т.Н., Ставцева С.Н. Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010; 5: 27–30.

СИНДРОМ КОШАЧЬЕГО КРИКА (CRI-DU-CHAT SYNDROME)

МКБ-10: Q93.4; OMIM 123450

Определение. Синдром кошачьего крика — хромосомное заболевание, связанное с частичной моносомией (делецией) короткого плеча 5-й хромосомы. Иногда возможно образование кольцевидной хромосомы 5.

Впервые болезнь описал Жером Лежен в 1963 г.

Синонимы: синдром Лежена, синдром делеции 5p.

Эпидемиология. Популяционная частота неизвестна.

Тип наследования: в 10–15% случаев возможно наличие сбалансированной транслокации у одного из родителей.

Этиология, патогенез. Грубый структурный дефект 5-й хромосомы (потеря короткого плеча 5p15.1-p15.2). Формируются системные дефекты функционирования клеточных ферментов, мезенхимальной ткани.

Клинические проявления

Внешний вид: микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, широкая переносица, микрогнатия, гипертелоризм, низко расположенные диспластичные ушные раковины, нарушения дерматоглифики, лунообразное лицо.

Физическое развитие: пренатальная гипотрофия, отставание в росте.

Нервная система: плач, напоминающий крик кошки, умственная отсталость.

Мышечная система: общая мышечная гипотония.

Органы дыхания: склонность к повторным заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей.

Другие аномалии: возможны пороки развития сердца и почек.

Диагностика

Характерный крик, характерные стигмы дисэмбриогенеза, окончательный диагноз — после кариотипирования.

Дифференциальный диагноз:

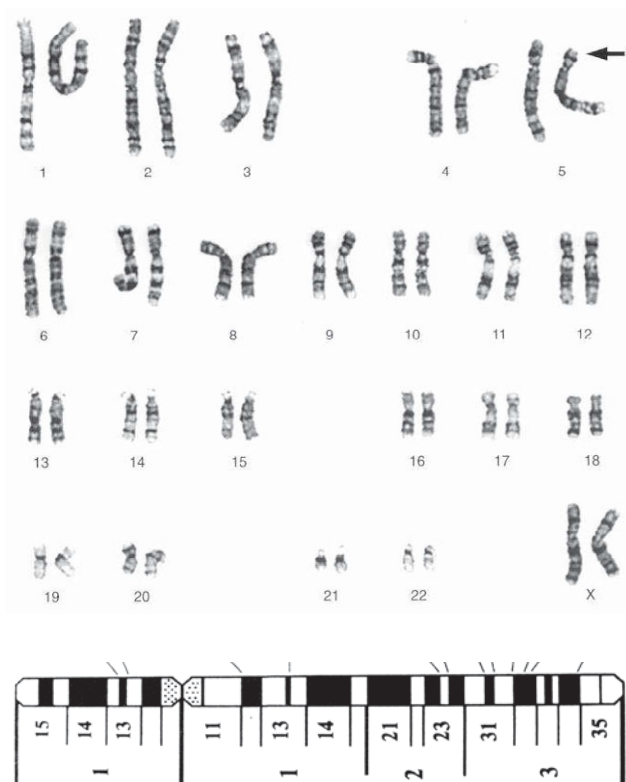
- проводится с синдромом делеции 4p-хромосомы.

Лечение

Симптоматическая терапия. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.



Внешний вид больного с синдромом кошачьего крика



Грубый структурный дефект 5-й хромосомы

Патогенетического лечения в настоящее время нет (в перспективе — замещение дефектной хромосомы).

Прогноз для умственного развития неблагоприятный, с возрастом отставание в развитии усиливается. Мышечная гипотония и характерный плач с возрастом исчезают.

Обязательно генетическое обследование родителей для выявления скрытых транслокаций.

Клинический пример

Девочка Х. Родилась у женщины 27 лет, страдающей хроническим пиелонефритом и имеющей кисту яичника. Отцу 34 года, здоров. Беременность первая, протекала с угрозой прерывания на всем протяжении. Роды на 35-й нед. Вес ребенка при рождении 1940 г, рост 43 см. В первые сутки жизни отмечались дыхательные нарушения (СДР), синдром угнетения как следствие перенесенной перинатальной церебральной ишемии. После проведения УЗИ установлен диагноз: «Врожденный порок сердца. Дефект межпредсердной перегородки диаметром 7 мм, сброс незначительный, недостаточность кровообращения 0».

В возрасте 4 дней девочка из родильного дома была переведена в отделение для недоношенных детей. При поступлении в клинику обращали на себя внимание выраженная внутриутробная гипотрофия и множественные стигмы дисэмбриогенеза: антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкое переносье, микростомия, прогнатизм, низкорасположенные ушные раковины, стридор, грубое нарушение дерматоглифики.

Кроме этого, у девочки отмечался битональный высокий плач, напоминающий «кошачье мяуканье». Был заподозрен синдром Лежена. Исследование кариотипа выявило частичную моносомию короткого плеча (делеция) 5-й хромосомы — кариотип 46, XX, 5p-, что подтвердило диагноз. После улучшения состояния ребенок выписан домой под амбулаторное наблюдение. На катамнез в НЦЗД ребенок не поступал.

Список рекомендованной литературы

1. Neibuhr E. The cri du chat syndrome. *Hum Genet.* 1978; 44: 227.
2. Барашнев Ю. И., Бахарев В. А., Новиков П. В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. М.: Триада-Х. 2004. 560 с.
3. Неонатология (национальное руководство). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 848 с.
4. Ogilvie C.M. Prenatal diagnosis for chromosome abnormalities: past, present and future. *Pathol Biol (Paris)*. 2003; 3 (Suppl. 1): 156–160.

СИНДРОМ КРУЗОНА (CROUZON SYNDROME)

МКБ-10: Q75.1; OMIM 123500

Определение. Синдром Крузона — нарушение развития мозгового и лицевого черепа, иногда в сочетании с другими аномалиями.

Впервые эту болезнь как изолированное нарушение развития черепа и лица описал Октав Крузон в 1912 г. Позднее на основании сопутствующих пороков развития кистей и стоп многим больным сменили диагноз на синдром Сетре–Хотцена или синдром Мюнке, а у некоторых черепно-лицевые аномалии оказались вызваны внутриутробным сдавлением черепа.

Синонимы: черепно-лицевой дизостоз.

Эпидемиология. Популяционная частота — 1:25 000.

Тип наследования. Аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью и различной экспрессивностью; 25% случаев обусловлены новой мутацией.

Этиология, патогенез. В 90% случаев болезнь обусловлена мутациями гена *FGFR2*, картированного на 10q25–q26 (мутации гена *FGFR2* также вызывают синдромы Пфейффера, Апера и Вира–Стивенсона). Всего в гене *FGFR2* выявлено 35 различных мутаций, приводящих к развитию болезни. При исследовании происхождения мутаций *de novo* с помощью внутригенных полиморфных маркеров во всех информативных случаях показано их отцовское происхождение.

Клинические проявления

Возраст ребенка на момент дебюта и тяжесть течения болезни колеблются в широких пределах.

Внешний вид: при рождении отмечают характерные лицевые дизморфии (мелкие глазницы, орбитальный гипертелоризм, выпуклый лоб, верхняя микрогнотия; большой нос, похожий на клюв попугая, расщелина верхней губы).

Кожа: черный акантоз с преимущественным вовлечением кожи век, околоротовой и околоносовой области и шеи.

Костная система: узкое высокое небо, расщелина верхней губы, иногда в сочетании с расщелиной неба, подвывих головки лучевой кости, преждевременное закрытие и пальпируемые края черепных швов, особенно венечного, лямбдовидного и сагиттального; уменьшение переднезаднего и увеличение боковых размеров черепа.



Внешний вид больного с синдромом Крузона.
Фотография сайта <http://goodhealthhub.com>

Нервная система: гидроцефалия, умственная отсталость, эпилепсия, агенезия мозолистого тела, синдром Арнольда–Киари тип I, сирингомиелия.

Органы чувств: экзофтальм, ведущий к конъюнктивиту или кератиту; расходящееся косоглазие, снижение остроты зрения неясной этиологии, атрофия зрительного нерва, нистагм, кератоконус, колобома радужки, кондуктивная тугоухость, сужение яремного отверстия; атрезия наружного слухового прохода.

Органы дыхания: трахеобронхомаляция.

Сердечно-сосудистая система: стеноз клапана легочной артерии.

Синдром Крузона с черным акантозом характеризуется краниосиностомом, экзофтальмом, гипоплазией средней части лица, атрезией хоан, гидроцефалией и черным акантозом, появляющимся в детском возрасте.

Диагностика

Диагностика синдрома основана на клинических признаках. Молекулярно-генетическое исследование генов *FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3* может быть полезно при установлении определенного диагноза в сомнительных случаях.

Дифференциальный диагноз:

- акроцефалосиндактилия;
- краниостеноз.

Лечение. Оперативное вмешательство показано главным образом при повышении внутричерепного давления; в остальных случаях показания имеют косметический характер, и решение принимается в зависимости от степени деформации черепа и компетентности хирурга. Хирургическое лечение больных с синдромом Крузона состоит из двух этапов: фронтоорбитальное выдвигание, остеотомия верхней челюсти по Ле Форту III с выдвиганием вперед. Новые методики позволяют реконструировать кости лица. Ранняя коррекция черепно-лицевых аномалий может снизить риск вторичных осложнений, таких как гидроцефалия и когнитивные нарушения; увлажнение глаз может предотвратить повреждение роговицы у пациентов с тяжелым проптозом.

Обструкция верхних дыхательных путей часто вынуждает детей дышать через рот, но редко достигает такой степени, чтобы вызвать дыхательную недостаточность.

Прогноз. Зависит от степени поражения тканей мозга.

Список рекомендованной литературы

1. Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. А.Г. Азова, И.А. Ивановой, канд. мед. наук А.В. Мишарина, Н.А. Рабиевой, докт. мед. наук Г.Е. Руденской. М.: *Практика*. 2011. С. 487–489.
2. Jabs E. W., Li X., Scott A. F., Meyers G., Chen W., Eccles M., Mao J. I., Charnas L. R., Jackson C. E., Jaye M. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat Genet*. 1994; 8: 275–279.

3. Perlman J.M., Zaidman G.W. Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome. *Cornea*. 1994; 13 (1): 80–81.
4. Reardon W., Winter R.M., Rutland P. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet*. 1994; 8: 98–103.
5. Rutland P., Pulleyn L., Reardon W., Baraitser M., Hayward R. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet*. 1995; 9: 173–176.
6. Przylepa K.A., Paznekas W., Zhang M. Fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome. *Nat Genet*. 1996; 13: 492–494.
7. Schweitzer D.N., Graham J.M.Jr, Lachman R.S. Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391glu substitution in FGFR3. *Am J Med Genet*. 2001; 98: 75–91.

СИНДРОМ ЛЕША–НАЙХАНА (LESCH–NYHAN SYNDROME)

МКБ-10: E79.1; OMIM 308000, 300322

Определение. Синдром Леша–Найхана — это редкое генетическое заболевание, вызванное дефицитом гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) и, как следствие, нарушением синтеза пуринов и увеличением содержания мочевой кислоты в биологических жидкостях тела. Заболевание описано студентом медицинского факультета Майклом Лешем (Michael Lesch) и его преподавателем — педиатром Биллом Найханом (Bill Nyhan) в 1964 г.

Синонимы: синдром Найхана, ювенильная подагра, синдром Келли–Сигмиллера.

Эпидемиология. Встречается с популяционной частотой 1:380 000.

Тип наследования: рецессивный X-сцепленный.

Этиология, патогенез. Ген *HPRT*, мутация которого вызывает заболевание, картирован на длинном плече X-хромосомы (q26-q27). В основе патогенеза данного заболевания лежит полное или частичное (<8%) отсутствие фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы, который участвует в процессе распада пуриновых нуклеотидов.

Основные последствия отсутствия данного фермента:

- нарушение реутилизации гуанина и гипоксантина, что приводит к накоплению мочевой кислоты в организме и, следовательно, гиперурикемии;
- увеличение синтеза нуклеотидов (*de novo*) из-за повышенного уровня фосфорибозил-пирофосфата, что также вызывает гиперурикемию.

Персистирующая гиперурикемия вызывает отложение кристаллов мочевой кислоты в тканях.

До сих пор неизвестно, что является причиной возникновения неврологической симптоматики, характерной для синдрома Леша–Найхана.

Клинические проявления

Симптомы, вызванные гиперурикемией:

- нефролитиаз;
- подагроподобный артрит.

Неврологическая симптоматика:

- в раннем возрасте (3–5 месяцев): гипотония, частая рвота, задержка моторного развития;
- аутоагрессия (наиболее характерный признак данного заболевания) чаще всего развивается вскоре после прорезывания зубов. Выражается в обкусывании

губ, пальцев, слизистой оболочки ротовой полости (вплоть до самоампутации);

- в возрасте 8–12 месяцев начинает нарастать экстрапирамидная симптоматика: дистония, хореоатетоз, опистотонус, спастичность, гиперрефлексия, дизартрия;
- умственная отсталость.

Диагностика

- Молекулярно-генетическое исследование.
- Характерная клиническая картина.
- Определение активности гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы.
- Повышенный уровень мочевой кислоты.

Матерям и сестрам пациентов необходимо провести молекулярно-генетическое тестирование для выявления носительства. Возможна пренатальная диагностика заболевания.

Дифференциальный диагноз:

- детский церебральный паралич;
- наследственные метаболические заболевания;
- умственная отсталость.

Лечение. На данный момент существует только симптоматическая терапия. Одной из главных ее задач является контроль за уровнем мочевой кислоты:

- ингибирование метаболизма ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту при помощи аллопуринола;
- обильная гидратация.

Для предотвращения аутоагрессии применяют ограничение подвижности, удаление зубов.

Прогноз. При оптимальном медицинском уходе больные с синдромом Леша–Найхана живут до 20–30 лет. Большинство пациентов умирает от аспирационной пневмонии или почечной недостаточности.

Список рекомендованной литературы

1. Lesch M., Nyhan W.L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med.* 1964.
2. Jinnah H.A., Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In: Scriver C.R., Sly W.S., Childs B., Beaudet A.L. et al. *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease.* 6th ed. *New York, NY: McGraw-Hill.* 2000. Chapter 107.
3. Jinnah H.A., Visser J.E., Harris J.C., Verdu A., Larovere L., Ceballos-Picot I., Neychev V., Torres R.J., Dulac O., Desguerre I., Schretlen D.J., Robey K.L., Barabas G., Bloem B.R., Nyhan W.L., Kremer R., Eddey G., Puig J.G., Reich S.G. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain.* 2006.



Дефект нижней губы в результате самоповреждения

4. Jinnah H. A., Ceballos-Picot I., Torres R.J., Visser J.E., Schretlen D.J., Verdu A. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain*. 2010; 133: 671–689.
5. Visser J.E., Bar P.R., Jinnah H.A. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000.
6. Jinnah H.A., De Gregorio L., Harris J.C., Nyhan W.L., O'Neill J.P. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res*. 2000; 463 (3): 309–326.
7. Fu R., Jinnah H. A. Genotype-phenotype correlations in Lesch-Nyhan disease: moving beyond the gene. *J Biol Chem*. 2011.
8. Neychev V.K., Jinnah H.A. Sudden death in Lesch-Nyhan disease. *Dev Med Child Neurol*. 2006.

СИНДРОМ ЛЕЯ (LEIGH SYNDROME)

МКБ-10: G38.0; **OMIM** 256000

Определение. Синдром Лея, или подострая некротизирующая энцефаломиопатия — редкое наследственное генетически гетерогенное нейрометаболическое заболевание из группы митохондриальных энцефаломиопатий.

Синонимы: синдром Ли, подострая некротизирующая энцефаломиопатия

Эпидемиология. Относится к наиболее частым митохондриальным заболеваниям, точная частота неизвестна.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный или митохондриальный.

Этиология, патогенез. Подострая некротизирующая энцефаломиопатия может быть связана с мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий (КДЦМ) и белки, принимающие участие в их сборке на внутренней митохондриальной мембране. К развитию болезни приводят мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) (гены, кодирующие субъединицы АТФ-азы или тРНК), мутации ядерных генов, кодирующих полипептиды комплекса дыхательной цепи митохондрий (*NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, SDHA*), а также мутации ядерных генов, контролирующих сборку КДЦМ на митохондриальной мембране (*SURF1, COX10, COX15, SCO2, BCS1L*).

Одной из частых причин синдрома Лея являются мутации в гене *SURF1*, который картирован на хромосоме 9q34 в кластере 6 высококонсервативных генов «домашнего хозяйства» семейства SURF. Белок SURF1 (Sea Urchin Retroposon Family 1) встроен во внутреннюю мембрану митохондрии и играет решающую роль в сборке цитохром с-оксидазы (COX). Все мутации в гене *SURF1* приводят к биосинтезу укороченного белка и повреждениям COX-комплекса.

В гене *SURF1* описано более 50 мутаций. Около 50% составляют миссенс, нонсенс мутации и небольшие делеции. Наиболее частыми являются делеция 10 нуклеотидов со вставкой 2 нуклеотидов (311-321del10insAT) в 4-м экзоне и делеция 2 нуклеотидов (845delCT) в 9-м экзоне гена. В большинстве европейских стран преобладающей является мутация 311-321del10insAT (DiMauro S., De Vivo D).

Клинические проявления

В подавляющем большинстве случаев начало заболевания приходится на первые годы жизни. Во многих случаях неврологические нарушения при синдроме Лея появляются исподволь, постепенно, только в редких случаях — остро.

При манифестации болезни на первом году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются нарушения вскармливания (слабость сосания, нарушения

глотания, отказ от еды, необъяснимые рвоты), повышенная возбудимость или сонливость, беспричинный крик, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера.

При начале заболевания на втором году жизни ведущими синдромами являются задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия), и больные дети начинают постепенно утрачивать ранее приобретенные навыки. В последующем присоединяются генерализованные эпилептические приступы, часто развиваются дыхательные расстройства (эпизоды гипер-/апноэ, особенно во время инфекционных заболеваний, стридорозное дыхание), наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореоформных гиперкинезов. Течение синдрома Ли неуклонно прогрессирующее, в некоторых случаях, заболевание протекает волнообразно, эпизоды ухудшения состояния совпадают с течением инфекционных заболеваний.

Диагностика

При МРТ головного мозга выявляют билатеральные, симметричные изменения в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга в виде повышения интенсивности сигнала в T2W-изображении и FLAIR. При ЭНМГ регистрируют снижение скорости проведения по периферическим нервам, свидетельствующее о демиелинизации.

Пренатальная диагностика проблематична из-за спорадических мутаций и неопределенности типа наследования, а также феномена гетероплазмии у пробанда и плода.

Дифференциальный диагноз:

- другие болезни дыхательной цепи митохондрий, сопровождающиеся клиникой энцефаломиопатии;
- наследственные болезни обмена, сопровождающиеся метаболическим лактатацидозом;
- недостаточность цитохром С оксидазы;
- недостаточность E1 альфа компонента пируватдегидрогеназного комплекса.

Лечение. Специфического лечения не разработано. Проводится симптоматическая посиндромная терапия. Метаболическая терапия оказывает положительный эффект не у всех пациентов.

Прогноз неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в возрасте до 3 лет.

Клинический пример

Девочка, 3,5 года. При поступлении у мамы ребенка были следующие жалобы: неуверенно держит голову, не стоит, не ходит, отмечаются слабость, дрожание рук.

Дебют заболевания в 2 года 6 мес, когда после перенесенного ОРВИ появилась слабость, девочка стала чаще проситься на руки, меньше ходить. В течение года

произошел регресс моторных навыков, изменилась речь (стала тихая, замедленная, «угасающая»), нарушился сон.

При осмотре отмечалось стридорозное дыхание, гипертрихоз. Физическое развитие ребенка соответствовало возрасту. Со стороны органов и систем каких-либо патологических отклонений клинически не отмечено. В неврологическом статусе доминировали атаксия, арефлексия, спонтанный нистагм, дизартрия.

МРТ головного мозга обнаружены изменения в виде симметричных очагов дисмиелинизации в скорлупе, бледных шарах, зубчатых ядрах мозжечка, продолговатом мозге, что заставило подумать о заболевании из группы митохондриальных энцефалопатий — подострой некротизирующей энцефалопатии.

Как было указано выше, при этом заболевании трудно установить точный генетический дефект, поскольку оно генетически гетерогенно и может быть обусловлено как мутациями в митохондриальной ДНК, так и мутациями в многочисленных ядерных генах. В данном случае сочетание неврологических симптомов с гипертрихозом и нарушениями дыхания позволило предположить мутацию именно в гене *SURF1*. И, действительно, при обследовании методом ПЦР — SSCP гена *SURF1* обнаружена частая мутация с. 845_846delCT в гомозиготном состоянии. Таким образом, синдром Лея подтвержден молекулярно-генетически.

Девочке проведена метаболическая терапия: Цитофлавин, Корилип, Элькар, Магне В6, Калия оротат, Кудесан. На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика: стала энергичнее, меньше поперхивалась, уставала.

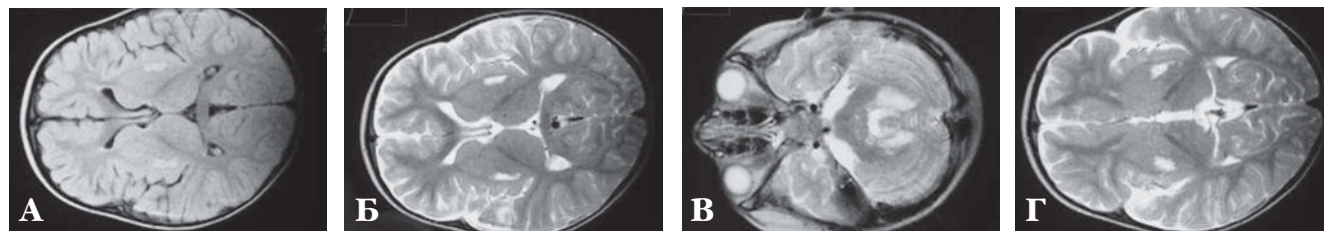
На фоне метаболической терапии отмечалось временное улучшение состояния: стала энергичнее, меньше поперхивалась. Однако, несмотря на проводимое лечение болезнь прогрессировала, и в возрасте 4 лет 5 месяцев наступил летальный исход.



Общий вид ребенка



Гипертрихоз



А–Г. МРТ головного мозга: симметричные очаги дисмиелинизации в скорлупе, бледных шарах, зубчатых ядрах мозжечка, продолговатом мозге

Список рекомендованной литературы

1. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol.* 2008Oct;39(4):223–35.
2. Yehani Wedatilake, Ruth M Brown, Robert McFarland, Joy Yaplito-Lee, Andrew A M Morris, Mike Champion, Phillip E Jardine, Antonia Clarke, David R Thorburn and all. SURF1 deficiency: a multi-centre natural history study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013,8:96
3. Pecina P, Capkova M, Chowdhury SK, Drahotka Z, Dubot A, Vojtiskova A, Hansikova H, Houst'kova H, Zeman J, Godinot C, Houstek J. Functional alteration of cytochrome c oxidase by SURF1 mutations in Leigh syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2003 Sep1;1639(1):53–63.
4. Pequignot MO, Dey R, Zeviani M, Tiranti V, Godinot C, Poyau A, Sue C, Di Mauro S, Abitbol M, Marsac C. Mutations in the SURF1 gene associated with Leigh syndrome and cytochrome C oxidase deficiency. *Hum Mutat.* 2001May;17(5):374–81.
5. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, Christodoulou J, Thorburn DR. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol.* 1996Mar;39(3):343–51.
6. Sgarbi G, Baracca A, Lenaz G, Valentino LM, Carelli V, Solaini G. Inefficient coupling between proton transport and ATP synthesis may be the pathogenic mechanism for NARP and Leigh syndrome resulting from the T8993G mutation in mtDNA. *Biochem J.* 2006May1;395(3):493–500.

СИНДРОМ МИКРОТИИ–АТРЕЗИИ (MICROTIA-ATRESIA SYNDROME)

МКБ-10: Q87.0; **ОМIM** 600674

Определение. Синдром микротии–атрезии — сочетание односторонней/двусторонней микротии или анотии с атрезией наружного слухового прохода и врожденной кондуктивной тугоухостью от умеренной до резко выраженной степени тяжести.

Синонимы: врожденная синдромальная микротия–атрезия, синдром Конигсмарка, синдром микротии–атрезии наружного слухового прохода и кондуктивной тугоухости.

Эпидемиология. Частота 1:6000 новорожденных.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. В основе болезни лежит нарушение эмбриогенеза в области I и II жаберных дуг.

Клинические проявления

Внешний вид: одностороннее или двустороннее отсутствие ушной раковины: на ее обычном месте может находиться слегка возвышающаяся масса мягких тканей или рудимент ушной раковины в виде вертикально расположенного кожно-хрящевого валика. При одностороннем поражении на стороне дефекта наружный слуховой проход отсутствует, на здоровой стороне ушная раковина не изменена или имеет незначительные нарушения рельефа, а слуховой проход изредка может быть несколько сужен.

Орган слуха: односторонняя или двусторонняя микротия или анотия с атрезией наружного слухового прохода и врожденное кондуктивное нарушение слуха тяжелой или легкой степени.

Лицо симметрично.

Другие органы и системы не страдают.

Диагностика

- Внешние аномалии выявляются при рождении.
- Степень нарушения слуха определяется в результате аудиологического обследования новорожденного (компьютерная аудиометрия).
- Степень задержки речевого развития.
- Компьютерная томография височных костей (проводится перед оперативным вмешательством).

Аудиологическое обследование выявляет на стороне поражения кондуктивную тугоухость III–IV степени; прогрессирования с возрастом не отмечается. Взаимосвязи между степенью тугоухости и тяжестью пороков наружного и среднего уха не прослеживается.

При рентгенологическом исследовании выявляется смешанный тип строения сосцевидного отростка, наружный слуховой проход отсутствует, барабанная полость уменьшена в размерах, определяются слуховые косточки с аномалиями строения различной степени выраженности, возможна дистопия канала лицевого нерва.

Дифференциальный диагноз:

- синдромальные формы аномалий развития ушной раковины и наружного слухового прохода.

Лечение хирургическое — постановка аппарата костной проводимости, пластика слухового прохода и ушной раковины, устранение эстетического дефекта ношением протеза. Проводится слухо-речевая реабилитация.

Прогноз. Угрозы жизни нет: нарушение слуха — единственный серьезный дефект на момент рождения. При тяжелом кондуктивном нарушении слуха, если не предпринимаются своевременные шаги по слухоречевой реабилитации, у ребенка страдает речевое развитие.

Список рекомендованной литературы

1. Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учебное пособие — Р.Л. Ньюссбаум, Р.Р. Мак-Иннес, Х.Ф. Виллард; пер. с англ. А.Ш. Латыпова / под ред. Н.П. Бочкова. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2010. 264 с.
2. К.Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. М., Практика, 2011. 1024 с.
3. Б.В. Конигсмарк, Р.Д. Горлин. Генетические и метаболические нарушения слуха; пер. с англ. М.Г. Блюминой. М., Медицина, 1980.

СИНДРОМ НЕТЕРТОНА (NETHERTON SYNDROME)

МКБ-10: L67.0, Q80.8; **OMIM** 256500

Определение. Синдром Нетертона — редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением кератинизации в сочетании с атопией, ихтиозиформными изменениями кожи и структурными аномалиями волос.

Впервые был описан Comel в 1949 г. под названием Ichthyosis Linearis Circumflexa. В 1958 г. Netherton описал больного с генерализованной эритематозной ихтиозиформной эритродермией, сочетающейся с бронхиальной астмой и патологией волос.

Синонимы: синдром Комеля–Нетертона

Эпидемиология. Частота встречаемости этого заболевания составляет 1:50 000–100 000 новорожденных. В литературе описано около 200 случаев.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Патология возникает в результате мутации в гене *SPINK5* (serine protease inhibitor Kazal-type 5) с локусом на хромосоме 5q32. Ген кодирует ЛЕКТИ (lymphoepithelial Kazal-type related inhibitor) — определенный тип ингибитора сериновых протеаз, последние участвуют в десквамации, регуляции барьерной и иммунной функции эпидермиса. Они экспрессируются в основном в эпителиальной ткани.

Клинические проявления

Характерно поражение кожи по типу небуллезной ихтиозиформной эритродермии, линейного огибающего ихтиоза или пластинчатого ихтиоза. Высыпания могут напоминать проявления псориаза, атопического дерматита. В раннем возрасте наблюдаются генерализованный эксфолиативный дерматит или атопическая экзема.

Патогномоничный признак — изменение волос по типу вколоченных (trichorrhexis invaginata). Также могут наблюдаться другие структурные аномалии волос: узловатый трихорексис, трихоптилоз, перекрученные обломанные короткие волосы. Возможно развитие тотальной или субтотальной алопеции.

У больных синдромом Нетертона часто встречаются проявления атопии, выражающиеся бронхиальной астмой, повышением уровня IgE; реже наблюдаются синдром мальабсорбции, аминоацидурия, физическое и умственное недоразвитие.

Нарушение барьерной и иммунной функции кожи приводит к образованию папилломатозных элементов, в частности в аногенитальной области. Часто диагностируют верруциформную эпидермодисплазию (Левандовского–Лютца), ассоциированную с ВПЧ разных типов, что может приводить к развитию рака кожи.

Диагностика

Основана на наличии характерных клинических симптомов, а также данных гистологического исследования, микроскопии волос.

При гистологическом исследовании выявляют гиперкератоз, паракератоз, акантоз, незначительный гранулез. Более информативной является биопсия волосистой части головы, в которой отмечается нарушение кератинизации как кожи, так и ее придатков.

В раннем детском периоде диагностика может быть затруднена в связи с отсутствием волос на голове, тем не менее, характерные изменения волосяного стержня отмечаются на ресницах.

Дифференциальный диагноз:

- все ихтиозиформные дерматозы;
- псориаз и псориазиформные заболевания;
- различные клиничко-морфологические формы атопического дерматита;
- изолированные аномалии развития волос, при которых не наблюдается такой комплексной патологии.

Лечение. *Наружная терапия.* Пациентам с данной патологией рекомендуется постоянное применение увлажняющих средств (эмолентов). При выраженных проявлениях кератинизации с осторожностью назначаются кератолитические средства. Имеются сведения об успешном наружном применении такролимуса и пимекролимуса.

Системная терапия. Низкие дозы ретиноидов в сочетании с фототерапией дают хороший клинический эффект.

Прогноз неблагоприятный. Клинические проявления на коже сохраняются на протяжении всей жизни. Патология волос с годами слегка ослабевает.

Клинический пример

Ребенок, возраст 5 лет.

В анамнезе: рецидивирующие отеки Квинке и крапивница.



Поражение кожи в возрасте 1 мес



Поражение кожи в возрасте 5 лет



А–В. Диффузная алопеция, структурные аномалии в виде классических перекрученных волос (*pili torti*)

В возрасте одного месяца поражения кожи напоминали небуллезную эктиозиформную эритродермию. В 5 лет высыпания соответствуют ихтиозиформному эритродермическому поражению. Отмечаются диффузная алопеция; сухость кожи, эктропион, хейлит; структурные аномалии волос в виде классических перекрученных (*pili torti*) и по типу вколоченных (*trichorrhexis invaginata*).



Структурная аномалия волос по типу вколоченных (*trichorrhexis invaginata*)

Ребенку установлен диагноз Синдром Нетертона, назначено необходимое лечение с положительным эффектом, учитывая прогноз, регулярно наблюдается в НЦЗД.

Список рекомендованной литературы

1. Netherton E.W. A unique case of trichorrhexis nodosa; bamboo hairs. *AMA Arch Derm.* 1958; 78 (4): 483–487.
2. Weber F.I., Fuchs P.G., Pfister H.J. et al. Human papillomavirus infection in Netherton's syndrome. *Br J Dermatol.* 2001; 144 (5): 1044–1049.
3. Saif G.B., Al-Khenaizan S. Netherton syndrome: successful use of topical tacrolimus and pimecrolimus in four siblings. *Int J Dermatol.* 2007; 46 (3): 290–294.

СИНДРОМ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИНОК– НАДКОЛЕННИКА (NAIL–PATELLA SYNDROME)

МКБ-10: Q87.2; OMIM 161200

Определение. Синдром ногтевых пластинок–надколенника — редкое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся сочетанием множественных аномалий скелета (преимущественно коленей, локтей, костей таза), поражением ногтей и прогрессирующей нефропатией.

Синонимы: наследственная остеоониходисплазия, синдром Nail–Patella, синдром поражения ногтей и надколенника.

Эпидемиология. Частота встречаемости составляет 1:50 000 живых новорожденных и не зависит от географической зоны.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено мутациями в гене *LMX1B*, расположенном на длинном плече хромосомы 9 и кодирующем фактор транскрипции, который играет ключевую роль в развитии конечностей и дифференциации базальной мембраны кожи и подоцитов. Несмотря на наличие изменений гломерулярной базальной мембраны, дефект не затрагивает ген, кодирующий ее компоненты.

Клинические проявления



Внешний вид больного с синдромом ногтевых пластинок–надколенника

Классическая клиническая картина синдрома включает поражение скелета, ногтей, а также почек у 30–40% пациентов.

Костная система: гипоплазия или отсутствие коленных чашечек, дисплазия локтевых и экзостозоподобные костные образования подвздошных костей.

Ногти: гипоплазия или дисплазия одной или нескольких симметричных ногтевых пластинок (чаще первого и указательного пальца).

Почки: постепенно нарастающая протеинурия, изолированная или ассоциированная с гематурией, с последующим развитием



Отсутствие надколенника у пациента с синдромом ногтевых пластинок–надколенника

нефротического синдрома и исходом в хроническую почечную недостаточность примерно в 30% случаев.

Помимо указанных классических симптомов, могут встречаться изменения со стороны других органов и систем.

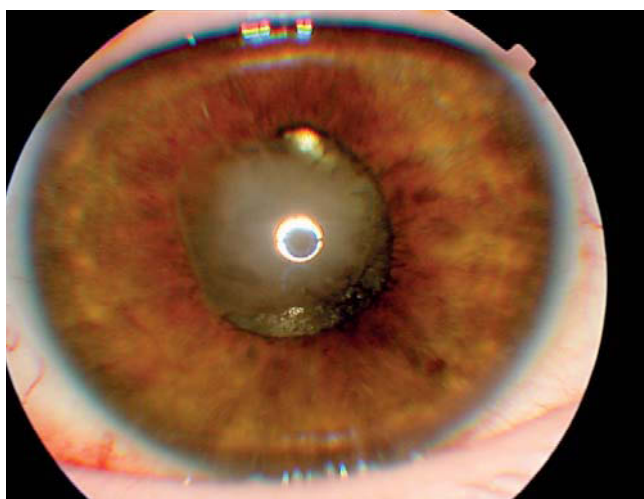
Кожа: отсутствие кожных складок в области дистальных фаланг пальцев рук.

Мышцы: мышечные дисплазии (деформация шеи по типу «лебединой»).

Орган зрения: катаракта, глаукома.

Орган слуха: субклинические нарушения слуха.

Нервная система: сенсорная дисфункция.



Врожденная катаракта

Диагностика

- *Характерная клиническая картина.*
- *Лабораторная диагностика:* протеинурия разной степени выраженности вплоть до нефротического уровня, гематурия (не у всех).
- *Морфологическая диагностика нефробиоптата:* при световой микроскопии — отсутствие специфических гломерулярных изменений; наиболее часто обнаруживают фокально-сегментарный гломерулосклероз и интерстициальный фиброз, иногда пролиферативный гломерулонефрит; при электронной микроскопии определяют специфические повреждения — наличие кластеров фибриллярного коллагена III типа внутри утолщенных участков гломерулярной базальной мембраны. Их распространенность значительно варьирует без какой-либо связи с возрастом пациента или наличием и тяжестью гломерулярных симптомов.

Дифференциальный диагноз:

- другие наследственные болезни гломерулярной базальной мембраны.

Лечение. Назначение ренопротективных препаратов (ингибиторы АПФ), посиндромная терапия хронической почечной недостаточности. Единственно эффективной является трансплантация почек. Специфического лечения синдрома не существует.

Прогноз зависит от наличия и выраженности поражения почек.

Клинический пример

В нефрологическое отделение НЦЗД поступил ребенок в возрасте 5 лет.

Из анамнеза: в возрасте 6 мес проведена хирургическая коррекция полидактилии.

С возраста 3 лет — протеинурия от 0,3 до 2 г/л без гипопроteinемии и гиперлипидемии, без отеков, гематурии, артериальной гипертензии. *По данным УЗИ почек* структурных изменений не определялось. С 4,5 лет проводилась ренопротективная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл в дозе 1,25–2,5 мг/сут).

При осмотре в отделении: задержка физического развития (масса тела 14,5 кг, рост 103 см).

Со стороны костной системы: двусторонний симметричный дефект теменных костей, воронкообразная деформация грудной клетки, деформация коленных суставов, отсутствие надколенников, дисплазия ногтевых пластинок пальцев стоп.

Со стороны внутренних органов: физикальные отклонения не отмечались.

По лабораторным данным: протеинурия 0,5–1,0 г/л; ортостатическая проба отрицательная (до нагрузки: протеинурия 0,5 г/л, после нагрузки протеинурии не выявлено). Функции почек по клубочковой фильтрации, осмотическому концентрированию сохранены (креатинин крови 41 мкмоль/л, СКФ 122 мл/мин, относительная плотность мочи 1004–1030).

УЗИ почек: размеры почек соответствуют возрастной норме, паренхима обеих почек нормальной толщины, дифференцировка слоев сохранена.

На рентгенограммах коленных суставов: истончение коркового слоя, увеличение зоны обызвествления, надколенники не визуализируются.

Диагноз. Сочетание нарастающей в динамике протеинурии с характерными скелетными аномалиями (отсутствие надколенников, деформация коленных суставов, дисплазия ногтевых пластин) позволило установить диагноз «Синдром Nail–Patella (синдром поражения ногтей и надколенника)».

Ребенку назначена нефропротективная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. На катамнез в НЦЗД не поступал.

Список рекомендованной литературы

1. Bongers E. M., Gubler M. C., Knoers N. V. Nail patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 703–712.

2. Детская нефрология: Практ. рук-во. Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литтерра. 2010. 400 с.
3. Bongers E.M., Huysmans F.T., Levtchenko E., deRooy J.W., Blickman J.G., Admiraal R.J., Huygen P.L., Cruysberg J.R., Toolens P.A., Prins J.B., Krabbe P.F., Borm G.F., Schoots J., van Bokhoven H., van Remortele A.M., Hoefsloot L.H., van Kampen A., Knoers N.V. Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur Hum Genet.* 2005; 13 (8): 935–946.
4. Sweeney E., Fryer A., Mountford R., Green A., McIntosh I. Nail patella syndrome: A review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet.* 2003; 40 (3): 153–162.
5. Granata A., Nori G., Ravazzolo R., Marini M., Castellino S., Sicurezza E., Fiore C.E., Mignani R. Nail-patella syndrome and renal involvement. Description of three cases and literature review. *Clin Nephrol.* 2008 May; 69 (5): 377–82.
6. Sweeney E., MB ChB, FRCP, DRCOG, MD, Hoover-Fong J.E., MD, PhD, McIntosh I., PhD. Nail-Patella Syndrome. *Gene Reviews.* 2003 May 31. Last Update: November 13, 2014.

СИНДРОМ ПИРСОНА (PIERSON SYNDROME)

МКБ-10: N04; OMIM 609049

Определение. Синдром Пирсона — редкое генетическое заболевание, которое характеризуется сочетанием пороков развития (в основном глаз и почек) в результате мутации гена, кодирующего β_2 -ламинин — структурный белок гломерулярной базальной мембраны и внутриглазных мышц.

Синонимы: синдром микрокории, врожденного нефроза.

Эпидемиология. Очень редкая болезнь, данных о частоте и распространенности нет. Согласно данным Rare Diseases Collection, к середине 2012 г. в мировой литературе было описано 22 случая данной патологии.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Болезнь обусловлена мутациями гена *LAMB2* (хромосома 3, локус 3p21), который кодирует белок β_2 -ламинин. β_2 -ламинин экспрессируется на миоцитах внутриглазных мышц (в т.ч. *m. dilatator pupillae*), а также на базальной мембране почечных клубочков, где его роль заключается в поддержании нормального строения цитоскелета подоцитов посредством интеграции неколлагеновых белков. Кроме того, β_2 -ламинин участвует в таких процессах, как клеточная пролиферация и дифференцировка. Степень повреждения органа зрения и почечной ткани и, соответственно, тяжесть течения болезни зависят от степени выраженности нарушения синтеза β_2 -ламинина (дефицит или полное отсутствие).

Клинические проявления

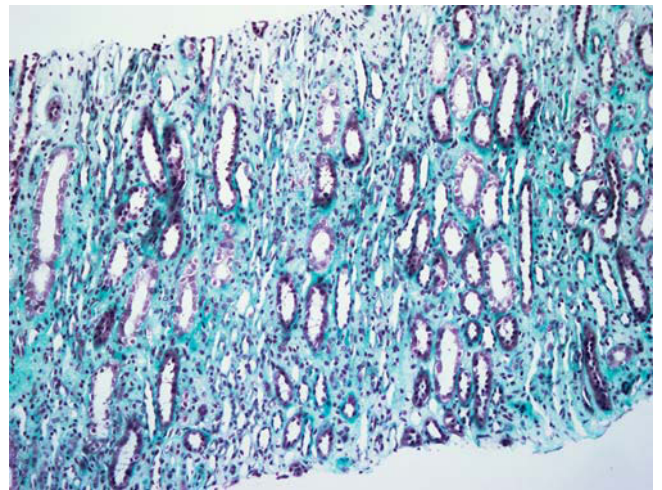
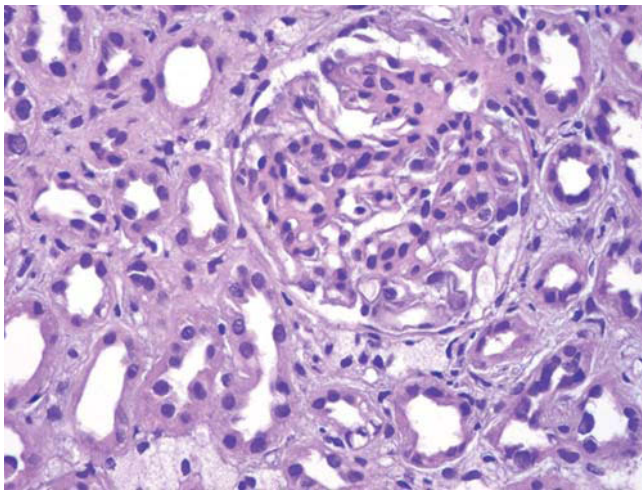
Почки: врожденный нефротический синдром, который включает в себя про-



Пациент М., 5 лет, с синдромом Пирсона.
Микрокория

теинурию, гипо-, дисальбуминемию, гиперлипидемию, отеки в сочетании с артериальной гипертензией; имеет склонность к быстрому прогрессированию до терминальной стадии почечной недостаточности (в некоторых случаях — уже к моменту рождения ребенка).

Глаза: микрокория (в результате аплазии или атрофии *m. dilatator pupillae* клинически определяются узкие, не реагирующие на свет и атропин зрачки), а также аномалии хрусталика, атрофия цилиарных мышц, изменения роговицы и сет-



Мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом

чатки; возможно развитие глаукомы, атрофии зрительного нерва, отслойки сетчатки.

Нервная система: задержка умственного и психомоторного развития.

Диагностика

Клинические проявления: сочетание врожденного/инфантильного нефротического синдрома с патологией глаз (в первую очередь с микрокорией) и задержкой психомоторного развития.

Морфологическая диагностика нефробиоптата: фокальный сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз, сопровождающийся в ряде случаев формированием полулуний.

Молекулярно-генетический анализ: определение мутации гена *LAMB2*.

Пренатальная диагностика: болезнь может быть заподозрена при обнаружении гиперэхогенных почек и маловодия при проведении ультразвукового исследования.

Дифференциальный диагноз:

- другие варианты врожденного нефротического синдрома;
- синдром Галловей–Мовата;
- врожденная микрокория (аутосомно-доминантный тип наследования без патологии почек).

Лечение. Проводится симптоматическая терапия — контроль электролитных нарушений, коагулопатии, артериальной гипертензии, гипотиреоза и других состояний, сопровождающих врожденный нефротический синдром. Показана диета с повышенным содержанием белка для обеспечения роста ребенка. При значительных ренальных потерях белка возможно выполнение нефрэктомии (одно- или двусторонней) с проведением диализа. Наиболее эффективным средством лечения в настоящее время является трансплантация почки (после или без проведения заместительной почечной терапии). Число пациентов с длительным катамнезом после трансплантации пока еще очень незначительно, однако, ни у кого из них не было выявлено возврата болезни в трансплантат.

Пациенты с доказанной патологией экспрессии β_2 -ламинина обязательно должны наблюдаться у офтальмолога, поскольку у них имеется высокий риск отслоения сетчатки даже при отсутствии видимых врожденных глазных аномалий, что требует срочной коррекции. Кроме того, раннее выявление глаукомы также позволяет провести эффективное лечение.

Прогноз. Часто развивается слепота. Прогноз для жизни неблагоприятный из-за низкой выживаемости почек: терминальная почечная недостаточность обычно развивается в первые 10 лет жизни.

Список рекомендованной литературы

1. Pierson M., Cordier J., Hervouet F., Rauber G. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney. *J Genet Hum.* 1963; 12: 184–213.
2. Zenker M., Tralau T., Lennert T. et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet.* 2004; 130A: 138–145.
3. Gigante M., Piemontese M., Gesualdo L., Iolascon A., Aucella F. Molecular and genetic basis of inherited nephrotic syndrome. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 792195. Epub 2011 Sep 6.
4. Каган М.Ю. Врожденная патология β_2 -ламинина (синдром Пирсона): клинические и генетические аспекты. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (3):114–117.

СИНДРОМ ПОЛАНДА (POLAND SYNDROME)

МКБ-10: Q79.8; OMIM 173800

Определение. Синдром Поланда — редкое наследственное заболевание, характеризующееся односторонней гипоплазией грудной клетки и аномалиями развития верхней конечности. Впервые синдром описан в 1841 году Альфредом Поландом.

Синонимы: синдром Поланда–Мебиуса (Poland–Moebius), односторонний синдром руки и грудной клетки, латеральная расщелина грудной клетки, последствия нарушения кровоснабжения подключичной артерией, дефект акропекторально-ренального поля, секвенция Поланда, секвенция прекращения кровоснабжения из подключичной артерии.

Эпидемиология. Частота синдрома Поланда варьирует от 1:7000 до 1:100000 живорожденных, составляя в среднем 1:32000.

Тип наследования: аутосомно-доминантный. Наиболее часто болезнь встречается у лиц мужского пола: 2:1–3:1. Правая сторона вовлекается в процесс у 60–75% пациентов. Семейная передача заболевания описана только в 20 случаях.

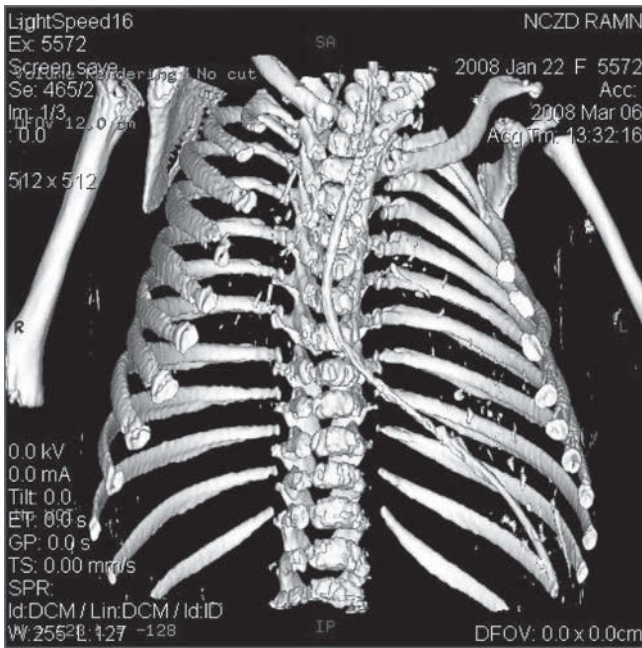
Этиология, патогенез. Большинство случаев заболевания являются спорадическими. Поражение возникает в конце 6-й недели эмбрионального развития и обусловлено нарушением кровотока в результате гипоплазии подключичной артерии или одной из ее ветвей, при этом локализация и степень нарушения кровотока определяют распространенность и тяжесть аномалии.

Клинические проявления

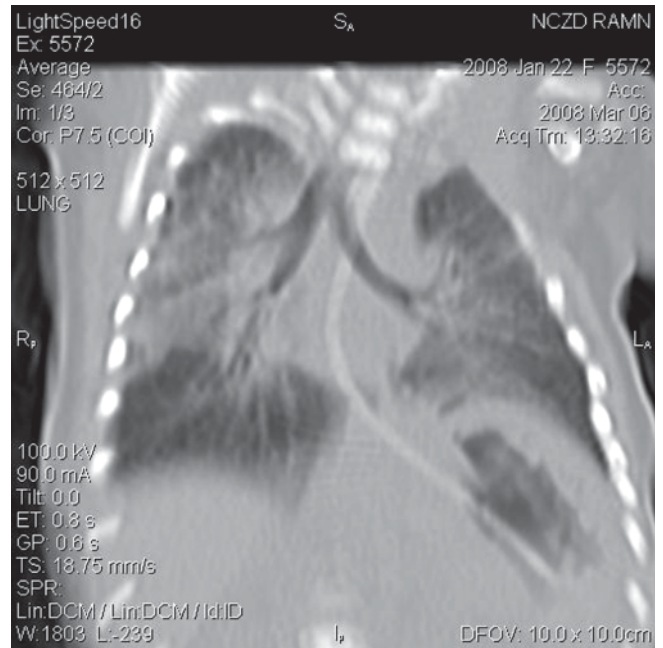
Внешний вид: при рождении у ребенка отмечается отсутствие малой грудной мышцы или части большой грудной мышцы, поражение верхней конечности, чаще справа. В дальнейшем гипоплазия ребер приводит к ротации грудины по направлению к пораженной стороне и формированию асимметричной кон-



Пациенты с синдромом Поланда в разные возрастные периоды



Гипоплазия ребер слева



Декстрокардия

тралатеральной килевидной деформации грудной клетки. Прогрессирование деформации происходит в периоды усиленного роста.

Мышечная система: аплазия костостернальной порции большой грудной мышцы, отсутствие малой грудной мышцы.

Костная система: аплазия или деформация реберных хрящей и II–IV или III–V ребер. Унилатеральная брахисиндактилия.

Поражение верхней конечности встречается в 13,5–56% случаев и варьирует от укорочения средних фаланг с кожными синдактилиями до эктродактилии и полного отсутствия кисти.

Вовлечение контралатеральной верхней конечности или поражение нижней отмечается редко.

Кожа и подкожно-жировая клетчатка: гипоплазия молочной железы и соска, недостаток подкожных тканей. Алопеция в подмышечных впадинах и области молочной железы. Гипоплазия ногтей.

Поражение почек: варьирует от удвоения мочевыводящих путей до односторонней агенезии.

Сердечно-сосудистая система: возможно сочетание с декстракардией.

У одного пациента описано сочетание синдрома Поланда с другими синдромами: синдромом Мебиуса, синдромом Клиппель–Фейля, деформацией Шпренгеля. Встречаются случаи синдрома Поланда ассоциированные с лейкемией, карциномой гипоплазированной молочной железы, лейкосаркомами, раком легких и другими онкологическими заболеваниями.

Диагностика

Характерный вид пациента:

- деформации грудной мышцы: отсутствие малой грудной мышцы или части большой грудной мышцы;

- недоразвитие или отсутствие молочной железы или соска на стороне патологии;
- очаговое отсутствие волос в подмышечной впадине на стороне поражения.

Дифференциальный диагноз:

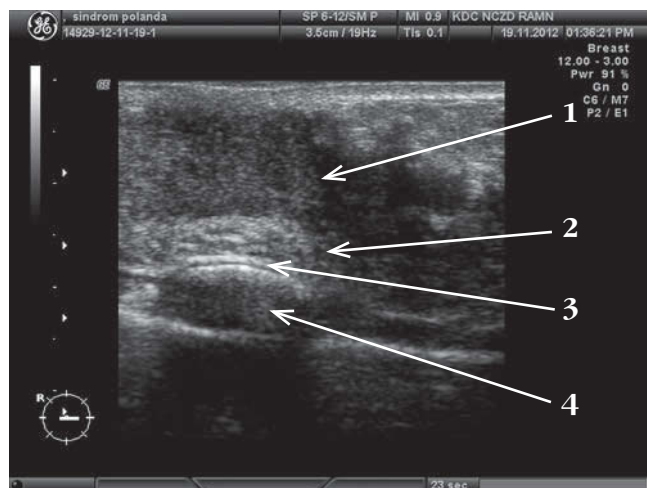
- синдактилия;
- симбрахидактилия без дефектов мышц;
- акроцефалосиндактилия.

Лечение. Хирургическое, преследует три цели: устранить дефект ребер и восстановить костный каркас, ликвидировать западение гемиторакса, создать правильные анатомические взаимоотношения мягких тканей с моделированием соска и молочной железы.

Показанием к операции является выраженный контурный дефект молочной железы, оказывающий отрицательное психологическое воздействие. Выполняют контурную пластику большой грудной мышцы, имплантацию реберных эндопротезов, различные варианты маммопластики, вмешательства на контралатеральной молочной железе, т.е. реконструктивные, стабилизирующие, пластические или косметические операции деформаций грудной клетки, дефектов мышц и других аномалий.

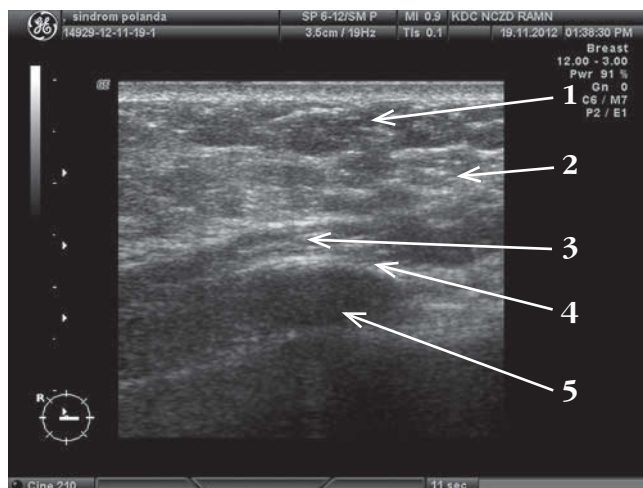


С правой стороны частично отсутствуют большая и малая грудные мышцы. Ткань молочной железы справа присутствует, но отстает в развитии



УЗИ правой молочной железы. Отсутствует грудная мышца. Железистая ткань лежит непосредственно на грудной фасции, на ребрах

- 1 — Зачаток стромы (плотной железированной ткани) под соском.
- 2 — Железистая ткань.
- 3 — Грудная фасция.
- 4 — Ребро



УЗИ левой молочной железы

- 1 — Жировая ткань.
- 2 — Железистая ткань.
- 3 — Большая грудная мышца.
- 4 — Грудная фасция.
- 5 — Ребро

Прогноз. Благоприятный, поскольку большинство случаев синдрома Поланда являются спорадическими, то в дальнейшем повторный риск рождения больного ребенка остается низким (менее 1%).

Клинический пример

Девочка родилась от 2-й беременности у женщины 23 лет, страдающей поликистозом яичников, вторичным бесплодием.

Течение беременности: 1-й триместр протекал с токсикозом, ОРВИ в 12 нед, угрозой выкидыша; во 2-м триместре УЗИ, проведенное в 27 нед, выявило у плода гастрошизис; в 3-м триместре с 32-й нед гестации результатами УЗИ подтверждены внутриутробная гипотрофия плода, плацентит. В 35 нед — экстренное кесарево сечение. Масса при рождении 1964 г, длина тела 43 см.

Состояние после рождения крайне тяжелое за счет дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

При осмотре: у ребенка имеется дефект переднебоковой стенки грудной клетки слева, через который пролабируют петли тонкого и толстого кишечника, участок легочной ткани, желудок. Эвентрированные органы не имеют оболочек, покрыты фиброзным налетом. Также определяется гипоплазия левой половины туловища, порок развития левой верхней конечности.

Операция 1: формирование временной брюшной полости.

Операция 2: пластика передней грудной стенки слева.

В послеоперационный период: состояние тяжелое за счет сердечной и дыхательной недостаточности, в дальнейшем — с положительной динамикой. В возрасте 1,5 мес переведена в отделение для недоношенных детей.

Отмечались *особенности телосложения:* врожденное недоразвитие ребер слева, левая рука укорочена и деформирована, движения в руке отсутствуют. Разведение в тазобедренных суставах затруднено. Грудная клетка колоколообразной формы, уплощена и деформирована слева, по левой половине спереди определяется послеоперационный рубец длиной 4 мм. Дыхательная недостаточность I степени.

Результаты обследования

ЭКГ: перегрузка миокарда правых отделов сердца и, возможно, левых.

Рентгенография грудной клетки: грудная клетка деформирована, объем левого легкого уменьшен за счет высокого стояния левого купола диафрагмы. Межреберные промежутки слева сужены. Неравномерное уплотнение легочной ткани в верхних зонах обоих легких средней интенсивности. Легочный рисунок деформирован, сгущен слева. Корни легких прикрыты тенью сердца. Праворасположенное сердце, широко прилежит к диафрагме, контур сердечной тени слева нечеткий. Синусы дифференцируются. *Заключение.* Состояние после операции (пластика передней грудной стенки слева.). Двухсторонняя верхнедолевая пневмония. Праворасположенное сердце.

Рентгенография левой плечевой кости. Левая кисть имеет рудиментарный вид. Плечевая кость не изменена. Рентгеновские признаки дистальной фокимелии.

Рентгенография тазобедренных суставов. Ядра окостенения головок бедренных костей не визуализируются. Ацетабулярный индекс* справа 25°, слева — 30°, h — 11 мм, d — 14 мм. Рентгенографические признаки дисплазии тазобедренных суставов слева (предвывих).

ЭхоКГ. Сердце расположено справа. Небольшое расширение левого предсердия, остальные полости не расширены, стенки не утолщены. Крупные сосуды, клапаны не изменены. Сепарация листков перикарда до 3 мм.

КТ грудной полости. Состояние после оперативного вмешательства (пластика передней грудной стенки слева). Гипоплазия ребер слева. Инфильтративные изменения С3 правого легкого. Сегментарный ателектаз С2 левого легкого. Праворасположенное сердце. Высокое стояние купола диафрагмы слева.

Консультация пульмонолога. Двухсторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность I.

Консультация кардиолога. Декстрокардия (праворасположенное левосформированное сердце).

Консультация генетика. Синдром Поланда. Множественные врожденные пороки развития: дефект левой половины грудной клетки, декстракардия, экватория органов брюшной полости, отсутствие левых большой и малой грудной мышцы, порок развития левой верхней конечности — аплазия предплечья и кисти, гипоплазия левой половины туловища. Состояние после оперативной коррекции.

Таким образом, девочке установлен диагноз **синдром Поланда**, проведен курс антибактериальной, иммунозаместительной, симптоматической терапии; выписана домой в возрасте 3 мес под наблюдение специалистов районной детской поликлиники. На катанез в НЦЗД не поступал

Список рекомендованной литературы

1. Адамян А.А. Синдром Поланда: Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2004. 168 с.
2. Виноградов А.В. Врожденные дефекты грудины и ребер у детей и подростков. *Российский медицинский журнал*. 2004; 1: 46–48.
3. Зураев Г.Ц. Клиника и хирургическое лечение синдрома Поланда. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1997.
4. Разумовский А.Ю., Степанов Э.А. Пороки развития грудной клетки. Детская хирургия. Национальное руководство под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. Москва. 2009.

* Существует много схем для определения по рентгенограммам правильного расположения костей, образующих тазобедренный сустав. Схема Хильгенрайнера–Эрлахера состоит в том, что проводят горизонтальную линию через оба У-образных хряща, затем от наиболее высоко расположенной точки диафиза бедра линию перпендикулярно до пересечения с горизонтальной линией. В норме длина этого перпендикуляра (h) 1–1,5 см.

Расстояние от дна вертлужной впадины до перпендикуляра (d) в норме также равно 1–1,5 см. При вывихе расстояние (h) уменьшается, а (d) увеличивается. От дна вертлужной впадины проводится касательная линия к наиболее периферическому отделу крыши вертлужной впадины — образуется ацетабулярный индекс.

5. Al-Quattan M. M. Classification of hand anomalies in Poland's syndrome. *J Plast Surg.* 2001; 54: 132–136.
6. Azner J. M. P., Urbano J., Laborda E. G., Moreno P. Q., Vergara L. F. Breast and pectoralis muscle hypoplasia. A mild degree of Poland's syndrome. *Acta Radiologica.* 1996; 37: 759–762.
7. Fraser F. C., Teebi A. S., Walsh S., Pinsky L. Poland sequence with dextrocardia: which comes first? *Am J Med Genet.* 1997; 73: 194–196.
8. Fokin A. A., Robicsek F. Polands syndrome revisited. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 2218–2225.
9. Karnak I., Tanyel F. C., Tuncbilek E., Unsal M., Buyukpamukcu N. Brief clinical report. Bilateral Poland anomaly. *Am J Med Genet.* 1998; 75: 505–507.
10. Pranava V. M., Rao P. S., Neelachalam A., Sailendra V. H. Poland's syndrome with renal hypertension. *JAPI.* 2000; 48: 452–453.
11. Silengo M., Lerone M., Seri M., Boffi P. Lower extremity counterpart of the Poland syndrome. *Clin Genet.* 1999; 55: 41–43.
12. Kuklik M. Poland–Mobius syndrome and disruption spectrum affecting the face and extremities: a review paper and presentation of five cases. *Acta Chir Plast.* 2000; 42: 95–103.

СИНДРОМ ПРАДЕРА–ВИЛЛИ (PRADER–WILLI SYNDROME)

МКБ-10: Q 87.1; OMIM 176270

Определение. Синдром Прадера–Вилли — врожденное генетическое заболевание, проявляющееся в первые годы жизни выраженной мышечной гипотонией, отставанием в росте и умственном развитии, недоразвитием половых желез, ожирением.

Синонимы: НННО-синдром (*hypotonia, hypomentia, hypogonadismus, obesity*).
Описан швейцарскими педиатрами А. Prader и Н. Willi в 1959 г.

Эпидемиология. Частота патологии составляет 1:10 000–1:20 000 живорожденных младенцев.

Тип наследования: большинство случаев — спорадические.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено отсутствием сегмента 15q11-q12 в результате микроделеции 15 хромосомы отцовского происхождения (60–70% случаев), либо материнской однородительской дисомии. Кариотип 46 XX или XY, 15q-11-13. При этом обращает на себя внимание отсутствие клинических различий между больными с микроделецией и изодисомией. Цитогенетический анализ показал, что хромосомные аномалии у больных были представлены либо транслокациями (t 15/15), либо мозаицизмом.

Клинические проявления

До рождения:

- низкая подвижность плода;
- часто неправильное положение плода.

После рождения:

- дисплазия тазобедренных суставов;
- ожирение; склонность к перееданию (чаще проявляется к 2 годам);
- пониженный мышечный тонус (гипотонус); пониженная координация движений;
- маленькие кисти и стопы, низкий рост;
- повышенная сонливость;
- страбизм (косоглазие);
- сколиоз (искривление позвоночника);
- пониженная плотность костей;



Синдром Прадера–Вилли у девочки 7 месяцев



Рентгенологическая картина. Отсутствие ядер окостенения у ребенка 7 месяцев с синдромом Прадера–Вилли

- густая слюна; плохие зубы;
- сниженная функция половых желез (гипогонадизм); в результате, как правило, бесплодие;
- речевая задержка, задержка психического развития; отставание в освоении навыков общей и мелкой моторики;
- более позднее половое созревание.

Внешние признаки: у взрослых выражена переносица; лоб высокий и узкий; глаза, как правило, миндалевидные; губы узкие.

Лечение. Терапия синдрома Прадера–Вилли окончательно не разработана. Согласно данным литературы, комплекс лечебных мероприятий включает лишь диету с ограничением жиров и углеводов и препараты, способствующие формированию вторичных половых признаков (гонадотропины).

Прогноз. Если избежать неконтролируемого ожирения и осложнений, ожидаемая продолжительность жизни для людей с синдромом Прадера–Вилли будет нормальной или почти нормальной. Большинство людей с этим синдромом могут вести здоровый образ жизни. Продолжительность жизни больных может достигать 60 лет и более. У некоторых больных развивается сахарный диабет без тенденции к прогрессированию.

Риски. Риск, что следующий ребенок у тех же родителей также будет иметь синдром Прадера–Вилли, зависит от механизма, вызвавшего генетический сбой. Этот риск меньше 1% в случае, если у первого ребенка делеция гена или партеногенетическая (однородительская) дисомия; до 50% — если сбой вызван мутацией; до 25% — в случае транслокации родительских хромосом. Родителям рекомендуется пройти генетическое обследование.

Список рекомендованной литературы

1. Батлер М.Г. Управление ожирения при синдроме Прадера–Вилли. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М.: *Медпрактика.* 2006.
3. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. In: Jeon K.W. ed. *International Review of Cytology. A Survey of Cell Biology. Berlin, Heidelberg, London, New York, Paris, Singapore, Sydney, Tokyo: Academic Press.* 2006; 249: 143–191.
4. Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990; 35 (3): 319–32.

СИНДРОМ ПРОТЕЯ (PROTEUS SYNDROME)

МКБ-10: Q87.2; OMIM 176920

Определение. Синдром Протея — редкое наследственное заболевание, характеризующееся чрезмерно быстрым и атипичным ростом костной ткани и кожных покровов, часто сопровождается развитием опухолей отдельных частей тела. Впервые заболевание описали Майкл Коэн и Патриция Хайден в 1979 г.

Синонимы: частичный гигантизм кистей и стоп.

Эпидемиология. В мире описано около 500 человек, страдающих синдромом Протея.

Тип наследования: все описанные случаи возникали спорадически.

Этиология, патогенез. Этиология до конца не известна. Предположительно, причиной возникновения синдрома является пока не изученная соматическая мутация. Причем если такая мутация поражает гаметы, то, скорее всего, она не совместима с жизнью. Возможно, у части пациентов заболевание связано с мутацией *E17K* гена *AKT1*, модифицирующего активность клеточного белка АКТ. У некоторых больных с синдромом Протея была обнаружена повышенная активность белка АКТ, что не характерно для здоровых людей. Ген *AKT1* локализован на хромосоме 14q32.3.

Клинические проявления

Классическая картина синдрома включает частичный гигантизм кистей и стоп, асимметрию конечностей, макроцефалию, образование опухолей кожи и мягких тканей.

Кожа и ее придатки: разрастание кожи подошвы стоп, макродактилия, эпидермальные невусы, липомы.

Сосуды: гемангиомы, лимфангиомы, гамартомы, капиллярно-венозные и капиллярно-венозно-лимфатические мальформации.

Нервная система: умственная отсталость, судорожный синдром.

Зрение: экзофтальм, микрофтальм, катаракта, миопия.

Более редкие проявления: липоматоз брюшной полости и малого таза, гиперостоз наружного слухового прохода, герминогенные опухоли яичников.



Проявления болезни: гигантизм, асимметрия конечностей; опухоли кожи и мягких тканей

Диагностика

- Характерная клиническая картина.
- УЗИ внутренних органов.
- МРТ головного мозга.
- МРТ брюшной полости и грудной клетки с целью выявления внутренних повреждений: легочные кисты, липомы.
- Допплерография сосудов нижних конечностей.
- Рентгенологическое обследование позвоночника, конечностей.
- Консультации специалистов (генетика, онколога, педиатра, невролога, ортопеда, хирурга, стоматолога, ортодонта, ангиохирурга, дерматолога, окулиста).

Дифференциальный диагноз:

- синдром Клиппеля–Треноне–Вебера;
- синдром Банаяна–Зонана;
- нейрофиброматоз тип 1.

Лечение симптоматическое, по показаниям — хирургическое.

Прогноз. Средняя продолжительность жизни больных — 30–40 лет. Основная причина гибели пациентов — кисты и абсцессы ЦНС, тромбоэмболия легочной артерии, мальформации крупных сосудов.

Список рекомендованной литературы

1. Cohen M.M., Hayden P.W. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979; 15 (5B): 291–296.
2. Biesecker L.G., Happle R., Mulliken J.B., Weksberg R., Graham J.M. Jr., Viljoen D.L., Cohen M.M. Jr. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet.* 1999; 84 (5): 389–395.
3. Jamis-Dow C., Turner J., Biesecker L., Choyke P. Radiologic manifestations of Proteus syndrome. *Radiographics.* 2004; 24 (4): 1051–1068.
4. Wiedemann H.R., Burgio G.R., Aldenhoff P., Kunze J., Kaufmann H.J., Schirg E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr.* 1983; 140 (1): 5–12.
5. Turner J.T., Cohen M.M. Jr., Biesecker L.G. Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet A.* 2004; 130 A (2): 111–122.
6. Kruger G., Pelz L., Wiedemann H.-R. Transmission of Proteus syndrome from mother to son? (Letter). *Am J Med Genet.* 1993; 45: 117–118.
7. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воинова В.Ю., Курбатов М.Б., Синельщикова Т.А., Кузьмина Н.С., Засухина Г.Д. Синдром Протея у детей: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2007; 1: 45–49.
8. Солониченко В.Г., Шафранов В.В., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В. Синдром Протея у новорожденных. *Детская хирургия.* 2007; 5: 48–50.

СИНДРОМ РАССЕЛА–СИЛЬВЕРА (RUSSELL–SILVER SYNDROME)

МКБ-10: Q87.1; OMIM 180860

Определение. Синдром Рассела–Сильвера — заболевание со сложным типом наследования, характеризующееся задержкой физического развития, особенностями строения лица, асимметрией скелета, нарушением полового развития.

Описан педиатрами Н. Silver в 1953 г. и А. Russell в 1954 г.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. От 1:3000 до 1:100 000 новорожденных.

Этиология, патогенез. Синдром Рассела–Сильвера чаще возникает спорадически. В ряде случаев регистрируют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный типы наследования. Выявлена эпигенетическая мутация региона импринтинга хромосом 11 p15.5 в 35% случаев. Описано определение кольцевой хромосомы 15 с делецией района 15q26.3, в котором картирован ген *IGFIR*. Изолированные делеции данного гена сопровождаются значительным отставанием в росте, формированием треугольного лица, клинодактилии, микрогнатии, микроцефалии и когнитивного дефицита. Существуют две основные причины синдрома Рассела–Сильвера:

- материнская однородительская дисомия 7-й хромосомы (7p11.2) — 5–15% случаев;
- гипометилирование импринтированного гена *H19* в районе хромосомы 11 p15.5—20—65% случаев.

Клинические проявления

Во время беременности в ряде случаев диагностируют внутриутробную задержку развития плода. На момент рождения характерны низкие показатели физического развития (масса и длина), но это отставание может быть выявлено и в процессе дальнейшего развития ребенка.

Типичны внешние признаки: псевдогидроцефалия (визуальное преобладание мозговой части черепа над лицевой), треугольное лицо, высокий лоб, маленький рот, узкие губы, опущенные углы рта, маленький подбородок. Реже отмечаются голубые склеры и птоз.

Кожа: округлые пятна «кофе с молоком».

Сердечно-сосудистая система: врожденные пороки сердца.

Пищеварительная система: рефлюкс-эзофагит на фоне гастроэзофагеального рефлюкса.

Мочеполовая система: крипторхизм, гипоспадия, задние клапаны мочеиспускательного канала.



А, Б. Внешний вид пациентки с синдромом Рассела–Сильвера. Асимметрия конечностей. Особенности фенотипа: треугольное лицо, псевдогидроцефальная форма черепа, мелкие черты лица, клинодактилия

Эндокринная система: повышение уровня гонадотропинов в крови и моче вне зависимости от пола в препубертатном периоде. Дефицит гормона роста обнаруживается не во всех случаях и не является основной причиной задержки роста. Половое развитие ускорено. Склонность к гипогликемическим состояниям.

Опорно-двигательная система: низкий рост, асимметрия скелета; асимметрия конечностей и позвоночника, приводящая к нарушению походки; гемигипертрофия конечностей, камптодактилия, синдактилия II и III пальцев, дистальный артрогриппоз.

Нервная система: отмечается задержка психомоторного развития (позже начинают держать голову, сидеть, ползать, ходить) по сравнению со сверстниками. В половине случаев — нарушение интеллектуального развития.

У пациентов с синдромом Рассела–Сильвера возможно развитие злокачественных опухолей — гепатоцеллюлярной карциномы, семиномы, краниофарингеомы, опухоли Вильмса.

Диагностика

Клиническая симптоматика. Особенности фенотипа, низкий рост, асимметрия скелета.

Молекулярно-генетическая диагностика. Обнаружение сегментарных материнских однородительских дисомий по хромосоме 7 в 10% случаев и гипометилирование импринтированного гена *H19* в 50% случаев. Причиной остальных 40% может быть другой, еще не установленный молекулярный дефект.

Дифференциальный диагноз:

- гемигипертрофия;
- нейрофиброматоз;
- фиброзная дисплазия полиостотическая;
- Рассел–Сильвер-подобный фенотип.

Лечение. Проводится симптоматическая терапия. Показано лечение гормоном роста при снижении уровня соматотропина. При выраженной разнице длины конечностей (4 см и более) показана хирургическая компенсация для устранения выраженной асимметрии.

Прогноз. Достаточно благоприятный при коррекции соматических нарушений. Социальный прогноз зависит от степени когнитивного дефицита и уровня социального окружения.

Список рекомендованной литературы

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия. 2007. 227 с., ил.
2. Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. С. 166–168.
3. Silver N.K., Kiyasu W., George J., Dremer W.C. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotrophins. *Pediatrics*. 1993; 12: 368–375.

СИНДРОМ РОБИНОВА (ROBINOW SYNDROME)

МКБ: Q 87.1; OMIM 180700

Определение. Синдром Робинова — наследственное заболевание с многочисленными врожденными пороками костно-мышечной системы, сердца, мочеполовой системы.

Синонимы: «лицо плода», мезомелическая карликовость.

Впервые синдром был описан в 1969 г. в американском журнале детских болезней (*American Journal of Diseases of Children, Chicago*) педиатром и генетиком Мейнхардом Робиновым вместе с коллегами Фредериком Сильверманом и Хьюго Смитом.

Эпидемиология. Популяционная частота неизвестна.

Тип наследования: аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Болезнь представляет собой моногенную форму онкогенетического синдрома, обусловлена мутациями гена *ROR2*, который картирован на 9q22.

Клинические проявления

Характерна основная триада: низкорослость, лицевые дисморфии, гипоплазия половых органов.

Внешний вид: увеличенная в размерах голова, выпуклый лоб, низкий рост (за счет укорочения трубчатых костей), полнота, брахидактилия, искривление пальцев рук и ног, неразвитость внешних половых органов и др.

Лицевой дисморфизм: орбитальный гипертелоризм, экзофтальм; маленький вздернутый нос, нижняя микрогнатия, гипертрофия десен, скученность зубов (треугольный рот).



Внешний вид пациентки с синдромом Робинова (возраст 4 месяца)



Гипертрофия альвеолярных отростков у пациентки с синдромом Робинова



Измененная дерматоглифика на ладонях пациентки с синдромом Робинова (наличие двух поперечных полос)

Костная система: макроцефалия, укорочение предплечий, кистей, брахидактилия, иногда искривление V пальца, дисплазия ногтей, вывих бедра, гиперподвижность межфаланговых суставов, аномалии позвонков (полупозвонки, клиновидные грудные позвонки), аномалии ребер (сращение или отсутствие), сколиоз; аномалии челюсти и полости рта (являются причиной дыхательных расстройств и нарушений глотания).

Сердечно-сосудистая система: у 15% детей диагностируют врожденные пороки сердца (чаще дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок,

открытый артериальный проток, коарктация аорты, тетрада Фалло). Описано несколько случаев синдрома Робинова с врожденными дефектами сердца в виде стеноза легочной артерии, атрезии легочного клапана и дефекта межжелудочковой перегородки.

Центральная нервная система: задержка темпов психомоторного развития, мышечная гипотония, эпилепсия, умственная отсталость, гидроцефальный синдром.

Органы дыхания: частые простудные заболевания, отиты.

Мочевыделительная система: гидронефроз.

Наружные половые органы: гипогонадизм — гипоплазия клитора, больших половых губ, микропенис, крипторхизм.

Диагностика

Характерная симптоматика — внешний вид больного и изменения органов и систем.

Лабораторная диагностика: повышение уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови.

Лучевая диагностика (рентгенография): кифосколиоз, деформации грудины, укорочение трубчатых костей и другие изменения со стороны костной системы.

Молекулярно-генетический анализ.

Пренатальная диагностика — УЗИ после 19-й недели гестации выявляет характерные изменения костной системы.

Дифференциальный диагноз:

- другие виды хондродисплазий;
- синдром Аарского.

Лечение — симптоматическое.

Прогноз зависит от типа наследования. При аутосомно-доминантном типе описанные клинические признаки выражены слабо, а некоторые из них отсутствуют вовсе: такая форма является наиболее распространенной. При рецессивном типе признаки синдрома наиболее выраженные, вплоть до тяжелых костных деформаций и поражений скелета. Около 10% детей погибает в грудном возрасте.

Клинический пример

Ребенок Г., 22.02.12 года рождения.

Из анамнеза. Мать, 34 года: миопия средней степени тяжести, нарушение цикла в связи с гиперпролактинемией; отец, 35 лет: здоров.

Проводилась медикаментозная подготовка к данной беременности в связи с гиперпролактинемией (бромокриптин, Достинекс, Утрожестан). Беременность наступила на фоне приема Достинекса.

Ребенок от 3-й беременности (1-я — роды в срок, девочка, 10 лет, миопия; 2-я — в 2009 г., неразвивающаяся на сроке 8 нед, выполнен медаборт).

Течение беременности.

1-й триместр: токсикоз; получала Утрожестан, внутривенно глюкозу, а также препарат магния и витамины.

2-й триместр: угроза прерывания беременности; принимала Утрожестан, препарат магния и витамины. УЗИ и скрининг в норме.

3-й триместр: в 24 нед на УЗИ появились изменения в плаценте; повышение Д-димера; получала Клексан, Фраксипарин. В 28 нед при УЗИ обнаружено отставание размеров внутриутробного ребенка по трубчатым костям на 3 нед; острая респираторная инфекция (ОРИ) с явлениями ринита без температуры.

Роды на 40-й нед. Положение плода головное. Вес при рождении 3850 г, рост 48 см, оценка по шкале APGAR 8/9. Ранний неонатальный период осложнился гипертермией до 38 °С, по поводу чего получала антибактериальную терапию. Выписана на 8-е сут жизни.

В 1 мес находилась на стационарном лечении с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром мышечной дистонии, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Хондродисплазия. Субклиническая форма гипотиреоза». После консультации эндокринолога в связи с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) получала L-тироксин в дозе 12,5 мкг в сут.

В 1,5 мес проконсультирована генетиком, выставлен диагноз: «Синдром Робинова».

В 3 мес девочка поступила НЦЗД.

При осмотре и обследовании. Характерный фенотип: укорочение конечностей, преобладание мозгового черепа над лицевым, гипоплазия нижней половины лица, широкая переносица, низкорасположенные ушные раковины, гипертрофия альвеолярных отростков, экзофтальм, на обеих ладонях по 2 поперечные полосы, брахидактилия, вальгусная деформация 2-х пальцев кисти, варусная деформация 5-х пальцев кисти, воронкообразная грудная клетка. Кроме того, имеются врожденные пороки внутренних органов — врожденный порок сердца (открытый артериальный проток), подковообразная почка. Подтвержден диагноз «Синдром Робинова». В дальнейшем ребенок на катамнестическое наблюдение не поступал.

Список рекомендованной литературы

1. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. *Москва: Триада-Х.* 2004.
2. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. *Москва: Практика.* 2011.
3. Robinow M., Silverman F.N., Smith H.D. A newly recognized dwarfing syndrome. *American Journal of Diseases of Children (Chicago).* 1969; 117: 645–651.

СИНДРОМ СМИТ–МАГЕНИС (SMITH–MAGENIS SYNDROME)

МКБ-10: Q93.5; OMIM 182290

Определение. Синдром Смит–Магенис — синдром генных последовательностей (contiguous gene syndromes, «смежных генов»), характеризующийся умственной отсталостью, гиперактивностью поведения, резко повышенной сонливостью, черепно-лицевыми аномалиями (брахицефалия и др.), наличием широких коротких рук.

Был описан в 1986 г. американскими учеными-генетиками Энн Смит (Национальные институты здоровья, США) и Эллен Магенис (Орегонский университет медицинских наук, США).

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. Частота встречаемости — 1 случай на 25 000 новорожденных; встречается повсеместно, во всех этнических группах.

Этиология, патогенез. Болезнь обусловлена интерстициальной делецией хромосомного сегмента 17p11.2. Большинство случаев — спорадические, тем не менее описано наследование от матери, имевшей мозаицизм по этой делеции. В свя-

зи с этим медико-генетическое консультирование всегда должно включать молекулярно-генетическое обследование родителей.

Клинические проявления

Характерна медленная прибавка в весе на первом году жизни, сочетающаяся с задержкой роста и задержкой психоречевого развития. Отмечается саморазрушительное поведение: ребенок кусает руки, бьется головой, выгрызает или выдергивает ногти, засовывает инородные тела в естественные отверстия.

Для детей с синдромом Смит–Магенис характерен своеобразный фенотип: широкое плоское лицо, гипоплазия средней части лица, широкая переносица, выпуклый лоб, сросшиеся брови, монголоидный разрез глаз, глубоко посаженные глаза, приоткрытый рот, нижняя микрогнатия, брахицефалия, брахидактилия, сниженный мышечный тонус.



Внешний вид больной с синдромом Смит–Магенис



Короткие широкие кисти рук у пациентки с синдромом Смит–Магенис



Широкие стопы, брахидактилия

Сердечно-сосудистая система: врожденные пороки сердца.

Почки: пороки развития.

Опорно-двигательный аппарат: низкий рост, тугоподвижность локтевых суставов, маленькие кисти и стопы, короткие пальцы рук и ног, сколиоз, плоско-стопие, необычная походка (с широко расставленными ногами).

Нервная система: аномалии развития головного мозга, ослабленные рефлексы, признаки периферической нейропатии, снижение болевой чувствительности; задержка психического развития; умственная отсталость (легкая или средней тяжести); задержка речевого развития, проблемы с артикуляцией; дефицит внимания, часто в сочетании с гиперактивностью.

Орган зрения: аномалии глаз, часто косоглазие, близорукость, микрокорнеа и дисплазия радужки.

Орган слуха: смешанная тугоухость.

Отмечаются проблемы вскармливания: выраженная орально-моторная дисфункция с нарушениями сосания и глотания, слабостью мышц языка, вытеканием слюны изо рта; отказ от пищи определенной консистенции, желудочно-пищеводный рефлюкс.

У больных с синдромом Смит–Магенис отмечается врожденный дефект обмена холестерина, вплоть до раннего церебрального атеросклероза, что в совокупности с частыми дефектами развития сердечно-сосудистой системы значительно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Эпилептические приступы наблюдаются у 1/3 пациентов.

Диагностика

Клиническая симптоматика

- Специфический симптомокомплекс (скелетные аномалии, соматические и неврологические нарушения).

Инструментальная диагностика

- Электроэнцефалография.
- Нейровизуализация (билатеральная атрофия лентиккулярных ядер и инсулярной области).

Молекулярно-генетический анализ

- Генетическая верификация (делеция локуса 17p11.2).

Дифференциальный диагноз:

- с синдромами:
 - Прадера–Вилли;
 - Ангельмана;
 - Вильямса;
 - хрупкой X-хромосомы;
 - Сотоса;
 - Фелана–МакДермида;
 - Потоцки–Лупски;
 - Смита–Финемана–Майерса.

Лечение. Генетический некурабельный синдром. Проводится симптоматическая терапия и психологическая коррекция. При поведенческих нарушениях: нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты и психостимуляторы. Широко применяется рисперидон (Рисполепт).

Больным с синдромом Смит–Магенис в детском возрасте рекомендована терапия соматотропным гормоном.

При эпилепсии показаны антиконвульсанты. Наиболее эффективны комбинации вальпроатов (Конвулекс) с топираматом (Топамакс) и сукцинимидами (Суксилеп).

Прогноз. Зависит от социального окружения пациентов. При хорошем уходе и коррекции соматических нарушений больные могут доживать до старости. Однако, многие пациенты не способны к самостоятельной жизни.

Список рекомендованной литературы

1. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. *М.: АртСервис Лтд.* 2011. 680 с.
2. Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смигу. Атлас-справочник. Пер. с англ. *М.: Практика.* 2011. 1024 с.
3. Edelman E. A., Girirajan S., Smith A. C., Finucane B., Patel P. I., Lupski J. R., Elsea S. H. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. *Clin Genet.* 2007; 71 (6): 540–550.
4. Goldman A. M., Potocki L., Walz K. et al. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith-Magenis syndrome. *J Child Neurol.* 2006; 21 (2): 93–98.

СИНДРОМ СОТОСА (SOTOS SYNDROME)

МКБ-10: Q87.3; OMIM 117550

Определение. Синдрома Сотоса — врожденное заболевание, для которого характерны высокий рост в детском возрасте, увеличенный размер головы, черепные и лицевые аномалии, нарушение речи и интеллекта. Внешне обращает на себя внимание удлинненное лицо и удлинненные крупные ушные раковины, большой выпуклый лоб, крупные кисти рук и стопы. Дополнительным признаком является дефект зрения. Синдром впервые был описан американским педиатром Хуаном Фернандесом Сотосом (J. Sotos) в 1964 г.

Синонимы: церебральный гигантизм.

Эпидемиология. Синдром Сотоса возникает с частотой 1:10–50 000 новорожденных. В мировой литературе описано около 120 случаев, среди больных преобладают мальчики.

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Этиология, патогенез. Выделяют два типа заболевания: синдром Сотоса 1 и синдром Сотоса 2.

Синдром Сотоса 1 наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание обусловлено наличием мутации в гене *NSD1* в гетерозиготном состоянии или делеции в регионе 5q35. Белок, кодируемый геном *NSD1* (протеин, связывающий ядерный рецептор), относится к белкам-корегуляторам, влияющим на активность андрогенных рецепторов.

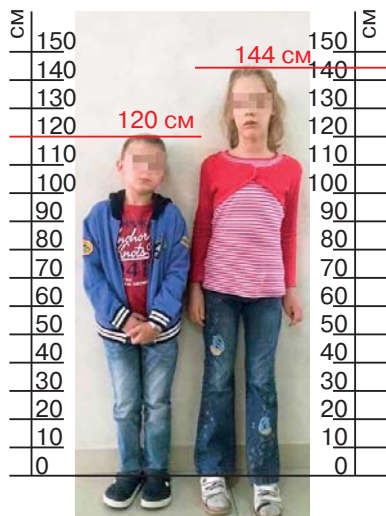
Большинство случаев заболевания синдромом Сотоса 1 связано с возникновением мутаций *de novo*.

Синдром Сотоса 2 обусловлен наличием мутаций в гене *NFIX* (ядерный фактор транскрипции I). Белок, кодируемый геном *NFIX*, участвует в регуляции транскрипции генов в кооперации с другими факторами транскрипции, взаимодействующими с эстрогеновыми рецепторами.

Большинство описанных случаев носит спорадический характер, что ранее расценивалось как пример аутосомно-рецессивного наследования синдрома Сотоса. Однако, в настоящее время это связывают с неполной пенетрантностью патологического гена, гонадным мозаицизмом или генетической гетерогенностью болезни.

Клинические проявления

Заболевание манифестирует с рождения. Обращают на себя внимание высокие массо-ростовые показатели новорожденного ребенка: так, длина тела в среднем составляет 55 см, а масса ~3900 г. Интенсивное увеличение роста наблюдается в первые 3–4 года жизни. В дальнейшем темпы роста замедляются, однако у детей рост превышает 97-й перцентиль. Рост взрослых обычно не выходит



Девочка с синдромом Сотоса (справа). Рядом ребенок того же возраста с нормальным ростом



А. Внешний вид пациентки с синдромом Сотоса



Б. Большие кисти рук

за рамки нормальных значений, у мужчин он составляет $184,3 \pm 6$ см, у женщин — $172,9 \pm 5,7$ см.

Черепно-лицевые дисморфии. Для пациентов с синдромом Сотоса типичны черепно-лицевые нарушения: макродолихоцефалия, выступающие лобные бугры, грубые черты лица с гипертелоризмом, страбизм, антимоноголоидный разрез глаз, выступающая нижняя челюсть (прогнатизм), макроглоссия и высокое небо.

Костная система. Отмечаются особенности телосложения: дети отстают в массе, имеют удлиненную шею и узкую грудную клетку. У них повышенная разгибаемость суставов. Костные изменения проявляются следующими особенностями: большие кисти и стопы, кифосколиоз, синдактилия стоп.

Со стороны внутренних органов иногда выявляется висцеромегалия. Возможны пороки развития сердца, почек, центральной нервной системы.

Центральная нервная система. Степень умственной отсталости варьирует, но, как правило, бывает умеренно выраженной. Могут выявляться пороки развития ЦНС. В отдельных случаях наблюдаются судороги и нарушение координации, атаксии, тремор. При ЭЭГ-исследовании обнаруживают различные отклонения.

Половое созревание может наступать относительно рано, хотя остается в пределах нормального диапазона.

Рентгенологические изменения: в детстве опережение костного возраста составляет 2–4 года.

Синдром Сотоса иногда сочетается с развитием злокачественных новообразований (опухоль Вильмса, рак печени, яичников).

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании характерного внешнего вида пациента, высоких массо-ростовых показателей при рождении, данных рентгенологи-

ческого обследования (костный возраст опережает календарный на 3–4 года) и нормального эндокринного статуса. При отсутствии одного или более из четырех критериев (рост > 97-го перцентиля, окружность головы > 97-го перцентиля, костный возраст > 90-го перцентиля, задержка умственного развития) диагноз маловероятен.

С целью диагностики синдрома проводится поиск мутаций в генах NSD1 и NFIX методом автоматического секвенирования.

Дифференциальный диагноз

Необходима дифференциальная диагностика с заболеваниями, при которых имеет место высокий рост, лицевые дисморфии и задержка нервно-психического развития.

- Гомоцистинурия — нарушения обмена одной из серосодержащих аминокислот — метионина. Данное заболевание исключено на основании отсутствия у ребенка подвывиха хрусталиков, марфаноидного фенотипа и наличия нормальных показателей аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи.
- Синдром Беквита–Видемана. Наряду с высоким ростом и задержкой развития для этих пациентов характерны макроглоссия, грыжи пупочного канатика (омфалоцеле), насечки на мочках ушей, гипогликемии.
- Синдром Клайнфельтера (синдром ХХУ), встречается у мальчиков. Типичны высокий рост, непропорционально длинные конечности и, как правило, сниженный интеллект, а также гипогонадизм.
- Синдром ХУУ. Для заболевания характерен высокий рост, однако отставание нервно-психического развития наблюдается не всегда. Характерны аномалии поведения. При цитогенетическом исследовании обнаруживается лишняя хромосома Y.

Лечение. Проводится симптоматическая терапия.

Прогноз для жизни благоприятный.

Клинический пример

Девочка С., возраст 4 года 9 мес. Жалобы: задержка моторного и психоречевого развития. Родители ребенка русские. Рост отца 180 см, матери — 171 см.

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии; от матери с отягощенным соматическим анамнезом (хронический пиелонефрит, варикозное расширение вен). Роды первые, физиологические, со слабостью родовой деятельности (медикаментозный сон). Девочка закричала после проведения реанимационных мероприятий (обвитие пуповины вокруг шеи). Масса при рождении 4000 г, рост 54 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Состояние в родильном доме расценено как средней тяжести: был выявлен шум над областью сердца. Консультирована кардиохирургом НЦССХ им. А.Н. Бакулева, выставлен диагноз: «Врожденный порок сердца: открытый артериальный проток, открытое овальное окно». В возрасте 6,5 мес (29.03.2008) проведена операция по поводу ВПС — перевязка открытого баталова протока.

С 17-дневного возраста наблюдается неврологом с диагнозом «Гипоксически-травматическое поражение ЦНС: аддукторный спазм». С 3 мес отмечалась задержка темпов моторного развития. С 1,5 лет диагностирована задержка темпов двигательного и речевого развития. Получала курсами витамины и сосудистые препараты.

В 1 год жизни проведено УЗИ почек: правая почка не обнаружена.

При поступлении в НЦЗД: состояние девочки стабильное, самочувствие не нарушено. Рост 124 см (что превышает 90-й перцентиль даже для 6 лет). Масса тела 25 кг (соответствует росту). Телосложение астеническое. Фенотипические особенности: макродолихоцефалия, выступающие лобные бугры, грубые черты лица с гипертелоризмом, антимонолоидный разрез глаз, высокое небо, крупные кисти и стопы. Также выявлены рахитоподобная деформация грудной клетки, небольшое ограничение активного разгибания локтевых суставов. Отмечалась ходьба с небольшим недоразгибанием коленных суставов, нарушение осанки. Кожа чистая, обычной окраски, с мраморным рисунком. Отеков нет. Послеоперационный рубец под левой лопаткой. Область сердца визуально не изменена. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости — в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные; систолический шум на верхушке — максимальный в положении лежа, средней интенсивности без зон проведения; стоя — интенсивность шумов уменьшается. Отеков нет. Пульс на бедренной артерии отчетливый. ЧСС: лежа 86 уд./мин, стоя 104 уд./мин; АД на руках 95/60 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации, безболезненный по всем отделам. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочеполовая система сформирована правильно. Стул, диурез не нарушены.

По данным рентгенографии кистей рук: костный возраст опережает паспортный на 1 год.

Консультации специалистов

Сурдолог: слух у ребенка не нарушен.

Офтальмолог: косоглазие содружественное, расходящееся, альтернирующее; дальновзоркость обоих глаз слабой степени; амблиопия обоих глаз; ангиопатия сетчатки обоих глаз. При проведении вызванных зрительных потенциалов патологических изменений не выявлено.

Невролог: органическое поражение ЦНС (атактический синдром). Грубая задержка психоречевого развития. Нарушение поведения и эмоций.

Дефектолог: недоразвитие познавательной деятельности у ребенка со сложной структурой нарушений.

Генетик: на основании характерной фенотипической и клинической картины выставлен диагноз: «Синдром Сотоса».

В дальнейшем девочка неоднократно наблюдалась в клинике; проводились реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение микроциркуляции, оксигенации, трофики тканей, нормализацию мышечного тонуса и улучшение двигательной функции (прикладная кинезитерапия; ЛФК; физиотерапевтические процедуры; коррекция походки; укрепление мышц спины, ягодичной области; упражнения на координацию движений).

На фоне проводимой комплексной терапии появилась речь короткими фразами, уменьшились симптомы общей моторной неловкости. В возрасте 7 лет девочка имела рост 144,5 см (что значительно превышает 97-й перцентиль для паспортного возраста ребенка и соответствует 90-му перцентилю для 9 лет), весила 34 кг (физического развитие гармоничное, выше нормы). Обучается в коррекционной школе 7-го уровня.

Список рекомендованной литературы

1. Sotos J.F., Dodge P.R., Muirhead D., Crawford J.D., Talbot N.B. Cerebral gigantism in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1964; 271: 109–116.
2. Turkmen S., Gillessen–Kaesbach G., Meinecke P., Albrecht B., Neumann L.M., Hesse V., Palanduz S., Balg S., Majewski F., Fuchs S., Zscheschang P., Greiwe M., Mennicke K., Kreuz F.R., Dehmel H.J., Rodeck B., Kunze J., Tinschert S., Mundlos S., Horn D. Mutations in NSD1 are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. *Eur. J. Med. Genet.* 2003; 11: 858–865.
3. Tatton–Brown K., Douglas J., Coleman K., Baujat G., Cole T.R., Das S., Horn D., Hughes H.E., Temple I.K., Faravelli F., Waggoner D., Turkmen S., Cormier–Daire V., Irrthum A., Rahman N. Childhood Overgrowth Collaboration: Genotype phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 193–204.
4. Tatton–Brown K., Rahman N. Clinical features of NSD1–positive Sotos syndrome. *Clin. Dysmorphol.* 2004; 13: 199–204.
5. De Boer L., Kant S.G., Karperien M., Van Beers L., Tjon J., Vink G.R., van Tol D., Dauwerse H., le Cessie S., Beemer F.A., van der Burgt I., Hamel B.C., Hennekam R.C., Kuhnle U., Mathijssen I.B., Veenstra–Knol H.E., Stumpel C.T., Breuning M.H., Wit J.M. Psychosocial, cognitive, and motor dysfunctioning in patients with suspected Sotos syndrome: a comparison Genotype–Phenotype Correlation in Patients suspected of having Sotos syndrome. *Horm. Res.* 2004; 62: 197–207.
6. Visser R., Matsumoto N. Genetics of Sotos syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 2003; 15: 598–606.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА (TURNER SYNDROME)

МКБ-10: Q96

Определение. Синдром Шерешевского–Тернера — хромосомная болезнь, сопровождающаяся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом.

Синонимы: моносомия по X-хромосоме, синдром Тернера, синдром Ульриха, сексогенная карликовость.

Эпидемиология. Популяционная частота 1:5000.

Этиология, патогенез. Аномалия формируется в результате «утраты» второй половой хромосомы на ранних стадиях развития или митотического нерасхождения хромосом. Вероятность нерасхождения хромосом в мейозе оспаривается в связи с сильным отбором против гамет, не содержащих половых хромосом. Предположительно, кариотип 45, X присутствует в 1–2% всех зачатий, однако, 99% таких беременностей спонтанно прерывается — моносомия по X-хромосоме наи-

более частая аномалия при спонтанных абортах. Единственная X-хромосома в 70% случаев имеет материнское происхождение. Цитогенетика синдрома многообразна. Наряду с истинной моносомией во всех клетках (45, X) встречаются другие формы хромосомных аномалий по половым хромосомам. Это делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы [46, X, Xp-; 46, X, Xq-], изохромосомы [46, X, i (Xq); 46, X, i (Xp)], кольцевые хромосомы [46, X, R (X)], а также различные варианты мозаицизма. Лишь 50% пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера (50–69% общего числа) имеют простую полную моносомию (45, X). Остальные случаи — разнообразный мозаицизм (в целом 30–40%) и более редкие варианты делеций, изохромосом, кольцевых хромосом.



Внешний вид ребенка с синдромом Шерешевского–Тернера

Клинические проявления

Внешний вид в большинстве случаев своеобразен. У новорожденных

и детей грудного возраста отмечаются характерные симптомы: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфостатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий. В школьном и особенно в подростковом возрасте выявляется отставание в росте, в развитии вторичных половых признаков.

Костная система: бочкообразная грудная клетка, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, остеопороз; рост взрослых больных на 20–30 см ниже среднего.

Черепно-лицевые дизморфии: антимоноголоидный разрез глазных щелей, птоз, эпикант, ретрогения, низкое расположение ушных раковин, низкий рост волос на шее.

Репродуктивные органы: отсутствие гонад (агенезия гонад), гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, недоразвитие молочных желез, недостаточность эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов.

Сердечно-сосудистая система: коарктация аорты, незаращение боталлова протока, незаращение межжелудочковой перегородки, сужение устья аорты.

Мочевыделительная система: «подковообразная» почка, удвоение чашечно-лоханочной системы (полное или неполное), вторичный гидронефроз из-за лоханочно-мочеточниковой обструкции; описаны случаи агенезии почки.

Характерна труднокорректируемая артериальная гипертензия, которая развивается как в результате аномалий развития сердца, так имеет и ренальное происхождение.

Интеллект: в 10% случаев отмечается развитие олигофрении.

Диагностика

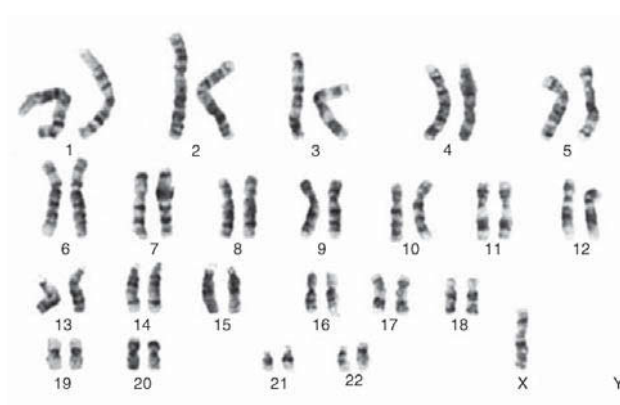
Диагноз устанавливают на основании характерных клинических особенностей, определения полового хроматина и исследования кариотипа.

Дифференциальный диагноз:

- нанизм;
- синдром Нуннан;
- дисгенезия гонад (XX тип).

Лечение комплексное:

- реконструктивная хирургия (врожденные пороки внутренних органов);
- пластическая хирургия (удаление крыловидных складок и т.п.);
- гормональное (эстрогены, гормон роста). Если с помощью гормональной терапии удастся вырастить до нормальных размеров матку, то беременность



Кариотип 45, X при синдроме Шерешевского–Тернера

у таких больных возможна с помощью ЭКО с донорской яйцеклеткой. Случаи, где сохранились свои яйцеклетки, единичны;

- психотерапевтическое.

Прогноз для жизни при синдроме Шерешевского-Тернера благоприятный, исключение составляют больные с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупных сосудов, с ренальной гипертензией. Лечение эстрогенами делает больных с синдромом Шерешевского-Тернера способными к семейной жизни, однако, абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

Клинический пример

Девочка М., возраст 9 мес. Жалобы на плохую прибавку в массе тела.

Ребенок от 5-й беременности (первые 4 — медицинские аборт: фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания, низкая плацентация). Роды на 35-й нед путем экстренного кесарева сечения («острое страдание плода»). Масса тела при рождении 1800 г, длина 44 см, оценка по шкале APGAR 6/7 баллов. Состояние после рождения тяжелое за счет синдрома дыхательных расстройств (СДР), асфиксии средней степени тяжести, недоношенности, задержки внутриутробного развития (ЗВУР).

В возрасте 7 сут переведена в отделение выхаживания новорожденных в тяжелом состоянии за счет СДР, асфиксии средней степени тяжести, недоношенности, ЗВУР, где находилась до 25 сут жизни. После стабилизации состояния выписана домой.

В возрасте 9 мес госпитализирована в НЦЗД с направляющим диагнозом «Последствия перинатального поражения ЦНС. Синдром мышечной дистонии. Синдром гипервозбудимости. ЗВУР. Гипотрофия. Морфофункциональная незрелость. Задержка психомоторного развития».

Клиническая картина: гиперкинезы языка, выраженная мышечная дистония по гипертоническому типу, опора на носки, вздрагивание, гипотермия конечностей, периоральный цианоз и акроцианоз при нагрузке. Сохранялся симптом Грефе; самостоятельно не садилась, не ползала; отмечались нарушения сна.

Консультация генетика: рекомендовано исследование кариотипа.

Цитогенетическое исследование: кариотип 45,X — моносомия по хромосоме X (синдром Шерешевского–Тернера).

Лечение: рекомендована заместительная гормональная терапия в пубертатном периоде. На катемнез в НЦЗД ребенок не поступал.

Список рекомендованной литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология: Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум пабблишинг. 2006.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н., Семичева Т.В. Синдром Шерешевского–Тернера (клиника, диагностика, лечение). Москва. 2002.
3. Кравец Е.Б. Клинические лекции по детской эндокринологии. Томск: Экс Либрис. 2007. С. 13–33, 203–234.

4. Chen H., Young R., Mu X., Nandi K., Miao S., Prouty L., Ursin S., Gonzalez J., Yanamandra K. Uniparental isodisomy resulting from 46, XX, i (1p), i (1q) in a woman with short stature, ptosis, micro/retrognathia, myopathy, deafness, and sterility. *Am J Med Genet.* 1999; 82: 215–218.
5. Held K.R., Becker B., Kaminsky E. et al. Do all Turner individuals have mosaicism? State of the art; in Albertsson-Wikland K., Ranke M.B. Turner Syndrome in a Life-Span Perspective: Research and Clinical Aspects, 4-th International Symposium on Turner syndrome, 18–21 May 1995. *Gothenburg, Sweden; Amsterdam, Elsevier Science.* 1995. P. 33–39.
6. Kant S.G., Wit G.M., Breuning M.H. Genetic analysis of short stature. *Hormone Research.* 2003; 60: 157–165.
7. Kay's S.K. Could this patient have a bioinactive growth hormone? Hormone research. Abstracts. 45-th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). *Rotterdam.* 2006. P. 143.

СИНДРОМ ШТУРГЕ–ВЕБЕРА (STURGE–WEBER SYNDROME)

МКБ-10: Q85.8; OMIM 185300

Определение. Синдром Штурге–Вебера — полная форма энцефалолицевого нейроангиоматоза, характеризующаяся сочетанием кожного и мозгового ангиоматоза с глазными проявлениями.

Синонимы: энцефалотригеминальный ангиоматоз, невоидная аменция, болезнь Стерджа–Вебера, синдром Стерджа–Вебера–Краббе.

Эпидемиология. Встречается с популяционной частотой 1:50 000.

Тип наследования: изолированные случаи, либо спорадически. Женщины и мужчины болеют одинаково часто.

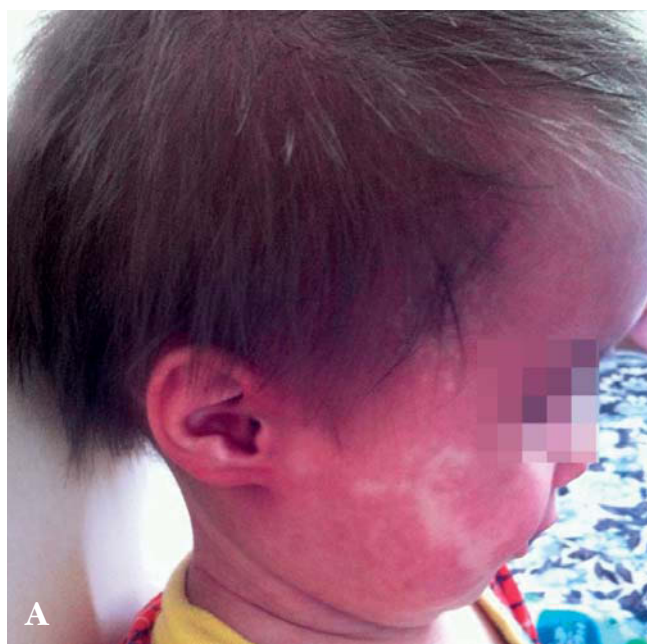
Этиология, патогенез. Синдром Штурге–Вебера возникает в результате нарушения эмбриогенеза, аномалий мезодермального и эктодермального развития на 6–9-й неделе. Ангиомы формируются из остатков сосудистого сплетения, которое остается в области головной части нервной трубки.

Выделяют **3 типа синдрома Штурге–Вебера.**

I тип. Ангиомы лица и мягкой мозговой оболочки; возможна глаукома.

II тип. Только ангиомы лица без поражения центральной нервной системы; возможна глаукома.

III тип. Только ангиомы мягкой мозговой оболочки, как правило, без глаукомы.



А, Б. Внешний вид больного («винное пятно» на лице)

Клинические проявления

Кожные покровы. Поражение кожи в виде ангиом; «винного пятна», или пламенного невуса, на лице, чаще в области глазной и верхнечелюстной ветви тройничного нерва, иногда — по всему телу. Разрастания могут достигать значительных размеров («винное пятно» иногда распространяется на обе половины лица; изменяется в цвете от светло-розового до темно-фиолетового), меняя внешний облик больного.

Орган зрения. Нарушение зрения развивается, когда ангиомы поражают кожу век. Глаукома и гидрофтальм развиваются вследствие механического перекрытия путей оттока водянистой влаги, гемангиомы хориоидеи или цилиарного тела. Может наблюдаться уже при рождении или развиться в любом возрасте. Отмечены гемангиомы эписклеры и хориоидеи. Гемангиома хориоидеи со временем приводит к дегенерации эпителия сетчатки, кистозной дегенерации, отслойке сетчатки и потере зрения.

Нервная система. Развиваются судороги, которые могут возникать уже к 1 году жизни ребенка, гемиплегия и гемипарезы (которые возникают на противоположной стороне пораженного участка — «винного пятна»). В более старшем возрасте происходит задержка умственного развития, приводящая к деменции.

Неврологические проявления различаются в зависимости от расположения ангиом мягкой мозговой оболочки, которые чаще всего находятся в теменной и затылочной долях. В зависимости от поражения синдром Штурге–Вебера сопровождается гемианопсией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, преходящими нарушениями мозгового кровообращения, атаксией. При рождении у детей может наблюдаться гидроцефалия; у взрослых больных развивается внутричерепная гипертензия вследствие нарушения оттока из-за ангиом. Большинство больных страдает эпилепсией (резистентны к лечению, характерны частые эпилептические статусы).

Внутренние органы поражаются редко.

Диагностика

1. Внешний вид пациента.
2. Рентгенография черепа: симптом трамвайных рельсов (двойной контур).
3. МРТ-исследование головного мозга с ангиографией: расширенные сосудистые синусы, патологическая извитость вен, петрификаты, атрофия коры головного мозга.
4. Ликвор: повышенное содержание белка.
5. ЭЭГ: признаки эпилептической активности.
6. Исследование органов зрения: глаукома, гемангиома, снижение зрения.

Дифференциальный диагноз:

- нейрофиброматоз;
- туберозный склероз;
- Хиппеля–Линдау синдром.

Лечение. Применяют противосудорожные и психотропные средства, а также препараты, снижающие внутричерепное и внутриглазное давление. Проводят рентгенотерапию и (при необходимости) нейрохирургическое лечение. В послед-

ние годы перспективным консервативным лечением гемангиом признано пероральное применение пропранолола.

Прогноз зависит от выраженности клинических проявлений.

Список рекомендованной литературы

1. Kota S.K., Meher L.K., Kota S.K., Jammula S., Krishna S.V., Modi K.D. Sturge-Weber syndrome: presentation with partial hypopituitarism. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*. 2012; 25 (7–8): 785–9.
2. Manivannan N., Gokulanathan S., Ahathya R., Gubernath, Daniel R., Shanmugasundaram. Sturge-Weber syndrome. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2012 Aug; 4 (Suppl 2): S349–52.
3. Raches D., Hiscock M., Chapieski L. Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: Differences between children with and without seizures. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2012 Nov; 25(3): 457–63.
4. Jagtap S., Srinivas G., Harsha K., Radhakrishnan N., Radhakrishnan A. Sturge-Weber Syndrome: Clinical Spectrum, Disease Course, and Outcome of 30 Patients. *Journal of child neurology*. 2012, Jul 25.

СИНДРОМ ЭДВАРДСА (EDWARDS SYNDROME)

МКБ-10: Q91

Определение. Синдром Эдвардса — второе по частоте после синдрома Дауна хромосомное заболевание, характеризующееся комплексом множественных пороков развития и наличием дополнительной 18-й хромосомы. Впервые описан как отдельная хромосомная болезнь Джоном Эдвардсом в 1960 г.

Синонимы: синдром трисомии по 18-й хромосоме.

Эпидемиология. Частота составляет 1:3000 зачатий и 1:6000–1:8000 новорожденных. Соотношение больных девочек и мальчиков 3:1.

Этиология, патогенез. При синдроме Эдвардса имеется дополнительная 18-я хромосома: вместо двух копий образуются три копии хромосом (трисомия). Лишняя хромосома обычно появляется до оплодотворения, когда у гамет во время мейотического деления не происходит расхождения хромосом. Вследствие этого в половой клетке оказывается 24 хромосомы (в норме 23), и после оплодотворения образуется зигота с трисомией. Трисомия также может возникнуть во время деления уже оплодотворенной яйцеклетки, когда под воздействием каких-либо факторов происходит мутация и возникает дополнительная хромосома в 18-й паре. При этом примерно у 3% детей возникает мозаичная трисомия, когда только часть клеток организма содержит дополнительную 18-ю хромосому, у 2% — транслокация в 18-й паре, когда присутствует только часть лишней хромосомы. Наследование синдрома не прослеживается, случайность данной мутации составляет 1%.

Клинические проявления

Во время беременности типичны многоводие, слабые шевеления плода, маленькая плацента, агенезия одной из пупочных артерий, задержка внутриутробного развития плода.

При рождении обращают на себя внимание множественные пороки развития, гипотрофия, повышенный мышечный тонус. Более чем у 50% детей отмечаются черепно-лицевые аномалии: выступающий затылок, узкий лоб, низко посаженные



А–Б. Гипоплазия надбровных дуг, выступающий затылок, низко и косо расположенная деформированная ушная раковина, микрогнатия

Гипертонус мышц-сгибателей у больного с синдромом Эдвардса

и деформированные ушные раковины, короткие глазные щели, микростомия, нижняя микрогнатия, высокое небо; сжатые кулаки с частым перекрытием вторым пальцем третьего и пятым — четвертого; гипоплазия ногтей (особенно на пятых пальцах кистей рук и стоп), отсутствие дистальной сгибательной борозды на пятом пальце рук, кожный узор в виде дуг на шести и более пальцах; короткая шея; короткая грудина, гипоплазия и гипертелоризм сосков; маленький таз, ограничение отведения бедер; паховая и пупочная грыжи; крипторхизм у мальчиков; врожденные пороки развития сердца — дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток. В 10–50% случаев также отмечаются микроцефалия, гипоплазия надбровных дуг, эпикант, расщелина верхней губы и неба; пяточно-вальгусные стопы, единственная ладонная складка, пороки развития почек (гидронефроз, гидроуретер, подковообразная почка), дивертикул Меккеля, добавочная селезенка, добавочная поджелудочная железа; пороки сердца — стеноз легочной артерии, коарктация аорты, аплазия створки аортального клапана или клапана легочной артерии; гипоплазия легких, нарушение легочной сегментации.

Менее чем у 10% больных встречаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, гидроцефалия, менингоцеле, микрогирия, гипомиелинизация; монголоидный разрез глаз, микрофтальм, колобомы радужки, катаракта; синдактилия второго и третьего пальцев кисти, различные аномалии скелета (аплазия лучевой кости, аномалии ребер и грудной клетки, неполное окостенение ключицы); тетрада Фалло, дэкстракардия, транспозиция магистральных сосудов; гипоплазия щитовидной железы и надпочечников, гипоплазия желчного пузыря, атрезия внепеченочных желчных протоков, атрезия ануса; гипоспадия, расщепление мошонки у мальчиков; двурогая матка, гипоплазия яичников у девочек; гемангиомы.

Диагностика

Клиническая симптоматика — характерные фенотипические признаки.

Цитогенетическое исследование карิโอтина. При этом обнаруживается либо полная трисомия 18-й хромосомы в результате неправильного расхождения хромосом в мейозе, либо частичная трисомия по короткому или длинному плечу 18-й хромосомы.

Лечение — симптоматическое.

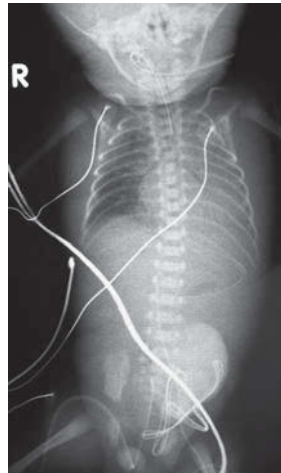
Прогноз. Средняя продолжительность жизни составляет 14,5 дней. 50% детей погибает на первой неделе жизни. До возраста 1 года доживает 5–10% больных. Риск рецидива в семье ниже 1%, поскольку подавляющее большинство плодов с полной трисомией по 18-й хромосоме погибают внутриутробно.

Клинический пример

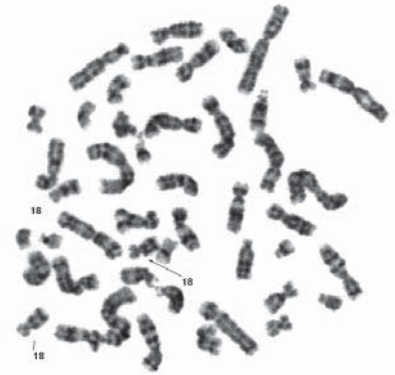
Мальчик П., родился от 2-й беременности (1-я беременность закончилась рождением здорового доношенного ребенка, данная беременность в третьем триместре протекала с фетоплацентарной недостаточностью, задержкой развития плода 3-й степени, на 34-й нед пренатально обнаружено омфалоцеле); вторых преждевременных оперативных родов на 34–35-й нед. При рождении состояние ребенка расценивалось как очень тяжелое за счет проявлений дыха-



Внешний вид новорожденного П. с синдромом Эдвардса



Рентгенограмма ребенка П. (ателектаз левого легкого)



Кариотип ребенка П. с синдромом Эдвардса: трисомия по 18-й паре хромосом

тельной недостаточности, оценка по APGAR 4/ИВЛ (введен сурфактант); масса 1420 г, рост 42 см, окружность головы 28 см, груди — 26 см.

Внешний вид ребенка: долихоцефалическая форма черепа, микрогения, маленькое ротовое отверстие, узкие и короткие глазные щели, низко расположенные деформированные ушные раковины, флексорное положение кистей, пятка резко выступает, свод провисает, большой палец утолщен и укорочен, поза «лягушки», омфалоцеле 2×2 см (содержит часть печени с желчным пузырем), двусторонний крипторхизм, агенезия хоан с обеих сторон.

В процессе обследования выявлен врожденный порок сердца (открытый артериальный проток 4,5 мм, дефект межжелудочковой перегородки 7,8×11 мм, межпредсердное сообщение 5 мм, высокая легочная гипертензия 70 мм рт. ст.), субдуральная гематома, гипоплазия мозолистого тела, ателектаз левого легкого, респираторный дистресс-синдром. При кариотипировании подтвержден синдром Эдвардса: 47,XY,+18.

Ребенку проводилось *консервативное лечение:* ИВЛ, инфузионная и посиндромная терапия. Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, нарастала полиорганная недостаточность, на 18-й день жизни мальчик умер. На патологоанатомическом исследовании дополнительно обнаружен порок развития легких: наличие только одной доли слева и двух — справа.

Список рекомендованной литературы

1. Колотий А. Д., Ворсанова С. Г., Юров И. Ю. и др. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования в диагностике мозаичных форм хромосомных аномалий у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 56 (2): 23–29.
2. Duarte M.L., De Souza G.M., Delcaro F.T. et al. Edwards Syndrome Case Report and Literature Review. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2013; 39 (5): S46.
3. Tarca E., Plamadeala P., Savucase B. Report. Plurimalformative syndrome associating trisomy 18 and omphalocele. Case report and review of the literature. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2014; 55 (1): 209–213.
4. Rosa R.F., Rosa R.C., Zen P.R., Graziadio C., Paskulin G.A. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr*. 2013, 31 (1): 111–120.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

(PHENYLKETONURIA)

МКБ-10: E70.0; **ОМIM** 261 600; 261640; 233910; 261630; 264070; 182125

Определение. Фенилкетонурия (ФКУ) — это наследственное нарушение обмена фенилаланина и тирозина, обусловленное дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), проявляющееся гиперфенилаланинемией (ГФА) и поражением центральной нервной системы.

Синонимы: фенилпировиноградная олигофрения.

Эпидемиология. Распространенность значительно варьирует в зависимости от популяции, наиболее высокая частота описана в Турции (1:2600 новорожденных), самая низкая — в Японии (1:80000). В России, по данным неонатального скрининга, в 2011 году частота ФКУ составила 1:7697 новорожденных.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Фенилкетонурия объединяет несколько генетически гетерогенных форм заболевания, большинство из которых (98%) обусловлено дефектом фермента фенилаланингидроксилазы и обозначается термином «классическая ФКУ» (в современной классификации — ФАГ-зависимая ФКУ). Ген фенилаланингидроксилазы локализован на длинном плече 12-й хромосомы (участок 12q24.1). Оставшиеся 2% гиперфенилаланинемий обусловлены дефектами различных ферментов, участвующих в обмене тетрагидробиоптерина



Пациентка А., 3,5 года. Классическая фенилкетонурия



Пациентка С. после лечения

(ВН4) — кофактора преобразования фенилаланина в тирозин. Гены дефектных ферментов тетрагидробиоптерина картированы на участках различных хромосом — 4p15.31, 11q22.3-q23.3 и др. (ВН4). ВН4 является кофактором нескольких важных ферментов, в первую очередь фенилаланинидросилазы, а также тирозингидросилазы, триптофангидросилазы и синтазы оксида азота. ВН4-зависимые формы ФКУ имеют сходные клинические проявления с нелеченной классической ФКУ. При этих формах основную роль в патогенезе играет резкая недостаточность нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда, поэтому монотерапия диетой не дает положительного результата. Известно более 500 мутаций, приводящих к развитию гиперфенилаланинемии. В результате частичной или полной блокады преобразования фенилаланина в тирозин в биологических средах организма происходит накопление фенилаланина и его аномальных продуктов обмена (фенилпировиноградной, фенилуксусной кислот и др.), оказывающих токсическое действие на центральную нервную систему.

Классификация

В зависимости от характера дефектного фермента выделяют классическую ФАГ-зависимую ФКУ (типичную) ФКУ и ВН4-зависимые формы ФКУ (атипичная ФКУ).

О степени тяжести метаболических нарушений свидетельствует уровень фенилаланина в крови, который является критерием рабочей классификации фенилкетонурии: классическая — при уровне фенилаланина свыше 20 мг/дл (1200 мкмоль/л), умеренная — от 10,1 до 20 мг/дл (600–1200 мкмоль/л, легкая — от 2,1 до 8,0 мг/дл (126–480 мкмоль/л); легкая гиперфенилаланинемия — от 2 до 10 мг/дл (120–600 мкмоль/л).

Клинические проявления

Новорожденный ребенок с ФКУ внешне выглядит благополучным, хотя у него уже имеются выраженные изменения аминокислотного состава крови, в частности повышение фенилаланина более 2 мг/дл. К фенотипическим особенностям заболевания относятся гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз, своеобразный «мышинный» запах мочи. Отсутствие лечения или несвоевременное его начало приводят к развитию клинических симптомов, манифестация которых происходит в возрасте 2–6 месяцев.

Первые признаки болезни неспецифичны:

- психоэмоциональная лабильность;
- отсутствие интереса к окружающему миру;
- мышечная дистония с преобладанием гипотонии;
- срыгивания;
- явления атопического дерматита.

В дальнейшем формируются:

- отставание психомоторного и речевого развития;
- нарушение когнитивных функций;
- нередко отмечается микроцефалия;
- во втором полугодии жизни у некоторых больных может дебютировать судорожный синдром.

Прогрессирование указанных симптомов ведет к развитию тяжелой физической и умственной отсталости больных, инвалидизации и социальной дезадаптации.

Синдром материнской ФКУ. Женщины с ФКУ, не соблюдающие лечебную диету в период планирования и течения беременности, имеют высокий риск рождения ребенка с так называемым синдромом материнской ФКУ: токсическое влияние продуктов аномального метаболизма, циркулирующих в организме матери, на развивающегося ребенка. Синдром материнской ФКУ включает микроцефалию, врожденные пороки сердца, гипотрофию при рождении, а в дальнейшем нарушение физического и интеллектуального развития.

Диагностика

ФКУ — первое наследственное заболевание, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения для программы неонатального скрининга.

Лабораторная диагностика

Основным критерием диагностики является уровень фенилаланина в сухом образце периферической крови, взятом на специальный тест-бланк на 4-й день жизни у доношенных новорожденных детей, или на 7-й — у недоношенных младенцев.

При повышении уровня фенилаланина в образце более 2 мг% проводится повторное тестирование. Результаты ретеста, превышающие 6 мг%, являются показанием к началу диетического лечения и динамического наблюдения за ребенком.

В сомнительных случаях возможно проведение ДНК-диагностики с целью выявления мажорных мутаций, характерных для классического или атипичного варианта заболевания.

Лечение. Единственным эффективным методом лечения классической ФКУ является диетотерапия с ограничением фенилаланина, которая предупреждает развитие тяжелых клинических симптомов; обязательным является применение специализированных продуктов на основе смесей L-аминокислот без фенилаланина с повышенным содержанием тирозина, а также низкобелковых и безбелковых продуктов. На сегодняшний день зарегистрированы и широко применяются специализированные продукты без фенилаланина как зарубежного, так и отечественного производства («Афенилак», «Нутриген» «Нутриген-rhe», ЗАО Инфаприм Россия), а также линейка низкобелкового питания «Балвитен» (Польша).

Для лечения биоптеринзависимых (атипичных) форм заболевания патогенетическим средством лечения является синтетический аналог тетрагидробиоптерина — сапроптерина дигидрохлорид (Куван) (компания «Мерк», Германия).

У пациентов с ФАГ-зависимой ФКУ при подтвержденной чувствительности к сапроптерину (чаще всего при остаточной активности фенилаланин-гидроксилазы) использование препарата позволяет расширить диету пациента с сохранением допустимого уровня фенилаланина в крови.

Выбор тактики лечения детям с ГФА зависит от тяжести первичного биохимического дефекта. Для каждой формы ГФА, включая ФКУ, существуют свои особенности диетотерапии и медикаментозного лечения. Важно, что эффективность лечения зависит от времени его начала.

Прогноз. При своевременных диагностике и лечении прогноз для жизни благоприятный.

Клинический пример

Девочка Д. С., возраст 4 мес.

Жалобы: изменения со стороны кожи, беспокойство, нарушение сна, задержка психомоторного развития.

Семейный анамнез: у деда — инсектная аллергия на укусы пчел в виде затруднения дыхания.

Анамнез жизни: девочка от 5-й беременности (1-я — девочка, 6 лет, здорова; 2–4-е — медицинские аборт), протекавшей с угрозой прерывания на 5–6-й нед, токсокозом 1-й половины. Роды срочные. Вес при рождении 3800 г, рост 54 см. Грудное вскармливание прекращено по рекомендации генетика в 3 нед жизни. Вскармливание лечебной смесью без содержания фенилаланина. Привита в родильном доме БЦЖ, затем однократно против полиомиелита, АКДС, гепатита В: реакции не наблюдались. Пищевой аллергии ранее не отмечалось; лекарственная аллергия: при нанесении крема Бепантен — отек кожи, гиперемия. Из перенесенных заболеваний: стоматит — 1 раз, ОРВИ — трижды.

Анамнез болезни. При неонатальном скрининге выявлена классическая фенилкетонурия: уровень фенилаланина в сыворотке крови повышен до 19 мг/дл. С 3 нед жизни назначена гипофенилаланиновая диета с использованием смеси аминокислот без фенилаланина, которую давали в качестве самостоятельного питания без добавления сцеженного грудного молока или адаптированных молочных смесей. С 2 мес жизни без видимой причины появилась сыпь в области промежности. Лечение не проводилось. Через 2 нед сыпь слилась. С рождения до 3 мес прибавка в весе 1 кг. В дальнейшем — потеря в массе тела (300 г). Проводилось местное лечение и антигистаминная терапия (препараты уточнить не удалось). После кратковременного эффекта, вновь возникло ухудшение, сыпь распространилась на всю зону промежности. Девочка была госпитализирована в возрасте 4 мес в стационар по месту жительства (длительность болезни 2,5 мес). При обследовании: невыраженная эозинофилия, анемия; гипопроотеинемия; со стороны кожи — высев стафилококка эпидермального; УЗИ печени — неоднородность паренхимы с гиперэхогенными мелкоочечными включениями в 3-м сегменте, в селезенке — кальцинаты. Проводимое лечение — антибиотики широкого спектра действия, противогрибковая терапия, антигистаминные препараты и гормональные мази — без эффекта. В связи с ухудшением состояния, появлением отека синдрома, распространением дерматита, усилением мокнутия были назначены преднизолон в дозе 30 мг парентерально, инфузия альбумина. При выписке поставлен диагноз: «Атопический дерматит тяжелого течения, осложненный вторичным инфицированием бактериально-грибковой этиологии. Энтеропатический акродерматит? Фенилкетонурия. Дистрофия. Гипотрофия. Анемия. Мочевая инфекция».

В связи с тяжелым, неконтролируемым течением заболевания ребенок был направлен в Научный центр здоровья детей.

При поступлении: состояние девочки тяжелое. Питание резко снижено. Беспокойная, кричит. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Температура



Пациентка С., 4 месяца. Дерматит вследствие неправильного лечения фенилкетонурии. Состояние девочки на момент поступления

36,6°C. Масса тела 4900 г (дефицит 15%), рост 62 см. Кожные покровы бледные; в области щек, подбородка — мокнутие, корки, гиперемия, трещины. Нижние конечности, зона ягодиц, промежности, нижней трети живота — эксудация, гиперемия, крупнопластинчатое шелушение, большие участки эрозивной поверхности, на дне эрозий слабая эпителизация. Периферические лимфоузлы не увеличены. Выраженная контрактура тазобедренных суставов, вероятно, связанная с кожным процессом. В области лучезапястных суставов — гиперемия, лихенизация. Выраженный зуд. Зев спокойный. ЧД 40 в мин. В легких — пуэрильное дыхание, проводится во все отделы. ЧСС 110 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум. Живот мягкий, безболезненный при глубокой пальпации, печень +2 см от края реберной дуги по среднеключичной линии, край мягкий, безболезненный при пальпации. Стул до 6 раз в день, кашицеобразный, мочеиспускание не нарушено. Индекс SCORAD 84.

Дифференциальный диагноз проводился с энтеропатическим акродерматитом, инфекционным процессом (инфекция мочевых путей), а также ятрогенией (т.е. последствием длительной исключительно безфенилаланиновой диеты), сопровождающейся атопическим дерматитом.

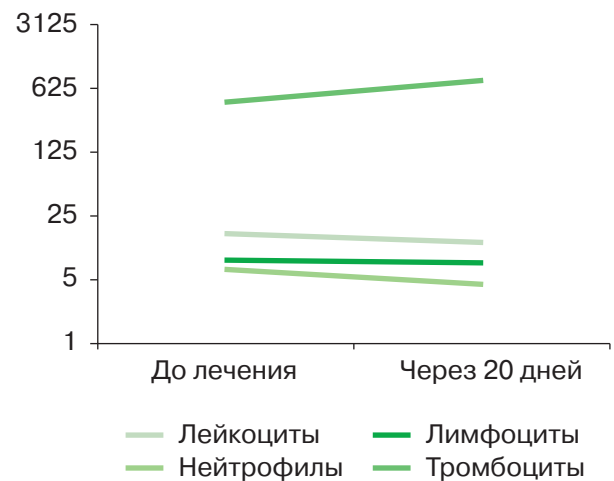
На основании данных анамнеза и осмотра: отягощенная наследственность по аллергическим болезням, наличие зуда, поражение кожи в области лучезапястных суставов, вовлечение в процесс области лица, непрерывно рецидивирующее течение болезни, лекарственная аллергия, при обследовании — эозинофилия, увеличение уровня общего IgE.

Дефицит фенилаланина был подтвержден результатом двукратного исследования крови: значительное снижение уровня аминокислоты натоцак — 0,4 мг%. Таким образом, тяжесть состояния и неэффективность проводимой до поступления ребенка в стационар терапии были обусловлены дефицитом аминокислоты фенилаланина из-за нерационально организованной диетотерапии и вскармливания девочки исключительно лечебной смесью без содержания фенилаланина.

Лечение. С первых дней пребывания в стационаре в питание ребенка была введена специализированная смесь на основе гидролизата сывороточных бел-

ков в количестве 50% суточной нормы потребления, остальные 50% белка восполнялись за счет смеси на основе аминокислот без фенилаланина. Медикаментозное лечение включало короткий курс преднизолона в дозе 1,5 мг/кг перорально со снижением дозы и полной отменой на 7-й день терапии. Наружно для подавления роста условно-патогенной микрофлоры применялись антисептические средства (1% раствор метиленовой сини), а до полного разрешения аллергического воспаления — топические глюкокортикостероиды (эмульсия Адвантан). В динамике при обследовании отмечена нормализация уровней нейтрофилов, лимфоцитов и лейкоцитов на фоне увеличения уровня тромбоцитов.

На фоне комплексной терапии состояние ребенка нормализовалось. Полностью купированы проявления атопического дерматита. Уровень эозинофилов на 10-й день $0,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма); отмечено снижение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, увеличение тромбоцитов при неизменном количестве лимфоцитов. Катамнестические осмотры через 1 год и в возрасте 4 лет показали, что девочка находится в периоде клинической ремиссии атопического дерматита; физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту.



Динамика уровней клеток периферической крови у ребенка Д.С. с тяжелым течением атопического дерматита после проведенного лечения системными глюкокортикостероидами



Вид ребенка в момент выписки из стационара: купированы проявления атопического дерматита

Список рекомендованной литературы

1. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузнецова Л.М., Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Тимофеева А.Г., Конь И.Я., Новиков П.В. Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией. Методическое письмо, 3-е изд. Москва. 2012. 83 с.
2. Giovannini M., Verduci E., Salvatici E., Paci S., Riva E. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab (Lond)*. 2012 Feb 3; 9 (1): 7.

ЦИСТИНОЗ (CYSTINOSIS)

МКБ-10: E72.0; **OMIM** 219800

Определение. Цистиноз — наследственное заболевание, при котором в различных органах и тканях происходит внутрилизосомальное накопление цистина и отложение его кристаллов.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. В США встречается с частотой 1:200 000 новорожденных; в Европе 1:179 000; ювенильная и взрослая формы отмечаются менее чем в 5% случаев.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутация в гене *CTNS*, кодирующем лизосомальный переносчик цистина — цистинозин. В связи с нарушением синтеза цистинозина — интегрального белка лизосомальной мембраны — становится невозможным перенос цистина из лизомы в цитоплазму, вследствие чего происходит его внутрилизосомальное накопление в различных органах и тканях, приводящее к их повреждению и нарушению функции.

Клинические проявления

Выделено 3 клинические формы болезни, различающиеся по тяжести и времени дебюта. Наиболее тяжело протекает классическая инфантильная нефропатическая форма цистиноза. Ювенильная, или промежуточная, форма также сопровождается поражением почек, но с манифестацией в подростковом возрасте. Взрослая, или «доброкачественная», форма цистиноза проявляется поражением глаз с развитием фотофобии без признаков вовлечения других органов. При этом варианте болезни кристаллы цистина откладываются только в роговице глаза и костном мозге.

Нефропатическая форма цистиноза проявляется у детей раннего возраста, как правило, к 6–12 месяцам. Наиболее характерные симптомы: задержка роста, полиурия, полидипсия, рвота, запоры, рахитические изменения скелета, резистентные к витамину D. На первый план, как правило, к возрасту 1 года выступает синдром Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, гипофосфатемия, ацидоз). В почках отложения цистина обнаруживаются в канальцах, интерстиции, что в дальнейшем приводит к склерозированию почечной ткани.

Орган зрения. Ранним и патогномичным симптомом болезни является отложение кристаллов в роговице и конъюнктиве. Корнеальные кристаллы почти всегда имеются к возрасту 16 месяцев и выявляются при осмотре с помощью щелевой лампы в виде игольчатых опалесцирующих помутнений. Во второй декаде жизни развивается фотофобия и возможно возникновение тяжелой кератопатии с нарушением зрения.

Кроме почек и роговицы, цистин откладывается и в других органах и тканях (особенно железистых), нарушая их функции. Очень высокое содержание цистина в лейкоцитах крови.

Щитовидная железа: гипотиреоз.

Репродуктивные органы: гипогонадизм, нарушение пубертата.

Поджелудочная железа: экзокринная недостаточность, инсулин-зависимый сахарный диабет.

Печень и селезенка: гепатоспленомегалия, узелковая дегенеративная гиперплазия.

Мышцы: дистальная вакуолярная миопатия, нарушения глотания.

ЦНС: кальцификация, атрофия, псевдоопухоли мозга.

Диагностика

Ранняя верификация диагноза и своевременное начало специфической терапии цистеамином имеют решающее значение для прогноза болезни. Диагноз цистиноза подтверждается определением высокого уровня цистина в гранулоцитах — отношение концентрации цистина к концентрации белка более 0,5 нмоль/мг белка. Для верификации цистиноза считается достаточным выявление кристаллов в роговице у пациента с синдромом Фанкони. Ранний диагноз может быть установлен и с помощью молекулярно-генетического исследования. При наличии в семье хотя бы одного ребенка с цистинозом при каждой следующей беременности рекомендуется пренатальная диагностика болезни: измерение уровня свободного цистина в культуре амниоцитов или клетках ворсин хориона, а также с помощью генетического исследования.

Дифференциальный диагноз:

- другие тубулопатии;
- тирозинемия;
- галактоземия.

Лечение. Лечение цистиноза состоит из симптоматической и специфической терапии. Симптоматическая терапия направлена на коррекцию тубулярных потерь бикарбоната, воды, калия, натрия, фосфата под контролем их уровней в плазме. Назначают препараты витамина D для лечения рахита, L-тироксин — для коррекции гипотиреоза, L-карнитин — до 50 мг/кг — для поддержания метаболических процессов; при задержке роста используют препараты рекомбинантного гормона роста.

Специфическая терапия цистиноза состоит в назначении цистеамина — единственного вещества, доказавшего свою эффективность в качестве супрессора отложения цистина внутри лизосом. Цистеамин проникает в лизосому, где расщепляет цистин на две молекулы цистеина и затем соединяется с одной из них с помощью дисульфидной связи. Образующиеся при этом цистеин-цистеаминовый комплекс и цистеин не нуждаются в цистинозине для выхода из лизосомы. Дисульфидное соединение, являющееся аналогом лизина, переносится в лизиновый порт. Лечение должно начинаться сразу после подтверждения диагноза. Доза препарата постепенно, в течение 6–8 недель, увеличивается от 0,2 до 1,3 г/м² в день. Максимальная доза составляет 1,95 г/м² в день. Цистамин

хорошо всасывается, его максимальный эффект развивается через 1–2 часа и длится не более 6 часов, поэтому суточная доза должна назначаться в четыре приема. Поскольку ответ на терапию вариабельный, эффективность и достаточность дозы препарата контролируются определением концентрации цистина в гранулоцитах. Оральная терапия цистеамином не приводит к растворению кристаллов в роговице. Этого эффекта можно достичь применением глазных капель, содержащих цистеамин.

Лечение цистеамином после трансплантации почки продолжается для воздействия на экстраренальные проявления цистиноза.

Прогноз. Прогноз заболевания неблагоприятный: при отсутствии специфической терапии терминальная уремия в среднем развивается к 10-летнему возрасту.

В Северной Америке и Европе цистиноз составляет приблизительно 5% случаев хронической почечной недостаточности у детей. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации (The European Dialysis and Transplant Association Registry), средний возраст детей с цистинозом, нуждающихся в заместительной терапии, составляет 9,5 лет.

В конце 60-х годов в связи с развитием трансплантации почки продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась. Однако, и после пересадки донорской почки продолжается отложение кристаллов цистина в других органах, включая мышцы, головной и костный мозг, печень, селезенку, лимфатические узлы, роговицу, конъюнктиву, щитовидную железу, поджелудочную железу, яички и кишечник, что требует пожизненной терапии цистеамином.

Клинический пример

В нефрологическое отделение НЦЗД поступил ребенок в возрасте 3 лет.

Из анамнеза: с 6-месячного возраста отмечается задержка физического развития, периодически — рвота. Первый зуб прорезался в 11 мес. С 12 мес выявлена деформация нижних конечностей. В возрасте 1,5 лет выявлены выраженная анемия (Hb 77 г/л), гиперазотемия (креатинин 99 мкмоль/л, мочевины 7,4 мкмоль/л), гипокалиемия (1,43 мкмоль/л), повышенный уровень щелочной фосфатазы (до 440 ЕД/л), снижение уровня свободного тироксина в сыворотке крови. С 2 лет обнаружены выраженный метаболический ацидоз, гиперпаратиреозидизм (паратгормон до 250 ммоль/л), глюкозурия, полидипсия, полиурия.

При осмотре в отделении: задержка физического развития: рост 77 см, масса тела 8,75 кг (10-й перцентиль), рахитические изменения (развернутая апертура грудной клетки, блюдцеобразная деформация метафизов длинных трубчатых костей), О-образная деформация стоп с варусной установкой.

По лабораторным данным: снижение концентрационной функции почек (относительная плотность мочи 1000–



Внешний вид пациентки с цистинозом

1003), сохранная азотовыделительная функция (СКФ 87 мл/мин), протеинурия до 0,1 г/сут, глюкозурия до 5,6 г/л; выраженный метаболический ацидоз (рН — 7,14; ВЕ — (-20,5) ммоль/л, SB — 9,3 ммоль/л). Аминокислотный состав крови в пределах нормы, аминокацидурия.

По данным УЗИ почек: размеры почек ниже возрастных, отсутствие дифференцировки почечной паренхимы.

По данным рентгенографии костей: признаки остеопороза.

Молекулярно-генетический анализ: цистиноз.

Офтальмологический осмотр: кератопатия с отложением кристаллов цистина в строме роговицы.

Диагноз. Наличие синдрома Фанкони (тотальное повреждение проксимальных канальцев почек: глюкозурия, протеинурия, метаболический ацидоз, полиурия, полидипсия, а также отставание в физическом развитии, рахитические изменения) и результаты молекулярно-генетического анализа позволили установить цистиноз.

Лечение: назначена симптоматическая терапия с эффективной коррекцией анемии, ацидоза; патогенетическая терапия: Цистагон в виде глазных капель и *per os* (Orphan Europe Srl, Германия; в РФ препарат не зарегистрирован).

Ребенок находится под совместным наблюдением нефрологов и трансплантологов для выполнения пересадки почки при формировании ХПН.



Отложения кристаллов в роговице



Рентгенограмма нижних конечностей ребенка с цистинозом — блюдцеобразная деформация метафизов длинных трубчатых костей

Список рекомендованной литературы

1. Broyer M., Gubber M. Cystinosis, from Oxford of Clinical Nephrology, 3rd ed. *Oxford University Press*. 2005. P. 2367–2373.
2. Kleta R., Dohil R., Kaskel F., Goodyer P., Guay-Woodford L.M., Harms E., Ingelfinger J.R., Koch V.H., Langman C.B., Leonard M.B., Mannon R.B., Sarwal M., Schneider J.A.,

- Skovby F., Sonies B.C. NIH office of rare diseases. First NIH/Office of rare diseases conference on cystinosis: past, present and future. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 452–454.
3. Langman C.B., Greenbaum L.A., Sarwal M. et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell Cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:1112–1120.
 4. Levtchenko E. Cystinosis. Improved medical care and new insights into pathogenesis. *Printpartners Ipskamp Enschede. The Netherlands.* 2005. 180 p.
 5. Servais A., Moriniere V., Grunfeld J.P., Noel L.H., Goujon J.M., Chadeaux-Vekemans B., Antignac C. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 27–35.
 6. Stokes M.B., Jernigan S., D'Agati V.D. Infantile nephropathic cystinosis. *Kidney Int.* 2008; 73: 782–786.
 7. Tsilou E.T. Rubin B.I., Ree G., Dogulu C.F., Fitzgibbon E.J., Kaiser-Kupper M.I., Rennert O.M. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology.* 2006; 113: 1002–1009.

ЧЕРЕПНО-КЛЮЧИЧНЫЙ ДИЗОСТОЗ (CLEIDOCRANIAL DYSOSTOSIS)

МКБ-10: Q74.0; OMIM 119600

Определение. Черепно-ключичный дизостоз — наследственное заболевание, представляет собой генерализованную скелетную дисплазию, характеризуется дефектами развития костей черепа, поздним закрытием родничков и оссификацией черепных швов, а также недоразвитием или отсутствием ключиц, поздним прорезыванием зубов.

Синонимы: черепно-ключичная дисплазия, клейдокраниальный дизостоз, синдром Шейтхауэра–Мари–Сентона.

Эпидемиология. Распространенность ключично-черепного дизостоза 1:1 000 000, но это, скорее всего, условная статистика. В специальной литературе описано более 500 случаев болезни.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Примерно 1/3 случаев представляют собой «свежие» мутации.

Заболевание встречается у мужчин и женщин с равной частотой, ему подвержены все расы.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено мутацией в гене *Runx2*, который расположен на коротком плече 6-й хромосомы (6p21). Происходит нарушение дифференцировки хондроцитов в целом и клеток-предшественниц в ключице в частности.

Клинические проявления

Основные симптомы черепно-ключичного дизостоза.

- Недоразвитие или отсутствие одной или обеих ключиц. При отсутствии или недоразвитии ключицы плечевой пояс резко сужен, надплечья покаты и опу-



Недоразвитие или отсутствие ключиц у больного с черепно-ключичным дизостозом



Возможность соприкосновения плечами спереди грудины у больного с черепно-ключичным дизостозом

щены. Отмечается избыточная подвижность в плечевых суставах, возможно даже соприкосновение плечами спереди грудины.

- Задержка закрытия (окаменения) пространства между костями черепа (родничков); могут формироваться дополнительные костные включения. Большой родничок может оставаться открытым в течение всей жизни.
- Нарушение формирования корней зубов, задержка в прорезывании молочных и постоянных зубов (до 25–30-летнего возраста могут не меняться молочные зубы). Удаление молочных зубов не облегчает прорезывания постоянных, а удаление постоянных зубов бывает затруднено из-за деформации их корней. Часто встречаются сверхкомплектные зубы.

В большинстве случаев также наблюдаются:

- низкий рост по сравнению с родственниками,
- брахицефалия,
- орбитальный гипертелоризм,
- высокий и выдающийся вперед лоб,
- недоразвитие костей таза.

Частые симптомы

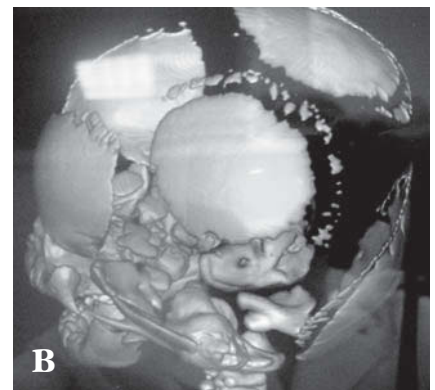
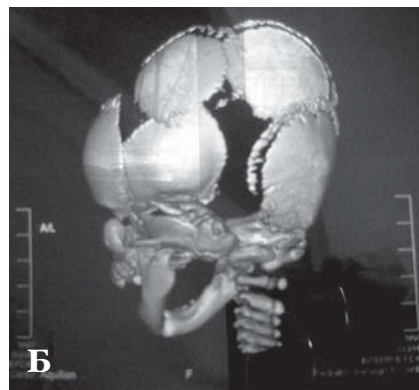
Рост. Легкая или умеренная задержка роста.

Голова. Брахицефалия с выступающими лобной, затылочной и теменными костями; позднее закрытие родничков и черепных швов; позднее или неполное развитие придаточных пазух носа и сосцевидных ячеек; вормиевы кости; маленькая клиновидная кость; утолщение свода черепа; гипоплазия средней части лица; запавшая переносица; узкое высокое небо; орбитальный гипертелоризм.

Зубы. Позднее прорезывание (особенно постоянных зубов); гиподонтия; деформация корней; ретенционные кисты; гипоплазия эмали; множественный кариес; полиодонтия.

Грудная клетка. Отсутствие или недоразвитие ключиц в сочетании с недоразвитием прикрепляемых к ним мышц; узкая грудная клетка с короткими, круто спускающимися ребрами.

Кисти. Удлинение II пястной кости, укорочение средних фаланг II и V пальцев, укорочение и коническое сужение дистальных фаланг, загибание ногтей в сторону ладони, конические эпифизы фаланг у детей; добавочные проксимальные эпифизы пястных костей, сливающиеся в детском возрасте; медленное обызвествление костей запястья.



А–В. Незаращение костей черепа, открытый родничок

Другие аномалии скелета. Позднее обызвествление лобковых костей, широкий лобковый симфиз, узкий таз, широкая головка и короткая шейка бедренной кости (иногда с варусной деформацией шейки), латеральная вырезка на проксимальном эпифизе бедренной кости, спондилез, спондилолистез.

Редкие симптомы

Шейные ребра, маленькие лопатки, сиригомелия, сколиоз, кифоз, уплотнение вертлужных впадин, X-образное искривление ног, плоскостопие, остеосклероз, хрупкость костей, тугоухость, расщелина неба, нижняя микрогнатия.



Изменения лицевого черепа — гипоплазия средней части лица, запавшая переносица, орбитальный гипертелоризм

Диагностика

Диагностика черепно-ключичного дизостоза основана на клинических симптомах и *рентгенологических исследованиях*, которые включают изображения черепа, грудной клетки, таза и рук. Главный рентгенологический симптомом — дефекты ключиц. Обычно отсутствует наружный (акромиальный) конец ключицы, в то время как внутренний (грудинный) конец присутствует. Но иногда ключица состоит из двух фрагментов. Полное отсутствие ключицы встречается редко.

При *молекулярно-генетическом исследовании* мутации гена *RUNX2* обнаруживаются у 60–70% людей с диагнозом «Ключично-черепной дизостоз».

Дифференциальный диагноз:

- пикнодизостоз;
- черепно-лицевой дизостоз.

Лечение. Чаще всего необходимо лечение зубов, как наиболее значимой проблемы, причем начинать надо с детского возраста:

- удаление молочных зубов,
- удаление сверхкомплектных зубов,
- ортодонтическое лечение.

Неправильное развитие ключицы может повлечь за собой сдавление плечевого нервного сплетения, а также общую мышечную слабость верхних конечностей. При резко выраженных явлениях сдавления вполне целесообразно хирургическое вмешательство. При частичном дефекте ключицы возможна костно-пластическая операция — замещение костного дефекта ауто- или аллотрансплантатом. При полном отсутствии ключиц хирургическое лечение нецелесообразно. Консервативная терапия заключается в лечебной гимнастике.

Важно предотвращать инфекции придаточных пазух носа и среднего уха.

Если плотность костей ниже нормы, то необходимо лечение кальцием и витамином D. Профилактическое лечение при остеопорозе следует начинать в раннем возрасте.

Прогноз. Прогноз благоприятен для жизни, однако, заболевание в целом, конечно, неизлечимо. Несмотря на задержку роста, психическое развитие у детей обычно нормальное.

Список рекомендованной литературы

1. Mundlos S., Mulliken J.B., Abramson D.L., Warman M.L., Knoll J.H., Olsen B.R. Genetic mapping of cleidocranial dysplasia and evidence of a microdeletion in one family. *Hum Mol Genet.* 1995; 4: 71.
2. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: Clinical and molecular genetics. *Am J Med Genet.* 1999; 36: 177.
3. Cohen M.M. RUNX genes, neoplasia, and cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet.* 2001; 104: 185–188.
4. Cooper S.C., Flaitz C.M., Johnston D.A., Lee B., Hecht J.T. A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet.* 2001; 104: 1–6.

РАЗДЕЛ II.

ДРУГИЕ РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

АТРЕЗИЯ ХОАН (CHOANAL ATRESIA)

МКБ-10: Q30.0

Определение. Атрезия хоан — частичное или полное заращение хоан соединительной, хрящевой или костной тканью.

Врожденная атрезия хоан является редким врожденным пороком развития верхних дыхательных путей и возникает вследствие нарушения эмбриогенеза полости носа. Впервые было описано Roederer в 1755 г.

Эпидемиология. Частота встречаемости составляет 1:7000 новорожденных. У девочек встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков. Генетический аспект хоанальной атрезии остается неясным и, вероятно, многофакторным. При семейных случаях хоанальной атрезии большинство из них являются спорадическими. Хромосомные аномалии определяются у 6% младенцев с врожденной атрезией хоан.

Атрезия хоан в 50% случаев может сочетаться с другими множественными врожденными пороками развития. Наиболее распространенным является CHARGE-синдром (Coloboma — колобома, Heart defect — врожденный порок развития сердца, Atresia choanae — атрезия хоан, Retarded growth and development — задержка роста и развития, Genital anomalies — аномалии наружных половых органов, Ear anomalies — аномалии развития ушных раковин и/или глухота). Для постановки диагноза CHARGE-синдрома необходимо не менее 4 из указанных пороков развития, с обязательным включением колобомы и атрезии хоан. Различают костную, мембранозную и смешанную (костно-мембранозную) формы, а также одно- (65–75%) и двустороннюю атрезия хоан. Большинство детей с CHARGE-синдромом имеют двустороннюю атрезия хоан. В 30% случаев встречается костная атрезия, в 70% — костно-мембранозная форма.

Этиология, патогенез. Существует несколько теорий происхождения антропоанальных атрезий: длительное сохранение щечно-глоточной мембраны; недостаточность разрыва или сохранение носо-небной мембраны в период между 6-й и 12-й нед гестации; медиальный рост вертикального и горизонтального отростка небной кости; атипичное скопление мезодермы, формирующее хоанальную область; нарушение направления роста мезодермы, вследствие местных факторов.

Клинические проявления

Наиболее тяжело протекает двусторонняя полная атрезия хоан. Проявляется полным отсутствием носового дыхания и сопровождается развитием респираторного дистресс-синдрома в период новорожденности. Во время кормления у детей развивается прогрессирующая обструкция дыхательных путей, возникает цианоз. При плаче — явления цианоза купируются, состояние ребенка улучшается до того момента, пока ребенок не закроет рот. Эти приступы циклично повторяются. Полная носовая обструкция может привести к асфиксии и потребовать проведе-

ние реанимационных мероприятий. В большинстве случаев диагноз двусторонней полной атрезии хоан удается установить в течение первых месяцев жизни: эти дети с выраженной одышкой, быстро утомляются при кормлении, часто срыгивают, поперхиваются. Классическими признаками полной атрезии являются резкое затруднение носового дыхания, циклический цианоз. Постоянное слизисто-гнойное отделяемое из носа у таких детей может привести к развитию рецидивирующего среднего отита, этмоидита и гнойного дакриоцистита.

Неполная форма врожденной двусторонней или односторонней хоанальной атрезии может диагностироваться позднее в связи с тем, что носовое дыхание иногда компенсируется через здоровую половину носа. У этих детей отмечается затруднение носового дыхания, поперхивание и срыгивание во время кормления. При передней риноскопии слизистая оболочка полости носа бледная, с цианотичным оттенком; отмечается скопление густой тягучей слизи по дну полости носа.

С возрастом у таких детей прогрессирует деформация лицевого скелета.

Диагностика

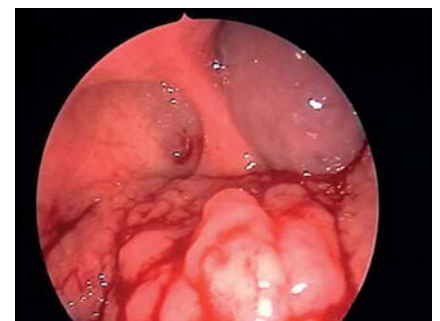
Необходим тщательный сбор наследственного и семейного анамнеза, а также исключение CHARGE-синдрома. Каждый новорожденный с врожденной атрезией хоан должен быть тщательно обследован кардиологом для исключения врожденных пороков сердца. Также проводят переднюю риноскопию и фиброэндоскопию. У большинства пациентов при эндоскопическом исследовании выявляется узкая носоглотка, расширенный сошник, медиализированная боковая стенка носа и/или готическое (куполообразное) твердое небо.

Компьютерная томография, особенно в аксиальной проекции, является основным методом диагностики. Позволяет оценить выраженность костного и хрящевого компонента атрезии, а также выявить сопутствующие изменения полости носа: искривление заднего отдела носовой перегородки, утолщение боковой костной стенки, расширение сошника.

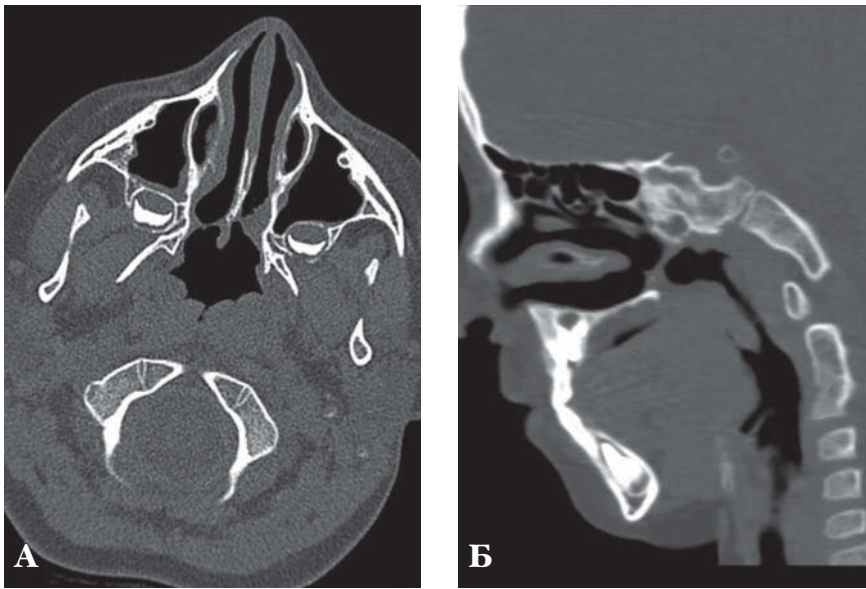
Лечение. При врожденной двусторонней полной атрезии хоан необходимо незамедлительное выполнение хирургического вмешательства, которое необходимо производить сразу после рождения ребенка и уточнения диагноза. Новорожденным и грудным детям целесообразно производить чрезносовую реконструкцию хоан под контролем эндоскопа с частичной резекцией заднего края сошника и последующим формированием стойкого хоанального отверстия. Данный метод является наименее травматичным и сопровождается минимальной кровопотерей. Чем раньше поставлен диагноз и произведено оперативное вмешательство, тем меньше процент ослож-



Хоанальная атрезия при оптической эндоскопии со стороны полости носа. Эндоскоп 0°



Хоанальная атрезия при оптической эндоскопии со стороны носоглотки. Эндоскоп 70°



А, Б. Компьютерная томография черепа в сагитальной (А) и аксиальной (Б) проекциях. Полная двусторонняя мембранозная атрезия хоан

нений и выше эффективность лечения.

Детям старше 3 месяцев жизни, а также при выявлении сочетанных аномалий полости носа и CHARGE-синдрома с 2 лет некоторые авторы рекомендуют использовать эндоскопический метод через твердое небо (транспалатинный доступ). Из-за высокой травматичности, большой кровопотери и значительной длительности оперативного вмешательства данный метод не применяется у новоро-

жденных и грудных детей. Для предупреждения развития рестеноза в сформированные хоанальные отверстия устанавливают стенты на срок от 4 до 8 нед, хотя в последнее время эта тактика оспаривается.

Прогноз. При отсутствии своевременного лечения атрезии хоан у детей может развиваться хроническая патология ЛОР-органов и бронхолегочной системы.

При двусторонней врожденной полной костной атрезии задержка реанимационных мероприятий может привести к летальному исходу.

Эффективность хирургического лечения составляет 50–80%.

Клинический пример

Больная С., 6 лет. Поступила в ЛОР отделение с жалобами на длительное затруднение носового дыхания, преимущественно с левой стороны, постоянное слизисто-гнойное отделяемое из левой половины носа. Анамнез: симптомы отмечаются с рождения: наблюдалась у ЛОР-врача, проходила антибактериальное и местное лечение по поводу хронического ринита, хронического левостороннего гайморита, гнойного аденоидита. На фоне проводимого лечения состояние ребенка не улучшалось. Девочка была направлена на госпитализацию с диагнозом «Левосторонний хронический гайморит».

ЛОР-статус при поступлении. Носовое дыхание слева отсутствует. Слизистая оболочка полости носа отечная, бледно-синюшного цвета. Перегородка носа S-образно искривлена. В общем и среднем носовом ходе слева — обильное вязкое слизисто-гнойное отделяемое. Слизистая оболочка полости рта розовая, чистая; отмечается ее сухость. Небные миндалины гипертрофированы (I степени), розовые, чистые. Правая барабанная перепонка серая, опознавательные контуры четкие. Левая барабанная перепонка тусклая, втянута, контуры нечеткие.

Оптическая эндоскопия: левый общий носовой ход воронкообразно суживается и заканчивается слепо в виде кармана. При пальпации отмечается препятствие костной плотности.

Оптическая эпифарингоскопия: левая хоана закрыта костной перемычкой, покрытой неизменной слизистой оболочкой. Задний конец нижней носовой раковины отечен, компенсаторно увеличен. В своде носоглотки аденоидная ткань. Диагностирована полная костная атрезия левой хоаны.

Диагноз подтвержден данными КТ.

Ребенку была произведена левосторонняя эндоскопическая эндоназальная хоаноластика с полным восстановлением носового дыхания с последующим стентированием. Состояние при выписке удовлетворительное.

При контрольном осмотре через 6 мес после выписки: носовое дыхание свободное, сформированная хоана состоятельна.

Список рекомендованной литературы

1. Болезни уха, горла носа в детском возрасте: национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 736 с. (серия «Национальные руководства»).
2. Шевцов В.В. Хирургическое лечение рубцово-обструктивных заболеваний полости носа у взрослых и детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2008. 24 с.
3. Assanasen P., Metheetrairut C. Choanal Atresia. *J Med Assoc Thai.* 2009; 92 (5): 699–706.
4. Wetmor R.F., Muntz H.R., McGill T.J. Pediatric Otolaryngology: principles and practice pathways. 2nd ed. *Thieme.* 2012. 954 p.
5. Vatansever U., Duran R., Acuna B., Koten M., Kemal Adali M. Bilateral Choanal Atresia in Premature Monozygotic Twins. *Journal of Perinatology.* 2005; 25: 800–802.

БОЛЕЗНЬ КРОНА (CROHN'S DISEASE)

МКБ-10: K50; OMIM 266600

Определение. Болезнь Крона — воспалительное заболевание кишечника с вовлечением в процесс всех слоев стенки желудочно-кишечного тракта, для которого характерны сегментарное трансмуральное воспаление и гранулематозные изменения. Следствием трансмурального воспаления является образование свищей и абсцессов.

Синонимы: гранулематозный энтерит, регионарный энтерит, трансмуральный илеит, терминальный илеит.

Эпидемиология. Распространенность в различных популяциях колеблется от 2,6 до 7,4 на 100 тыс. населения, отмечаются значительные вариации по градиенту север–юг. Все более часты случаи манифестации у детей в возрасте до 2 лет.

Этиология, патогенез. Неизвестны.

Факторы риска

- Наследственная предрасположенность.
- Кишечные и детские инфекции.
- Стрессовые факторы.
- Нарушения питания.
- Аппендэктомия.
- Нарушения состояния иммунной системы.

Классификация

- По форме: воспалительная, структурирующая, пенетрирующая.
- По локализации: поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поражение тонкой кишки, толстой кишки, аноректальные поражения, сочетанное поражение.
- По активности: низкая, умеренная, высокая.



Перианальное поражение у ребенка при болезни Крона



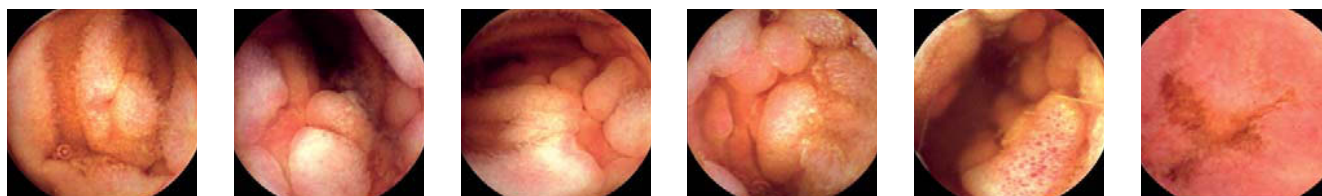
Перианальные поражения



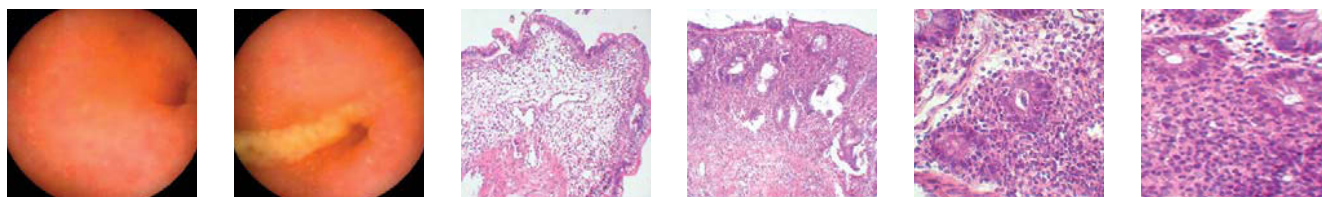
Афтозное поражение слизистой оболочки толстой кишки у ребенка с болезнью Крона



Воспаленный анальный сосочек у ребенка с болезнью Крона



Видеокапсульная эндоскопия. Глубокие щелевидные дефекты в глубоких отделах тонкой кишки у ребенка с болезнью Крона



Межпетлевые свищи в тонкой кишке у ребенка с болезнью Крона

подвздошная

поперечно-ободочная

восходящая

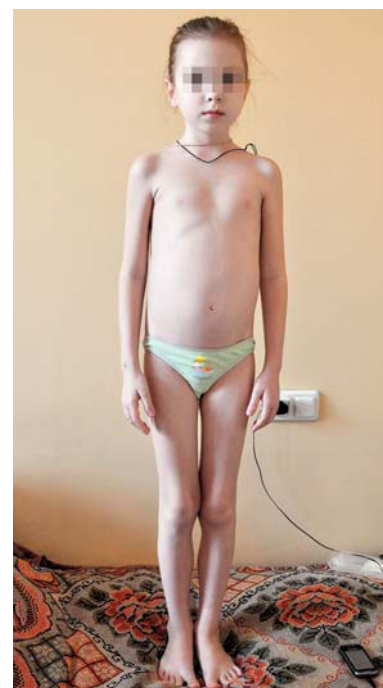
нисходящая

Гистологическое исследование слизистой оболочки кишки (лестничная биопсия): эпителиоидная гранулема, глубокие язвы, проникающие в подслизистый или мышечный слой, плотная воспалительная инфильтрация в строме слизистой оболочки, регионарное поражение, трансмуральное поражение

- По характеру течения: острое (с фульминантным или постепенным началом), рецидивирующее, непрерывное.
- По стадии: обострение, ремиссия.
- По ответу на гормональную терапию: гормонозависимая, гормонорезистентная форма.

Клинические проявления

- Эпизоды диареи.
- Примесь крови в стуле.
- Боль в животе различной локализации и интенсивности.
- Ночные дефекации.
- Тенезмы.
- Лихорадка неясного генеза.
- Анемия неясного генеза.
- Потеря массы тела.
- Отставание в росте.
- Кишечная непроходимость.
- Парапроктит.
- Пальпируемый абдоминальный инфильтрат.
- Анальная трещина, не связанная с запорами.
- Перианальные поражения.
- Внекишечные проявления:
 - артропатии (артрит, анкилозирующий спондилит);
 - узловатая эритема, псориаз, пиодермия, афтозный стоматит;



Внешний вид девочки с болезнью Крона (отставание физического развития (10-й перцентиль), бледность кожных покровов в результате анемии, увеличение живота за счет метеоризма. Диагноз установлен спустя 7 лет после постепенного появления симптомов болезни в виде анемии, эпизодов лихорадки неясного генеза, артропатии, абдоминального синдрома

- ирит, увеит, иридоциклит;
- жировая дистрофия, желчнокаменная болезнь, склерозирующий холангит;
- остеопения, остеопороз.

Диагностика

Клиническая симптоматика (см. выше)

Лабораторная диагностика

- Общий анализ крови: лейкоцитоз, железодефицитная анемия, повышение СОЭ, тромбоцитоз.
- Биохимический анализ крови: повышение содержания белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена, серомукоида и др.), гипопротейнемия, повышение содержания иммуноглобулинов, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия), положительные титры аутоантител *Saccharomyces cerevisiae* IgA и IgG.
- Исследование кала: повышение содержания фекального кальпротектина.

Данные эндоскопических методов

- Эзофагогастродуоденоскопия.
- Илеоколоноскопия — осмотр толстой и терминальных отделов подвздошной кишки со взятием лестничной биопсии.

Эндоскопические критерии:

- сегментарное поражение слизистой оболочки кишечника;
- отсутствие сосудистого рисунка;
- кровоточивость;
- афты, глубокие щелевидные язвы, эрозии;
- налет фибрина, гной на стенках кишечника;
- стенозы, отверстия свищевых ходов.

Дифференциальный диагноз:

- язвенный колит;
- острые кишечные инфекции, глистные инвазии;
- антибиотик-ассоциированные поражения кишечника;
- туберкулез кишечника;
- острая хирургическая патология;
- системные васкулиты;
- онкологические болезни;
- полипоз кишечника;
- целиакия;
- муковисцидоз;
- интестинальная форма аллергии.

Лечение:

- противовоспалительная терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (месалазины);

- терапия глюкокортикоидами;
- иммуносупрессивная терапия (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин);
- биологическая терапия (ингибиторы ФНО α — инфликсимаб и адалимумаб);
- симптоматическая терапия (антибиотики, сорбенты, ферменты, коррекция электролитных нарушений и т.д.);
- диетотерапия (в остром периоде возможно использование специализированной смеси Модулен АйБиДи, эффективность которого подтверждена для снижения потребности в медикаментозной терапии, при отсутствии эффекта на медикаментозную терапию, при стриктурах кишечника; данный продукт способствует индукции ремиссии, моделирует процессы воспаления и способствует восстановлению слизистой оболочки).

Прогноз. При раннем обнаружении и адекватной терапии — относительно благоприятный.

Список рекомендованной литературы

1. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. Болезнь Крона у детей. Принципы диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Gismera Saro C. et al. Is the incidence of chronic inflammatory bowel disease increasing? A 13-year prospective epidemiological study (1992–2004) in Gijon, Asturias, Spain. *Gut*. 2003; 52 (Suppl. VI–11th UEGW): A 165.
3. Jacobsen B.A. et al. Increasing incidence of inflammatory bowel disease in North Jutland country. A Danish population based study from 1978–2002. *Gut*. 2003; 52 (Suppl. VI–11th UEGW): A 79.
4. Mendelof A.I. The epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis. G. Jarnerot* (ed.), 1992.
5. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте. Прил. к журналу *Consilium Medicum*. 2002; 4 (6): 17–20.
6. Buller H., Chin S., Kirshchner B. et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Ped Gastroenerol Nutr*. 2002; 35: 151–8.
7. Simon H., Murch. et al. Inflammatory bowel disease: working group report of the second world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Ped Gastroenerol Nutr*. 2004; 6: 647–54.
8. Cheon J.H., Kim W.H. Recent advances of endoscopy in inflammatory bowel diseases. Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea. *Gut Liver*. 2007 Dec; 1 (2): 118–25. Epub 2007 Dec 31.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИГАНТСКИЙ НЕВОМЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС (GIANT CONGENITAL MELANOCYTIC NEVUS)

МКБ-10: D22; OMIM 164790

Определение. Врожденный гигантский невомеланоцитарный невус — редкое заболевание, в основе которого лежит неправильная миграция, дифференцировка меланоцитов с последующим накоплением их в структурах кожи, возможно, спинного и головного мозга.

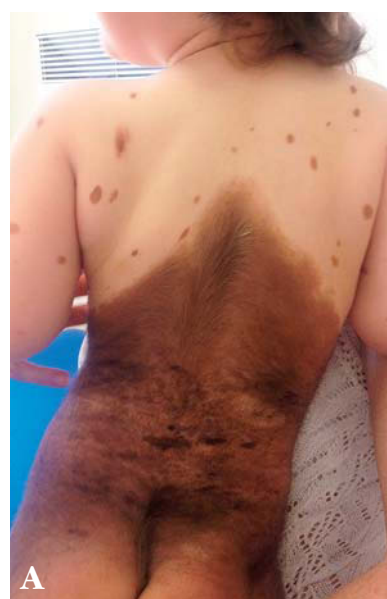
Синонимы: гигантский пигментный невус, врожденный невомеланоцитарный невус, нейрокожный меланобластоз.

Эпидемиология. Гигантские невусы отмечаются с частотой 1:500 000. Риск злокачественного перерождения составляет, по данным разных авторов, от 6 до 30%.

Этиология, патогенез. Врожденные меланоцитарные невусы возникают из меланобластов неврального гребня, в ходе эмбриогенеза мигрируют и формируют невус между 10-й нед и 6-м мес внутриутробного развития. Неизвестно, что заставляет при формировании кожи отдельные меланобласты мигрировать не так, как все остальные.

Клинические проявления

Гигантские пигментные невусы присутствуют с рождения или возникают вскоре после него. Это состояние характеризуется наличием гигантских очагов разных оттенков коричневого цвета, округлой или неправильной формы, неравномерной пигментацией, гладкой или неровной поверхностью, ростом волос (рис. А, Б).



А, Б. Внешний вид пациентки с гигантскими пигментными невусами

Располагаются подобные образования преимущественно дорсально, но возможна локализация на лице, конечностях. Характерно наличие множественных сателлитных очагов.

Ассоциации: при наличии гигантских невусов в области головы или вдоль позвоночника, а также сателлитных очагов повышается риск нейрокожного меланоза с поражением лептотомингеальных оболочек или паренхимы головного мозга.

Диагностика

- Внешний вид образования;
- обязательны консультации невролога, дерматоонколога;
- МРТ головного и спинного мозга;
- ЭЭГ.

Дифференциальный диагноз:

- пятнистый невус Шпилюс;
- пятна цвета кофе с молоком (болезнь Реклингхаузена, нейрофиброматоз I типа);
- монголоидные пятна;
- меланоз Беккера;
- невус Ота и Ито.

Лечение. Вид и объем терапевтических мероприятий зависят от каждого конкретного случая. При крупных невусах показана поэтапная эксцизия. При невозможности удаления обширного образования проводят регулярное наблюдение с частичной эксцизией подозрительных участков.

Прогноз. При гигантских невусах повышен риск малигнизации и лептотомингальной инфильтрации невусными клетками с развитием неврологической симптоматики.

Список рекомендованной литературы

1. de Wijn R.S., Zaal L.H., Hennekam R.C.M., van der Horst C.M.A.M. Familial clustering of giant congenital melanocytic nevi. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63: 906–913.
2. Kinsler V.A., Thomas A.C., Ishida M., Bulstrode N.W., Loughlin S., Hing S., Chalker J., McKenzie K., Abu-Amro S., Slater O., Chanudet E., Palmer R., Morrogh D., Stanier P., Healy E., Sebire N.J., Moore G.E. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J. Invest. Derm.* 2013; 133: 2229–2236.
3. Peter H. Hoger Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков. Зарубежное издание: “Kinderdermatologie”, 2013. 648 с.
4. Бернгард А. Коэн. Педиатрическая дерматология. М.: МЕДпресс-информ. 2015. 424 с.
5. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилквест Б.А., Паллер Эми С., Леффель Д. Дж. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Бином, 2012. Том 2. 1842 с.
6. Kelly J.W., Rivers J.K., MacLennan R., Harrison S., Lewis A.E. and Tate B.J. Sunlight: A major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1994; 30: 40–48. doi:10.1016/S0190-9622 (94)70005-2.
7. Адаскевич В.П., Коль П.К., Мяденец О.Д. Врожденный гигантский дермальный невус. *Клиническая дерматология и венерология.* 2008; 4: 50–55.

КЕРАТОДЕРМИЯ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННАЯ МУТИЛИРУЮЩАЯ (PALMOPANTAR KERATODERMA, MUTILATING, WITH PERIORIFICAL KERATOTIC PLAQUES)

МКБ-10: Q82.8; OMIM 614594

Определение. Кератодермия ладонно-подошвенная мутилирующая — редкое врожденное заболевание кожи, проявляющееся периорифициальными гиперкератотическими поражениями кожи и двусторонней ладонно-подошвенной кератодермией.

Редкий синдром, впервые описан Олмстедом в 1927 г.

Синонимы: синдром Олмстеда.

Эпидемиология. По данным литературы, на 2014 г. выявлено 46 случаев.

Тип наследования: не установлен. Заболевание чаще выявляется спорадически, хотя описаны семейные случаи по аутосомно-доминантному и X-сцепленному — более редкому в данной патологии — пути передачи.

Этиология, патогенез. Мутация гена *TRPV3* в хромосомном участке 17p13. Патогенез до конца на сегодняшний день не известен. Установлено, что мутация гена *TRPV3* приводит к апоптозу кератиноцитов, в результате активизируется процесс избыточной кератинизации: так происходит образование гиперкератотических изменений на коже.

Клинические проявления

Дебют заболевания — в младенческом возрасте. Возникает кератодермия на коже ладоней и подошв, а также периорифициальные гиперкератотические бляшки вокруг рта, носа, анального отверстия. Часто ладонно-подошвенная кератодермия сопровождается сгибательной контрактурой пальцев. В результате фиброза возможны кольцевидные перетяжки вокруг пальцев по типу ангул, приводящие к спонтанному дактилолизису. Постепенно возникает лейкокератоз слизистой оболочки полости рта. Развивается диффузная алопеция, дистрофия ногтей. Может наблюдаться гипергидроз ладоней и подошв, либо, наоборот, ангидроз. Иногда у пациентов отмечаются гиперкератотические линейные полосы на локтях, коленях, в подмышечных впадинах. Возможна ассоциация с системными процессами, включающими задержку роста, аномалии зубов, лабиринтную глухоту, атрофию зрительных нервов, дисплазию роговицы, кератит.

Диагностика

Заболевание диагностируется на основании клинических проявлений. Также исследуются мутации гена *TRPV3*. Может наблюдаться повышение IgE, эозинофилия.

Дифференциальный диагноз:

- эпидермолитическая ладонно-подошвенная кератодермия Фернера;
- кератодермия Унны–Тоста;
- болезнь острова Меледа;
- ладонно-подошвенная кератодермия Сиберта–Грейтера;
- синдром Лефевра–Папийона;
- синдром Фовинкеля;
- энтеропатический акродерматит (синдром Данбольта–Клосса).

Лечение. В системном лечении используют ретиноиды, препараты, улучшающие трофику и регенерацию тканей, антигистаминные препараты, витамины А и Е, в некоторых случаях — системные кортикостероиды. Наружно используют препараты на основе мочевины или салициловой кислоты для достижения кератолитического эффекта. При воспалительном характере кожного патологического процесса показаны наружные кортикостероидные средства. Возможно использование мазей в условиях окклюзии под полиэтиленовую пленку. При присоединении вторичной инфекции, в зависимости от ее природы, показаны антибактериальные или противогрибковые препараты (частое присоединение *Candida albicans*). В определенных случаях, когда гиперкератоз ладоней и подошв действует негативно на качество жизни, используют хирургический метод удаления наслоившихся роговых масс. Также в ряде случаев можно использовать лазер, углекислый газ и криодеструкцию очагов.

Прогноз: неблагоприятный для излечения.

Клинический пример

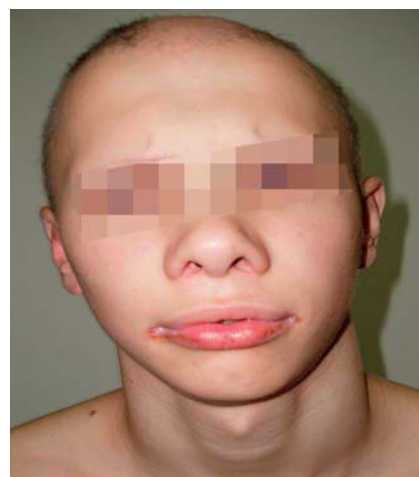
Мальчик, возраст 11 лет. В первый год жизни наблюдался дерматологом по поводу гиперкератоза подошв. В возрасте 4 лет присоединилось поражение кожи ладоней. Проводимая наружная терапия давала временный эффект. С того же периода отмечается изменение волос, проявляющееся их истончением, скудным ростом, диффузным выпадением. Элементы сыпи вокруг рта пред-



Гиперкератоз подошв



Истонченные волосы, скудный рост, диффузное выпадение



Гиперкератотическое поражение уголков рта



Эритематозно-сквамозные бляшки в области ануса



Эритематозно-сквамозные бляшки в области гениталий и коленных суставов

ставлены гиперкератотическим поражением желтовато-розового цвета. Также у пациента имеется частичная атрофия обоих зрительных нервов: кератит клинически проявляется снижением остроты зрения, фотофобией. В возрасте 8 лет появились гиперкератотические бляшки в области ладонной поверхности дистальных фаланг обеих кистей, сопровождающиеся потерей эластических свойств в зоне их локализации, появлением глубоких болезненных трещин и снижением чувствительности. В процесс также вовлечены кожа околоногтевых валиков, эпонихий с формированием различных видов ониходистрофии. Эритематозно-сквамозные бляшки периорифициальной локализации (вокруг рта, ануса, в области гениталий) с гиперкератотическими наслоениями грязно-желтого цвета, сопровождающиеся неприятным запахом. Также ярко выражен гиперкератоз в области коленных и локтевых суставов.

Список рекомендованной литературы

1. Olmsted H.C. Keratoderma palmaris et plantaris congenitalis: report of a case showing associated lesions of unusual location. *Am. J. Dis. Child.* 1927; 33: 757–764. DOI: 10.1001/archpedi.1927.04130170055008.
2. Keir M. Keratoderma palmaris et plantaris. *Br. J. Dermatol.* 1967; 79: 419–421. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1967.tb11523.x.
3. Ruiz–Maldonado R., Lozano–Ferral N. Mutilating palmo–plantar hyperkeratosis with alopecia and erythematous inguinal and perianal lesions. *Int. J. Dermatol.* 1972; 11: 31–35. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1972.tb01718.x.
4. Poulin Y., Perry H.O., Muller S.A. Olmsted syndrome—congenital palmoplantar and periorificial keratoderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 10: 600–610. DOI: 10.1016/S0190-9622(84)80264-9.

5. Harms M., Bergues J., Saurat J.H. Syndrome de Olmsted. *Dermatologica*. 1985; 171: 140–141.
6. Atherton D.J., Sutton C., Jones B.M. Mutilating palmoplantar keratoderma with periorificial keratotic plaques (Olmsted's syndrome). *Br. J. Dermatol.* 1990; 122: 245–252. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08271.x.
7. Armstrong A.P., Percival N. Olmsted's syndrome. *J.R. Soc. Med.* 1997; 90: 81–82.
8. Judge M.R., Misch K., Wright P., Harper J.I. Palmoplantar and periorificial keratoderma with corneal epithelial dysplasia: a new syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1991; 125: 186–188. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb06070.x.
9. Hausser I., Frantzmann Y., Anton–Lamprecht I., Estes S., Frosch P.J. Olmsted syndrome. Successful therapy by treatment with etretinate. *Hautarzt*. 1993; 44: 94–400.
10. Ueda M., Nakagawa K., Hayashi K., Shimizu R., Ichihashi M. Partial improvement of Olmsted syndrome with etretinate. *Pediatr. Dermatol.* 1993; 10: 376–381. DOI: 10.1111/j.1525-1470.1993.tb00404.x.
11. Frias–Iniesta J., Sanchez–Pedreno P., Martinez–Escribano J.A., Jimenez–Martinez A. Olmsted syndrome: report of a new case. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 935–938. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb03938.x.
12. Santos O.L., Amorim J.H., Voloch K., Gomes M., Ramos–e–Silva M., Pereira A.C. The Olmsted syndrome. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36: 359–360. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1997.tb03097.x.

ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ (LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS)

МКБ-10: D76.0; OMIM 604856

Определение. Лангергансоклеточный гистиоцитоз — пролиферация дендритных мононуклеарных клеток с диффузной или локальной инфильтрацией органов.

Синонимы: гистиоцитоз X.

В структуре гистиоцитоза X различают и болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, и болезнь Леттерера–Сиве, и эозинофильную гранулему, или болезнь Таратынова, которые характеризуются накоплением и/или пролиферацией в очагах поражения клеток с характеристиками эпидермальных гистиоцитов — клеток Лангерганса.

В 1987 г. историческое название «Гистиоцитоз X» было заменено термином «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса», т. к. последний отражает гистогенетическое происхождение клеток, составляющих морфологическую и патофизиологическую основу болезни. После принятия ВОЗ новой классификации опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной системы патология классифицируется как «Лангергансоклеточный гистиоцитоз».

Эпидемиология. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — редкое заболевание, в детском возрасте встречается с частотой 3–4 случая на 1 млн детского населения в год, у взрослых — еще реже, с частотой, не превышающей 1:560 000. Соотношение полов: М1: Ж1, злокачественный гистиоцитоз у мужчин встречается чаще.



Внешний вид ребенка (иктеричность кожи, гепатомегалия)



Внешний вид девочки К., 4 года, (экзофтальм, иктеричность склер, сухие ломкие волосы, себорейный дерматит, западение верхней губы справа, вследствие отсутствия зубов)

Этиология, патогенез.

Неизвестны. Обсуждаются иммунопатологическая и опухолевая природа заболевания. В пользу иммунопатологической природы свидетельствует высокая частота спонтанных ремиссий, низкая летальность (15% у детей, 3% у взрослых), отсутствие хромосомных аномалий в клетках из очагов поражения; в пользу опухолевой природы — клональный характер пролиферации клеток Лангерганса в очагах пора-

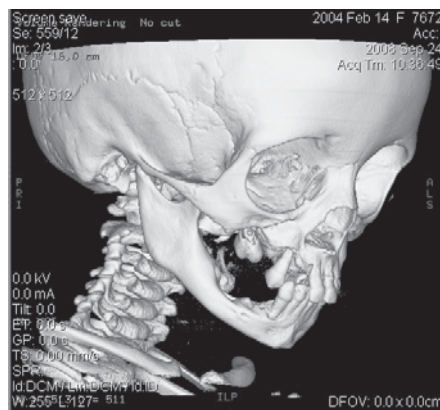
жения. В патогенезе разнообразных клинических и морфологических проявлений болезни ведущая роль отводится цитокинам, которые продуцируются Т лимфоцитами и клетками Лангерганса в очагах поражения и опосредуют локальное накопление клеток воспалительного инфильтрата (эозинофилы, макрофаги, гигантские многоядерные клетки), разрушение и восстановление окружающих нормальных тканей.

Клинические проявления определяют классификацию и соответствующую объему поражения степень прогноза.

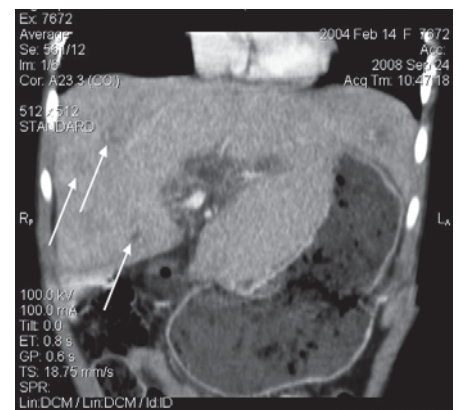
- Моносистемный лангергансоклеточный гистиоцитоз:
 - одноочаговое поражение костей скелета;
 - многоочаговое поражение костей скелета;
 - изолированное поражение кожи;
 - поражение одной или нескольких групп лимфатических узлов.
- Полисистемный лангергансоклеточный гистиоцитоз:
 - без дисфункции жизненно важных органов;
 - с дисфункцией жизненно важных органов.

Степень прогноза зависит от клинической формы.

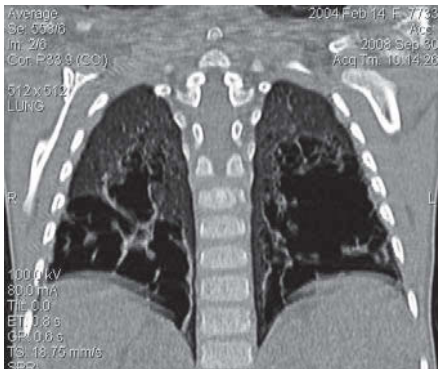
- 0-я степень — локальное поражение 1 кости без органной дисфункции.
- 1-я степень — изолированное поражение не более чем одной системы органов (наиболее часто — костной) без органной дисфункции.
- 2-я степень — поражение более чем одной системы без органной дисфункции.
- 3-я степень — поражение более чем одной системы и наличие органной дисфункции со стороны костного мозга (инфильтрация гистиоцитами, тромбоцитопения менее 100 тыс./мкл); печени (гипербилирубинемия); легких (дыхательная недостаточность); центральной нервной системы (неврологическая симп-



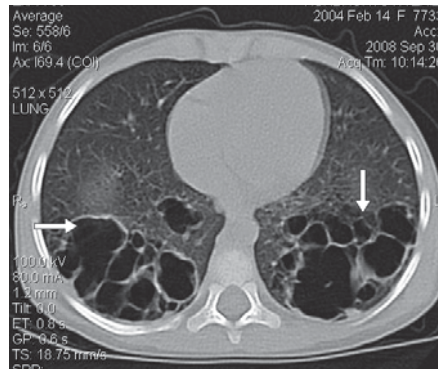
Компьютерная томография лицевого черепа больной К., 4 года. В костях лицевого скелета определяются множественные очаги деструкции различной формы и размеров с четкими неровными контурами, без склероза по периферии (*признак, характерный для гистиоцитоза*). Выраженные деструктивные изменения наблюдаются в области альвеолярных отростков верхней челюсти, телах нижней челюсти и клиновидной кости, височной кости в области нижнечелюстной ямки слева



На серии компьютерных томограмм органов брюшной полости печень увеличена в размерах, преимущественно за счет левой доли (левая доля 82 мм, правая доля 84 мм), с бугристыми контурами, структура паренхимы печени диффузно неоднородная, с наличием множественных крупных узлов (указано стрелками) размерами до 30–35 мм. В воротах печени отмечаются множественные лимфатические узлы размерами 9×6 мм



Компьютерная томография органов грудной полости, фронтальная проекция: в верхних и нижних отделах легких кистозно-дистрофические изменения легочной паренхимы с отсутствием альвеолярных перегородок и замещением легочной ткани множественными тонкостенными воздушными полостями различной формы и размеров



Компьютерная томография органов грудной полости пациентки К., 4 года, горизонтальная проекция. КТ-картина множественных сливных кист верхней и нижней доли обоих легких с наличием инфильтративных образований в легочной ткани (стрелки)

томатика); желез внутренней секреции (несахарный диабет, задержка роста).

Диагностика Лабораторная диагностика

- *Общий и биохимический анализ крови* позволяет судить о состоянии костного мозга и функции печени.
- *Исследование мочи* дает возможность подтвердить диагноз сахарного диабета.

Инструментальная диагностика

- *Рентгенография* плоских и трубчатых костей — очаги деструкции.
- *Радиоизотопное сканирование* костной системы в ряде случаев позволяет получить дополнительную информацию, однако, почти в 30% случаев очаги поражения могут быть не обнаружены.
- *Компьютерная томография* головного мозга выполняется для определения очагов поражения.
- *Магнитно-резонансная томография* показана при подозрении на поражение головного и спинного мозга.
- *Биопсия* (опухоли, лимфатического узла, кожи) позволяет установить окончательный диагноз и наметить программу лечения больного.

Дифференциальный диагноз:

- варианты гистиоцитозов (гемофагоцитарный синдром, ксантогранулема, синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией);
- заболевания, протекающие с поражением костей скелета, кожи, легких, эндокринной системы:
 - гемобластозы и лимфопролиферативные заболевания (прежде всего миеломная болезнь и лимфогранулематоз);
 - заболевания кожи (себорейный дерматит, экзема, псориаз);
 - туберкулез легких, саркоидоз, фиброзирующий альвеолит;
 - аденома гипофиза.

Лечение. Терапия мультисистемных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса малоэффективна и, как правило, характеризуется неблагоприятным прогнозом.

Винбластин и преднизолон являются базовыми препаратами для лечения пациентов с лангергансоклеточным гистиоцитозом и составляют основу терапии в серии международных клинических исследований. По данным международных исследований, общая выживаемость пациентов высокого риска (мульти-системное поражение с вовлечением органов риска МСОР+) не превышает 70%, а пациентов с отсутствием раннего ответа на терапию — 11–17%. У пациентов с мультисистемными поражениями возможно развитие рецидивов заболевания (до 58%). Осложнениями базисной терапии могут быть развитие несахарного диабета, задержка роста, остеопороз, фиброз/цирроз печени, фиброз легких.

В ряде публикаций показана эффективность 2-хлордезоксиаденозина (2-CdA) в терапии рефрактерных форм и рецидивов заболевания. 2-CdA — нуклеозидный аналог, эффективный в терапии волосатоклеточного и острого миелобластного лейкоза.

Прогноз определяется своевременно начатым лечением. Летальный исход чаще наступает в результате дыхательной или сердечной недостаточности.

Список рекомендованной литературы

1. Махонова Л. А., Киселев А. В. *Детская онкология*. 2003; 1: 19–23.
2. Favara B. E., Feller A. C., Pauli M., Jaffe E. S., Weiss L. M., Arico M., Bucsky P., Egeler R. M., Elinder G., Gardner H., Gresik M., Henter J. I., Imashuku S., Janka-Schaub G., Jaffe R., Ladisch S., Nezelof C., Pritchard J. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997; 29 (3): 157–166.
3. Глузман Д. Ф., Абраменко И. В., Скляренко Л. М., Надгорная В. А. Новая классификация ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей. IV. Опухоли из гистиоцитов и тучных клеток. *Онкология*. 2001; 3 (4): 299–300.
4. Ladisch S. Histiocytosis syndromes of childhood. In: Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., Stanton B. F. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007. Chap. 507.
5. Солопова Г. Г., Байдильдин Д. Д., Жарикова Л. И., Калинина И. И. Петрова У. Н., Сунцова Е. В., Горонкова О. В., Хачатрян Л. А., Синицина В. В., Новичкова Г. А., Масчан А. А., Масчан М. А. Применение 2-хлордезоксиаденозина в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. *Онкогематология*. 2010; 3: 8–15.

МАСТОЦИТОЗ (MASTOCYTOSIS)

МКБ-10: Q82.2; OMIM 154800

Определение. Мастоцитоз — системный генодерматоз, морфологическим субстратом которого является массивная инфильтрация кожи, различных органов и тканей тучными клетками (мастоцитами, лаброцитами, тканевыми базофилами).

Синонимы: пигментная крапивница.

Эпидемиология. Встречается в любом возрасте, но преимущественно в грудном и раннем детском, с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Распространенность в общей популяции 1:1000–8000, у детей — 1:1400–2500.

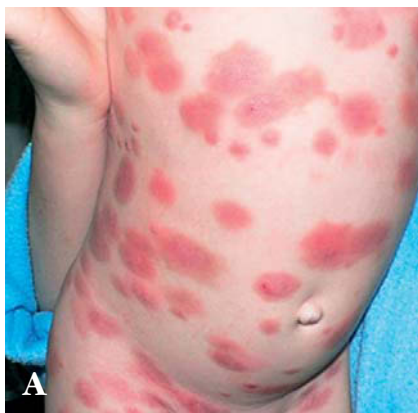
Тип наследования: отмечается связь с наследственными факторами, поэтому заболевание расценивается как аутосомно-доминантный генодерматоз с неполной пенетрантностью. Описываются случаи аутосомно-рецессивного наследования.

Этиология, патогенез. Неизвестны. Одни исследователи относят заболевание к доброкачественным новообразованиям, другие считают, что мастоцитоз имеет невоидное происхождение. По мнению многих ученых, особенности течения, системность и гистогенез позволяют считать мастоцитоз доброкачественным системным процессом.

Классификация. Симптоматика разнообразная, но единой классификации форм заболевания нет. Выделяют изолированное поражение кожи и системные формы. Высыпания на коже могут быть в виде пятнистых, папулезных, пятнисто-папулезных, узловатых элементов. Наряду с этим определяют ксантелазмоидную, телеангиэктатическую, буллезную, диффузную, эритродермическую формы заболевания, а также мастоцитому. Системный (кожно-висцеральный) мастоцитоз по течению подразделяют на доброкачественный и злокачественный варианты. К злокачественному относят тучноклеточный лейкоз, присоединение злокачественных заболеваний крови и новообразований. Пациенты с изолированным



Папулезный мастоцитоз



А

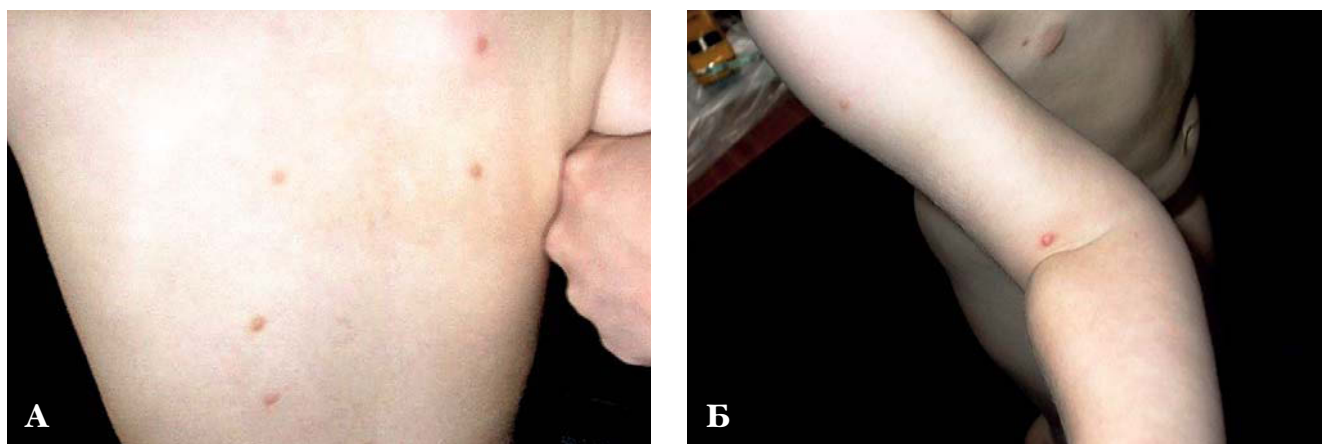


Б

А, Б. Распространенный пятнисто-папулезный буллезный мастоцитоз



А–В. Диссеминированный пятнисто-папулезный мастоцитоз



А, Б. Узловатый мастоцитоз. Положительный симптом Унны

поражением кожи составляют 90%, с системным процессом — 10% общего числа больных мастоцитозом.

Клинические проявления

Варианты заболевания с поражением кожи

Пятнистый мастоцитоз — наиболее частая разновидность. Характерно появление рецидивирующей сыпи в виде зудящих розово-красных уртикароподобных пятен и ее исчезновение через различные интервалы времени. С каждым рецидивом число элементов увеличивается, а их окраска последовательно изменяется на более темную — до желтовато- или темно-коричневой. Со временем процесс стабилизируется, и новые высыпания не появляются. Пятна круглой или овальной формы, от 5 до 15 мм в диаметре, не шелушатся и не сливаются, располагаются на коже туловища и конечностей. У детей в местах, подвергающихся давлению, трению, иногда возможно образование пузырей с прозрачным содержимым, спонтанно исчезающих через несколько дней. У взрослых пятна выглядят мельче и расположены не так обильно. Характерен симптом Унны — покраснение и набухание пятен с периферическим эритематозным венчиком (возможно появление волдыря) через несколько минут после потирания их тупым предметом, при этом одновременно появляется зуд. В этот период может развиваться покраснение кожи лица, шеи, туловища и усиление зуда, что обусловлено высвобождением гистамина в ткани и кровь в результате дегрануляции мастоцитов.

Папулезный мастоцитоз встречается реже. Начинается с пятен, постепенно превращающихся в милиарные и лентикулярные папулы буровато-коричневого цвета, полусферические, с гладкой поверхностью. Как и при пятнистой разновидности, элементы не сливаются, не шелушатся, располагаются на тех же участках, иногда также наблюдается буллезная реакция.

Пятнисто-папулезный мастоцитоз отмечается у 50–60% больных, характеризуется одновременным проявлением описанных выше элементов.

Узловатый мастоцитоз наблюдается преимущественно у детей в возрасте 2–3 лет в виде солитарных или немногочисленных (до 15–20) узлов, иногда сливающихся в бляшки, с гладкой или напоминающей апельсиновую корку поверхностью. Цвет их коричневато-желтоватый или желтый. Локализируются в основном на туловище. Солитарные узлы клинически напоминают пигментные невусы, ксантомы, инфильтраты кожи при лейкозах.

Ксантелазмоидный мастоцитоз характеризуется появлением крупных узлов (до 1–5 см в поперечнике), мягкоэластической консистенции, овальной формы, со светло-желтой гладкой или сморщенной («апельсиновая корка») поверхностью. Симптом Унны — слабоположительный или отрицательный. Этот вариант необходимо дифференцировать с ювенильной ксантомой, пигментным невусом, бляшками при лейкозах.

Буллезный мастоцитоз изолированно встречается редко, обычно сочетается с предыдущими разновидностями. Пузыри располагаются субэпидермально или субкорнеально. Размеры их могут достигать 1 см и более, содержимое серозное или геморрагическое (при цитологическом исследовании обнаруживают в основном нейтрофилы).

Телеангиэктатический мастоцитоз наблюдается исключительно у взрослых. Для него характерны пятнисто-эруптивные высыпания с телеангиэктазиями на поверхности, особенно в области лица, но могут быть распространены по всей поверхности кожи. Цвет высыпаний колеблется от розового до красного и коричневого, иногда с синюшно-фиолетовым оттенком. Элементы без шелушения, имеют размеры до 0,5 см, склонны к слиянию. Телеангиэктазии появляются через 3–4 года от начала болезни.



А, Б. Диффузный пятнисто-папулезный мастоцитоз

Мастоцитомы. Положительный симптом Унны

Часто сопровождается системными нарушениями.

Диффузный мастоцитоз встречается редко. Кожа туловища и конечностей утолщена, эластической консистенции. Наблюдаются обилие густо расположенных милиарных папул желтоватой окраски или цвета слоновой кости, что придает коже мелкозернистый вид.

Эритродермический мастоцитоз напоминает нейродермит, в результате слияния элементов образуется диффузный инфильтрат. Нередко спонтанно или при механическом воздействии образуются пузыри; характерен интенсивный зуд.

Мастоцитомы встречается преимущественно у детей раннего возраста в виде солитарного узла, бляшки, реже — пятна до 3 см в диаметре. У 75% детей мастоцитомы проявляются с момента рождения. Локализуется обычно на конечностях, реже на коже туловища. Характерная особенность — появление на поверхности элементов пузырей даже при незначительной травме или раздражении. Элемент неправильной круглой формы, тестоватой консистенции, слегка элевирующий, коричнево-желтого цвета. Протекает без субъективных ощущений. Симптом Унны — положительный.

Системный мастоцитоз составляет от 2 до 10% всех разновидностей, в 1% случаев протекает без кожных проявлений. У взрослых наблюдается в 2,8 раза чаще, чем у детей. По данным зарубежных авторов, системный мастоцитоз не диагностировался у детей в течение последних 20 лет, диффузный — подтвержден у 6 детей.

Варианты заболевания с поражением других органов и систем

Костная система: характерны остеопороз и остеосклероз — ограниченные, очаговые у детей и диффузные у взрослых, — которые в части случаев предшествуют кожной симптоматике. Течение костных поражений доброкачественное, однако, возможны спонтанные переломы.

Лимфатические узлы: увеличение периферических лимфоузлов у половины больных.

Кровь: гематологические изменения наблюдаются всегда. Описаны анемия, лейкопения, тромбоцитопения, моноцитоз и т. д. Нередко системный мастоцитоз сочетается со злокачественными новообразованиями и гематологическими заболеваниями: миелолойкозом, лимфолейкозом, болезнью Ходжкина, истинной полицитемией и другими.

Органы дыхания и зрения, центральная нервная и сердечно-сосудистая системы не поражаются.

Желудочно-кишечная система: у 25–30% больных наблюдаются боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм, поносы. В литературе описывается развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, синдрома мальабсорбции, гастродуоденита при нормальной кислотности желудочного сока. При эндоскопии, рентгенологическом исследовании, лапаротомии обнаруживают отек слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, узелковоподобные высыпания. Часто выявляется гепато- и/или спленомегалия.



Симптом Дарье у больного мастоцитозом

Диагностика

1. Внешний вид больного.
2. Положительный симптом Унны.
3. Гистологическое исследование кожи.

Дифференциальный диагноз:

- крапивница;
- чесотка;
- нейрофиброматоз;
- амилоидоз;
- недержание пигмента;
- буллезный эпидермолиз;
- пигментные невусы;
- ксантоматоз;
- ювенильная ксантогранулема;
- гистиоцитоз лангергансочлечочный;
- гистиоцитомы;
- токсикодермии;
- ретикулез кожи;
- пятнисто-папулезный сифилид.

Лечение. Специальных методов нет. Применяют аспирин, резерпин, комбинацию H- и H₂-блокаторов гистамина. Благоприятные результаты наблюдали при использовании PUVA-терапии (Psoralen with UltraViolet light A) — ультрафиолетового облучения. Результаты получены также и при использовании интерферона α. Необходимо наблюдение у дерматолога, гематолога и онколога.

Прогноз. Течение и прогноз при мастоцитозе зависят от формы и возраста пациента на момент дебюта болезни. Мастоцитоз, развившийся на первом году жизни, в 70% случаев спонтанно разрешается к периоду полового созревания или раньше. Системный мастоцитоз протекает доброкачественно, но у 1/3 больных может развиваться лейкемия.

Список рекомендованной литературы

1. Рёкен М., Шаллер М., Заттлер Э., Бургдорф В. Пигментная крапивница. Атлас по дерматологии. *Москва*; 2012; 262.
2. Таточенко В.К. Пигментная крапивница. Педиатру на каждый день-2012. Справочник по диагностике и лечению. *Москва*; 2012; 188.
3. Цветкова Г.М., Мордоцев В.Н. Крапивница пигментная. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. *Москва*; 1986; 103-104.
4. Bonifazi E., d'Ovidio R., Gelmetti C., et al. Mastocitosis cutanea infantile. *Pediatr. Dermatol.* 1986; 5: 220–229.
5. Caputo R., Germetti C., Annessi G. Mastocytosis. In: *Pediatric Dermatology and dermatopathology*. Vol. III, Philadelphia: Williams and Wilkins eds. 321–329, 1995.

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ (PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS)

МКБ-10: K74.3; OMIM 109720

Определение. Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хроническое прогрессирующее заболевание печени, ассоциированное с воспалением и деструкцией мелких и средних внутрипеченочных желчных протоков, которое заканчивается разрушением всех желчных протоков и терминальной стадией цирроза печени.

Синонимы: негнойный деструктивный холангит.

Эпидемиология. ПБЦ встречается с популяционной частотой 2,7 случаев заболевания на 100 000 населения в год, распространенность — 40 больных на 100 000 населения.

В подавляющем большинстве (90% и более) заболевание встречается у женщин в возрасте 26–60 лет. Случаи развития ПБЦ у детей и подростков единичны.

Этиология, патогенез. Первичный билиарный цирроз печени — аутоиммунное заболевание. До настоящего времени его этиология недостаточно известна. Основные аспекты патогенеза — генетическая предрасположенность, а также триггерные факторы окружающей среды, курение, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, воздействие лекарств или токсинов.

Наследственная предрасположенность к ПБЦ выражена достаточно слабо. Распространенность ПБЦ среди родственников больных I степени родства составляет 4–6%.

Клинические проявления

Интенсивный кожный зуд; ксантомы и/или ксантелазмы вследствие локального отложения холестерина и липидов в коже, желтуха.



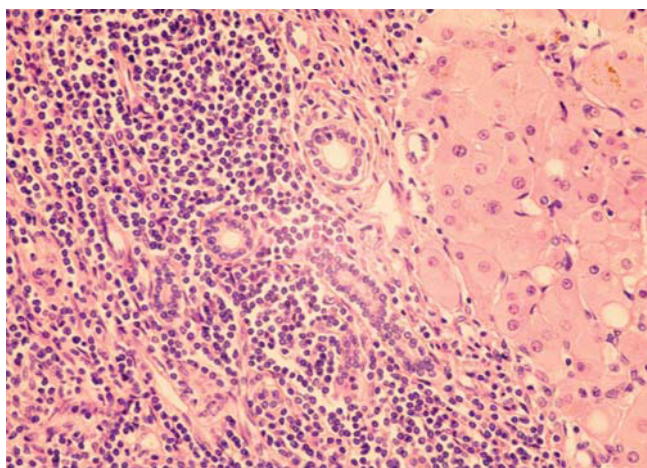
Гиперкератоз вследствие отложения в коже желчных кислот. Гиперпигментация областей голеностопных суставов. Множественные эксфолиации. Очаги вторичного инфицирования



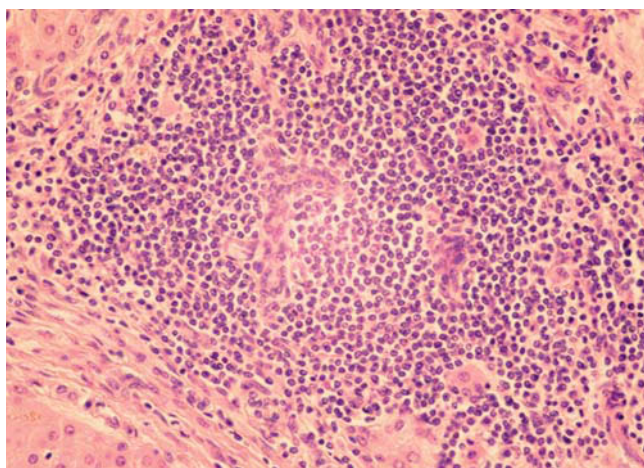
Гиперпигментация подмышечных впадин при первичном билиарном циррозе печени



Гиперкератоз, утолщение дистальных фаланг пальцев за счет отложения желчных кислот



Желчный проток деформирован, просвет его плохо различим, эпителиальные клетки со светлой цитоплазмой. Вокруг определяется клеточная инфильтрация из лимфоцитов, плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 400



Слабовыраженная пролиферация желчных протоков, клеточная инфильтрация — тот же состав. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Внешний вид: известны случаи развития ПБЦ у ребенка 6 лет, а также у подростков 11–15 лет.

Наиболее типичные клинические проявления: гепатоспленомегалия, выраженная утомляемость и общая слабость, мучительный кожный зуд; ксантомы и/или ксантелазмы, чаще на коже век; темно-коричневая пигментация кожи в межлопаточной области, подколенных ямках, местах естественных кожных складок. Гиперкератоз, особенно дистальных фаланг пальцев, ладоней, за счет отложения желчных кислот. Множественные экскориации, нередко признаки вторичного инфицирования.

На поздних стадиях развития заболевания: желтуха, а также клинические проявления портальной гипертензии, которая характерна для цирроза печени в стадии декомпенсации (асцит, геморрагический синдром, варикозное расширение вен пищевода).

Костная система: в результате нарушения всасывания витамина D вследствие холестаза развивается остеопороз, сопровождающийся болями в костях и патологическими переломами.

Первичный билиарный цирроз печени часто сочетается с другими аутоиммунными синдромами (перечислены в порядке убывания частоты): синдром Шегрена, синдром Рейно, тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка, гломерулонефрит, сахарный диабет, полимиозит, миастения, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, целиакия.

Диагностика

Клиническая симптоматика: гепатоспленомегалия, кожный зуд, кожные проявления.

Лабораторная диагностика

- повышение маркеров холестаза — щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке, тогда как уровень аланинаминотрансферазы и аспар-

татаминотрансферазы повышается незначительно или даже на ранних стадиях заболевания остается нормальным;

- повышение уровня иммуноглобулина М при нормальных уровнях других антител;
- антимиохондриальные антитела (АМА) в титре 1:20 и более выявляются у 95% больных с ПБЦ. Специфичной для ПБЦ является подгруппа АМА-М2 (антитела к антигену внутренней мембраны митохондрий).

Инструментальные методы исследования для верификации диагноза ПБЦ имеют вспомогательное значение и позволяют ускорить исключение других болезней печени (холедохолитиаз, первичный склерозирующий холангит и др.).

Морфологическая диагностика — исследование биоптата печени: признаки негнойного деструктивного холангита, деструкция и деформация желчных протоков.

При наличии характерных клинических жалоб, повышении маркеров холестаза, выявлении АМА, а также ассоциации с другими аутоиммунными синдромами диагноз ПБЦ может считаться подтвержденным.

Биопсия печени дает возможность определить гистологическую стадию заболевания (имеет значение при оценке прогноза).

Дифференциальный диагноз:

- другие аутоиммунные заболевания печени:
 - первичный склерозирующий холангит;
 - аутоиммунный синдром перекреста (оверлап-синдром).

Лечение. Проводится патогенетическая (препараты урсодезоксихолевой кислоты) и/или симптоматическая терапия. При декомпенсации цирроза показано проведение ортотопической трансплантации печени.

Прогноз. При отсутствии терапии ПБЦ приводит к летальному исходу через 10–15 лет после установления диагноза.

Список рекомендованной литературы

1. Bruce R. Bacon, John G. O'Grady Comprehensive clinical hepatology. *Elsevier Health Sciences*. 2006. pp. 283.
2. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V. Heathcote E.J. American Association for Study of Liver, Diseases Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50 (1): 291–308.
3. Nakamura M., Kondo H., Mori T. et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 45 (1): 118–127.
4. Ali A.H., Sinakos E., Silveira M.G., Jorgensen R.A., Angulo P., Lindor K.D. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011; 45 (7).

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ (MULTIPLE SCLEROSIS)

МКБ-10: G35.0; **OMIM** 126200

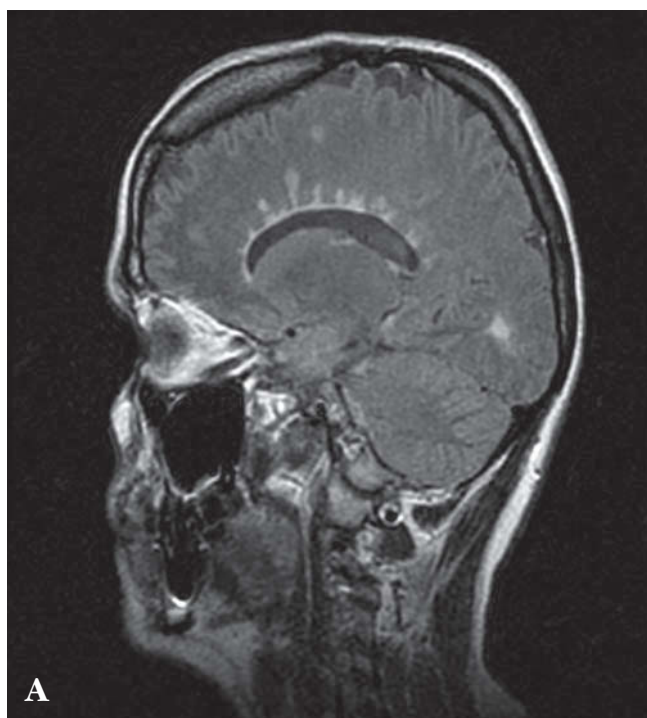
Определение. Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся многоочаговостью поражения белого вещества центральной нервной системы. РС является одной из наиболее социально значимых проблем детской неврологии.

Синонимы: отсутствуют.

Эпидемиология. В мире зарегистрировано 3 млн случаев, в Европе — 350 тыс., в США — 450 тыс., в России — 150 тыс.

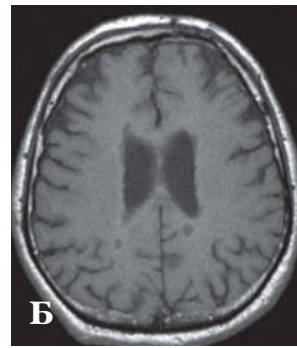
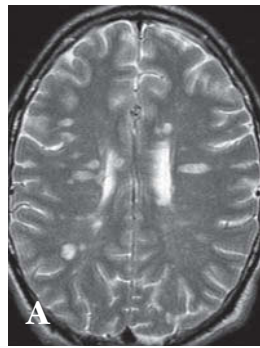
Тип наследования: не известен.

Этиология, патогенез. Этиология до конца не установлена. Наиболее обоснованной считается мультифакторная теория сочетания внешних воздействий (включая инфекционные агенты) и генетической предрасположенности. Среди внешних факторов имеют значение частота перенесенных ребенком инфекций, наличие контактов с домашними животными или с токсическими веществами, особенности питания и построения пищевого рациона, экологическая обстановка в месте проживания пациента и т.д. Некоторые инфекционные факторы могут являться «триггерами»: вирусы (вирус кори и Эпштейна–Барр, ретровирусы и т.д.), микоплазмы, стафилококки, стрептококки, бледная спирохета и др.



А, Б. «Пальцы Доусона» — патогномоничный для рассеянного склероза МРТ-симптом

При РС имеют место 2 патологических процесса: очаговое воспаление с образованием периваскулярных воспалительных инфильтратов в головном и спинном мозге и нейродегенерация, характеризующаяся диффузным повреждением аксонов и апоптозом нейронов. Воспалительные и дегенеративные процессы в центральной нервной системе различаются по признакам, течению, биохимическим и нейровизуализационным характеристикам, морфологии и ответам на терапию.



А, Б. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Слева — T₂-изображение (очаги демиелинизации округлой и овоидной формы в головном мозге); справа — T₁-изображение («черные дыры» — участки нейродегенерации)

Магнитно-резонансная томография спинного мозга — очаги демиелинизации

Клинические проявления

В зависимости от течения болезни, выделяют следующие типы РС: ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий с обострениями.

Основными показателями течения болезни служат наличие и частота клинически определяемых обострений и темп нарастания неврологической симптоматики. Обострение (экзацербация) РС — появление новой неврологической симптоматики, обнаруживаемое при клиническом обследовании (или усиление степени выраженности имевшихся ранее симптомов), продолжающееся более 24 ч. Интервал между окончанием одного и началом другого обострения составляет не менее 3 мес. Ремиссия РС — отсутствие новой неврологической симптоматики.

Джон Куртцке предложил шкалу FS (от англ. «functional systems») для клинической оценки функционального состояния проводящих систем при РС, в которую включены основные типичные симптомы болезни (перечислены далее).

- Поражения пирамидного пути (гемипарезы, парапарезы, монопарезы с различной степенью снижения силы в конечностях, повышение сухожильных и надкостничных рефлексов, снижение кожных брюшных рефлексов, центральные параличи с различными изменениями мышечного тонуса — спастическими, гипо- или дистоническими).
- Симптомы вовлечения мозжечка и его связей (нарушения походки и равновесия вплоть до невозможности самостоятельно ходить, статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, неточное выполнение координаторных проб, скандированная речь, мегалография, генерализованное дрожание по типу тяжелого гиперкинеза).
- Вариабельные симптомы поражения черепных нервов.
- Нарушения глубокой и поверхностной чувствительности (асимметрия вибрационной чувствительности и расстройства болевой чувствительности без конкретной локализации, определяемые на ранних стадиях заболевания); наличие дизестезий в дистальных отделах конечностей с последующим их

распространением; значительные нарушения мышечно-суставного чувства (при длительности заболевания более 5 лет); нарушения температурной чувствительности и (реже) болевой синдром.

- Нарушения функций тазовых органов (расстройства мочеиспускания, дефекации, а в пубертатном возрасте — и половых функций).
- Нарушения зрения (одно- или двустороннее снижение остроты зрения и изменения полей зрения вследствие ретробульбарного неврита; изменения на глазном дне различной степени выраженности).
- Нейропсихологические симптомы (снижение интеллекта, разнообразные нарушения поведения).

Диагностика

Характерная **клиническая симптоматика** (см. выше).

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением: обнаружение контраст-позитивных и контраст-негативных очагов.

Зрительно вызванные акустические стволовые слуховые и соматосенсорные потенциалы.

Анализ ликвора и сыворотки крови на содержание олигоклональных антител к белкам миелина: обнаружение в ликворе при их отсутствии в сыворотке.

Диагноз достоверного РС устанавливают согласно диагностическим критериям Макдоналда (диссеминация процесса в пространстве и во времени).

Таблица 1. План обследования ребенка в зависимости от симптоматики

Клинические проявления	Необходимые дополнительные исследования
≥ 2 обострений, ≥ 2 очагов	—
≥ 2 обострений, 1 очаг	МРТ: диссеминация в пространстве <i>или</i> 2 типичных МРТ-очага и ЦСЖ «+» <i>или</i> новая клиническая атака, указывающая на другую локализацию поражения
1 обострение, ≥ 2 очагов	МРТ: диссеминация во времени <i>или</i> вторая клиническая атака
1 обострение, 1 очаг	МРТ: диссеминация в пространстве <i>или</i> 2 типичных МРТ-очага и ЦСЖ «+» <i>и</i> МРТ: диссеминация во времени <i>или</i> вторая клиническая атака
Прогрессирование не противоречащих РС симптомов на протяжении 1 года	≥ 2 признаков: <ul style="list-style-type: none"> • МРТ — 9 T₂-очагов (или ≥ 4 очагов и ЗВП «+») • МРТ спинного мозга — 2 фокальных T₂-очага • ЦСЖ «+»

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, ЗВП — зрительный вызванный потенциал.

Дифференциальный диагноз:

- сосудистые заболевания (мигрень, инсульты);
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, узелковый периартериит и др.);

- наследственные заболевания, митохондриальные болезни (болезнь Лебера, синдром MELAS);
- инфекционные заболевания (болезнь Лайма, саркоидоз);
- оптикомиелит Девика.

Лечение

Основные принципы

1. Своевременное и комплексное лечение, включающее купирование обострений, симптоматическую и иммуномодулирующую терапию.
2. Лечение обострений РС: пульс-дозами глюкокортикоидов (метилпреднизолон) из расчета 25–30 мг/кг в сут, внутривенно, капельно, ежедневно. Продолжительность курса (3–7 инфузий) подбирают индивидуально, в зависимости от скорости регресса неврологической симптоматики на фоне терапии.
3. Пульс-терапию проводят на фоне применения препаратов-корректоров, цель использования которых направлена на предупреждение возникновения побочных реакций (препараты калия, кальция, селективные H₂-блокаторы и др.).
4. Для лечения тяжелых обострений РС показан плазмаферез (3–5 процедур). Возможно комбинированное применение пульс-терапии и плазмафереза, когда по завершении процедуры плазмафереза вводится 0,5–1 г метилпреднизолона. В настоящее время доказана эффективность следующих инъекционных препаратов, воздействующих на аутоиммунные процессы при РС и относящихся к 4 различным классам: интерфероны-β, глатирамера ацетат, иммуносупрессоры и моноклональные антитела.

Препараты первого ряда: интерфероны-β 1a (Авонекс, СинноВекс, Ребиф, Генфаксон) и интерфероны-β 1b (Ронбетал, Инфибета, Экставия) и глатирамера ацетат (Копаксон-Тева).

Прогноз зависит от типа течения болезни. При ремиттирующем типе течения РС с течением времени ремиссии становятся менее полными и более короткими, и у большинства пациентов заболевание переходит в стадию вторичного прогрессирования.

Все больные с первично прогрессирующим РС при длительности болезни 25 лет и более имеют существенные проблемы в самообслуживании, при вторично прогрессирующем РС это наблюдается не более чем у 1/2 больных.

Список рекомендованной литературы

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: рук-во для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2010. 272 с.: илл.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М.: Губернская медицина. 2001. 101 с.
3. Merkelbach S., Haensch C., Hemmer B., Koehler J., Konig N.H., Ziemssen T. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. *J Neurol.* 2006; 253: 21–25.
4. Быкова О.В., Платонова А.Н., Шатилова Н.Н., Аникин А.В., Кузенкова Л.М. Клинически изолированный синдром у детей и подростков — факторы риска рассеянного склероза и перспективы применения внутримышечного интерферона бета-1А. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (3): 91–94.

САРКОИДОЗ КОЖИ (SARCOIDOSIS)

МКБ-10: D86.3; **OMIM** 181000

Определение. Саркоидоз — хроническое гранулематозное заболевание, которое характеризуется образованием специфических гранулем в различных органах и тканях. В пораженных органах возможно развитие фиброза, приводящего к стойкому нарушению их функции. Саркоидоз кожи развивается в 25% случаев.

Синонимы: болезнь Бека–Бенье–Шауманна.

Эпидемиология. Заболеваемость имеет географические и расовые особенности: среди светлокожего населения США частота встречаемости составляет 10–14 случаев на 100 тыс. человек, среди афроамериканцев — 36–64. В Европе — от 10–50 на 100 тыс. населения. Женщины болеют чаще. Саркоидоз редко встречается в странах Восточной Азии.

Тип наследования: окончательно не определен; по данным литературы, наиболее вероятен аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Данные об участии генетических и наследственных факторов как этиологического агента саркоидоза скудны, в ряде случаев документирована семейная предрасположенность. Развитие болезни ассоциируется с В7-DR15 и DR3-DQ2 гаплотипами HLA. Риск развития саркоидоза при гетерозиготности по полиморфизму гена ангиотензинпревращающего фермента, который участвует в патофизиологических процессах при этом заболевании, равен 1,3, а при гомозиготности — 3,17. Данный ген, скорее всего, не определяет тяжести течения саркоидоза, в частности его внелегочных проявлений.

Свойственный саркоидозу продуктивный воспалительный процесс с формированием эпителиоидно-клеточных гранулем возникает на фоне резко



Узловатые элементы и папулы с участками атрофии и телеангиоэктазиями на их поверхности

выраженного нарушения иммунитета, что проявляется подавлением Т-звена иммунного ответа: уменьшением числа Т лимфоцитов-хелперов и активацией В лимфоцитов. Эпителиоидно-клеточные гранулемы могут формироваться в любых органах: лимфатических узлах, легких, коже, печени, селезенке, почках, слюнных железах, глазах, сердце, мышцах, костях, кишечнике, центральной и периферической нервной системе и др.

Клинические проявления

Проявления саркоидоза кожи разнообразны.

При саркоидозе кожи на лице, верхней половине туловища, разгибательных поверхностях верхних конечностей и тыльной стороне пальцев кистей образуются множественные мелкие или немногочисленные крупные узелки. При диаскопии выявляют изменения желтовато-коричневого цвета. Характерно также наличие на поверхности бугорков, телеангиэктазий,

особенно в стадии регресса. У одного больного могут одновременно присутствовать признаки разных форм саркоидоза. Также характерна поверхностная атрофия кожи на месте исчезающих узелков с пигментацией.



Полиморфная сыпь у пациентки 12 лет с саркоидозом

Специфические для саркоидоза элементы сыпи:

- пятна;
- папулы;
- бляшки;
- узлы;
- инфильтрированные рубцы;
- подкожные элементы;
- *lupus pernio*.

Очаги, как правило, не отличаются по цвету от нормальной кожи и не вызывают субъективных ощущений.

Неспецифические элементы:

- узловатая эритема (наиболее часто);
- кальцификация;
- мультиформная эритема;
- пруриго;
- ногти в форме часовых стекол;
- алопеция.

При *макулопапулезной сыпи* элементы представлены плотными, несколько инфильтрированными, от телесного до фиолетового цвета папулами размером до 10 мм. Элементы приподняты над поверхностью кожи. Высыпания появляются внезапно, чаще на лице, склонны поражать кожу вокруг рта и век.

Папулезная сыпь состоит из папул размером от 1 до 5 (иногда до 10) мм, с гладкой поверхностью, красно-коричневого цвета. Обычно появляется на лице, но может поражать любую часть тела. Эту сыпь тяжело дифференцировать от розовых угрей и прочих распространенных дерматозов.

Лихеноидные элементы часто встречаются совместно с папулезной сыпью и обычно напоминают красный плоский лишай, но при гистологическом исследовании обнаруживаются характерные кожные неказеозные гранулемы.

Дискоидная сыпь состоит из одного или многих овальных элементов с гладкой поверхностью. Их цвет может варьировать от красно-коричневого до телесного; размер, как правило, менее 1 см, расположение симметричное.

Атрофические элементы при саркоидозе встречаются редко, характеризуются центральной гипопигментацией различной степени выраженности, наличием телеангиэктазий, напоминая сыпь при дискоидной красной волчанке.

Lupus pernio — вид папулонодулярной сыпи, состоящей из плотных фиолетовых папул, узлов и бляшек, которые чаще всего располагаются на лице. Под очагами пораженной кожи, особенно на кистях и стопах, нередко встречаются литические и кистозные изменения костной ткани.

Узловатая сыпь состоит из хорошо отграниченных узловатых гиперкератозных бляшек или дискретных папилломатозных папул телесного цвета. Дифференцировать следует от бородавок, красного плоского лишая.

Чешуйки встречаются при редком ихтиозиформном саркоидозе. Он характеризуется наличием нерегулярных многоугольных сухих от белого до грязно-серого и коричневого цвета чешуек, напоминающих рыбы, размером от 0,1 до 1 см.

Эритема кожи. Как правило, в патологический процесс вовлекается не менее 90% поверхности кожи. При диаскопии обнаруживают симптом «яблочного желе» (при нажатии на элемент сыпи стеклянной пластинкой, он, вместо того чтобы поблекнуть, может принять цвет яблочного желе), а при гистологическом исследовании кожи встречаются множественные мелкие неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы с разреженным ободком из лимфоцитов и иногда — эозинофилов.

Алопеция — редкий признак кожного саркоидоза. Часто первыми симптомами являются пятно или бляшка красного или телесного цвета с рубцовой алопецией. Поверхность очага — чешуйчатая или гладкая. Патологический процесс может распространиться на значительную часть волосистой части головы с дальнейшим развитием атрофии кожи.

Диагностика

- Клинические проявления;
- гистологическое исследование кожи (неказеозные гранулемы).

Дифференциальный диагноз:

- розацеа;
- доброкачественные новообразования кожи;
- ксантомы;

- кольцевидная гранулема;
- Т-клеточная лимфома;
- дискоидная красная волчанка;
- саркома Капоши;
- вторичный сифилис;
- красный плоский лишай;
- липоидный некробиоз;
- лепра;
- лейшманиоз.

Лечение. Доказательная база большинства терапевтических режимов при кожном саркоидозе основана на результатах небольших неконтролируемых исследований.

- Пероральные глюкокортикоиды — «золотой стандарт» лечения тяжелого и обезображивающего кожного саркоидоза. Они быстро купируют симптомы, но редко позволяют добиться стабильной ремиссии, а побочные эффекты не позволяют применять их в течение длительного времени. В таком случае возможно назначение иммуносупрессора нестероидной природы или местного кортикостероидного препарата.
- Достаточно безопасными даже при длительном применении являются производные тетрациклина. Они могут назначаться в сочетании с местными глюкокортикоидами. Наиболее изученный препарат из группы тетрациклинов — миноциклин.
- Ингибиторы фактора некроза опухоли α — перспективная группа препаратов для лечения саркоидоза. В некоторых исследованиях показано, что случаи рефрактерного к лечению саркоидоза кожи и внутренних органов отвечают на лечение инфликсимабом.

Прогноз. Течение заболевания длительное, как правило, доброкачественное. Если же процесс принимает системный характер (поражение легких, лимфатических узлов, печени, костной ткани, селезенки), а системный саркоидоз в конечном счете развивается у большинства пациентов с кожной его формой, то прогноз для выздоровления менее благоприятный. Всех пациентов с кожным саркоидозом следует регулярно контролировать на предмет развития у них системного заболевания.

Список рекомендованной литературы

1. Katta R. Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. *Am Fam Physician.* 2002; 65: 1581–1584.
2. Badgwell C., Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 69–83.
3. Cather J.C., Cohen P.R. Ichthyosiform sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 862–865.
4. Khatri K.A., Chotzen V.A., Burrall B.A. Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol.* 1995; 131: 617–618.

5. Veien N.K. Cutaneous sarcoidosis: prognosis and treatment. *Clin Dermatol.* 1986; 4: 75–87.
6. Marshall T.G., Marshall F.E. Sarcoidosis succumbs to antibiotics: implications for autoimmune disease. *Autoimm Rev.* 2004; 3: 295–300.
7. Bachelez H., Senet P., Cadranet J., Kaoukhov A., Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 69–73.
8. Baughman R.P., Lower E.E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax.* 1999; 54: 742–746.
9. Nguyen Y.T., Dupuy A., Cordoliani F., Vignon-Pennamen M.D., Lebbe C., Morel P., Rybojad M. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 235–241.
10. Carlesimo M., Giustini S., Rossi A., Bonaccorsi P., Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 866–869.
11. Meyerle J.H., Shorr A. The use of infliximab in cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol.* 2003; 2: 413–414.
12. Mallbris L., Ljungberg A., Hedblad M.A., Larsson P., Stahle-Backdahl M. Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 290–293.
13. Stagaki E., Mountford W.K., Lackland D.T., Judson M.A. The treatment of lupus pernio: the results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest.* 2009; 135: 468–476.

СИНДРОМ КАВАСАКИ (KAWASAKI SYNDROME)

МКБ-10: M30.3; **ОМIM** 611775

Определение. Синдром Кавасаки (СК) — остро протекающее системное заболевание; характеризуется преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, идентичного узелковому периартерииту.

Впервые описан в 1967 г. Т. Kawasaki (Япония) на основе клинических наблюдений 50 детей с необычным заболеванием, которому он дал название «фебрильный окуло-оро-кутанео-акродесквамативный синдром с негнойным шейным лимфаденитом или без него».

Синонимы: слизисто-кожный лимфонулярный синдром, болезнь Кавасаки, узелковоподобный артериит.

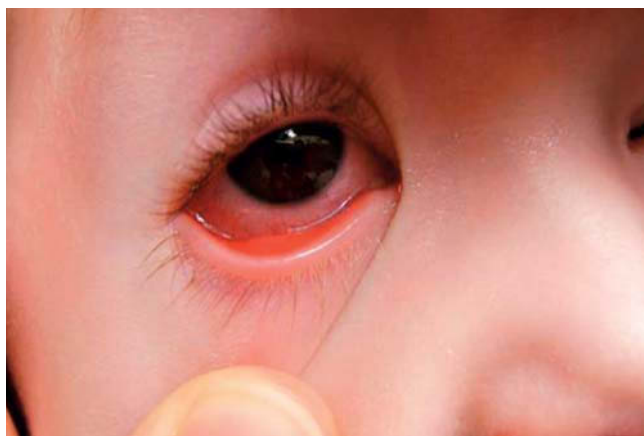
Эпидемиология. СК особенно распространен в Японии, где встречается в 10 раз чаще, чем в Америке, и в 30 раз чаще, чем в Британии и Австралии; частота СК у иммигрантов из Японии указывает на генетическую предрасположенность. По разным данным, заболеваемость СК находится в пределах 3,4–100 на 100 000 детей.

Наиболее подвержены СК дети до 5 лет с пиком заболевания в возрасте 9–11 месяцев. Отмечаются вспышки болезни в зимние и весенние месяцы.

Этиология, патогенез. Этиология не установлена. Возможно, развитие СК связано с воздействием инфекционного агента на генетически предрасположенных индивидуумов. Вероятным этиологическим фактором рассматривают бактериальный токсин-суперантиген, который действует аналогично стрептококковому и стафилококковому токсинам-суперантигенам при синдромах токсического шока. Суперантигены неспецифически связывают антиген-представляющие клетки (АПК) и нарушают регуляцию активации Т клеток. Эту гипотезу подтверж-



Яркая гиперемия красной каймы губ, трещины вокруг рта у девочки с синдромом Кавасаки, 6-й день болезни



Склерит у мальчика 2 лет на 6-й день от начала синдрома Кавасаки



Плотный отек стоп у мальчика 2 лет с синдромом Кавасаки, 5-й день лихорадки



А, Б. Эритема над мелкими суставами кистей
А — девочка, 4 месяца, на 7-й день болезни единственный симптом СК — аневризма коронарных артерий.
Б — мальчик, 1,5 лет, 6-й день болезни, «полный» СК

дает снижение численности АПК после введения больным СК внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), который обрывает лихорадку.

Клинические проявления

По данным Американской ассоциации кардиологов, типичными для синдрома Кавасаки является внезапно возникающая фебрильная *лихорадка*, часто до 40°C и выше, длительностью минимум 5 дней (но обычно держится дольше, до месяца) и наличие четырех из приведенных ниже пяти признаков:

- 1) *изменение слизистых оболочек* (особенно ротовой полости и дыхательных путей); сухие, в трещинах губы; «земляничный»/малиновый/«клубничный» язык, гиперемия губ и ротоглотки;
- 2) *изменение кожи кистей, стоп*: плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп в ранней фазе; генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания;
- 3) *изменение со стороны глаз*: двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит;
- 4) *увеличение лимфоузлов* (в 50% случаев), особенно шейных, чаще одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см;
- 5) *сыпь*, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная — макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или даже кореподобная (без везикул или корочек).

На фоне лихорадки в течение первых 10 дней (острая фаза) появляются типичные признаки СК, а также раздражительность; ребенок обычно плаксив и безутешен, что может быть признаком асептического менингита.

Характерный клинический признак у маленьких детей — покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ (перекрестная реактивность между протеинами теплового шока и Т клетками).

У большинства детей наблюдается подострая фаза (11–30 дней), когда может сохраняться возбудимость, лихорадка; хотя другие клинические симптомы постепенно уходят, сыпь и гиперемия кожи сменяются шелушением.

В течение последующего месяца ребенок выздоравливает, нормализуется большинство клинических параметров (за исключением воспалительных изменений сосудов, которые могут дать исход в формирование аневризмы).

У некоторых детей в дебюте СК выявляются тонзиллит, симптомы пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. Сохранение температуры после назначения антибиотика позволяет усомниться в диагнозе и помогает заподозрить синдром Кавасаки. Описано начало СК с холестаза и желтухи, у 5% болезнь манифестировала симптомами острого живота.

Осложнения

Для СК характерно *поражение артерий* (не только коронарных): в остром периоде — периваскулит или васкулит капилляров, артериол и венул, воспаление интимы средних и крупных артерий; в подостром — *аневризмы*, тромбы, стеноз артерий среднего размера, панваскулит и отек сосудистой стенки.

Помимо поражения артерий, наблюдаются водянка желчного пузыря, гепатит, панкреатит, миозит, перикардит и миокардит, нейросенсорная глухота. Образование аневризм может привести к периферической гангрене.

Диагностика

Клиническая симптоматика: для постановки диагноза необходимо наличие лихорадки и 4 из указанных выше пяти симптомов; если обнаруживаются аневризмы коронарных артерий, то достаточно лихорадки и еще 2 из 5 признаков.

Лабораторная диагностика:

- нейтрофильный лейкоцитоз (более $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом; со 2-й недели могут быть выявлены гипохромная анемия и нарастающий тромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$), который сопровождается гиперкоагуляцией, угрожающей тромбозом; СОЭ обычно повышена;
- могут быть повышены уровни С-реактивного белка, прокальцитонина (в первые дни болезни);
- абактериальная лейкоцитурия и протеинурия;
- в спинномозговой жидкости — лимфоцитарный плеоцитоз 25–100 в 1 мкл при нормальных уровнях глюкозы и белка (при асептическом менингите).

Лабораторные параметры нормализуются через 6–8 недель, ни один из них не является патогномичным.

Электрокардиография: в острой фазе болезни — увеличение интервала PR, снижение вольтажа комплекса QRS, уплощение зубца T, изменения сегмента ST. Ишемические изменения возникают позже, в подострой фазе, в результате тромбоза аневризм коронарных артерий.



Яркая сыпь на ладонях и стопах у мальчика на 7-й день от начала синдрома Кавасаки

Пятнисто-папулезная сыпь у ребенка 2 лет с синдромом Кавасаки на 5–6-й день болезни

Дифференциальный диагноз:

- синдромы токсического шока и ошпаренной кожи;
- ювенильный ревматоидный артрит;
- узелковый периартериит;
- синдром Стивенса–Джонсона;
- экзантемные инфекции.

Лечение. В настоящее время единственным эффективным методом лечения СК, основанном на принципах доказательности, является *инфузия ВВИГ на фоне антикоагулянтной терапии ацетилсалициловой кислотой*.

Для предотвращения развития аномалий коронарных артерий также эффективна пульс-терапия глюкокортикостероидами.

Имеются отдельные публикации об эффективном применении инфликсимаба в случае резистентности к традиционной терапии ВВИГ.

Прогноз СК при своевременном и адекватном лечении благоприятный, летальность менее 1%, рецидивы наблюдаются редко (1–3%): как правило, в течение одного года после первого эпизода и чаще у детей с сердечной патологией. Основная опасность связана с аневризмой коронарных артерий — тромбоз аневризм, особенно гигантских, чреват инфарктом миокарда.

Прогностически неблагоприятным является сохранение лихорадки более 16 суток, рецидив лихорадки после 2 суток нормальной температуры, кардиомегалия, нарушения сердечного ритма (кроме атриовентрикулярной блокады 1-й степени). Хуже прогноз у мальчиков и детей обоих полов в возрасте младше 1 года. Тромбоцитопения, низкие гематокрит и уровень альбумина в дебюте заболевания — также неблагоприятные признаки.

Список рекомендованной литературы

1. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. М.: ВИДАР. 2008. 140 с.
2. Harnden A., Alves B., Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002; 342: 1424–1425.
3. Baker A.L., Lu M., Minich L.L. et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009; 154 (4): 592–595.
4. Valentini P., Ausili E., Schiavino A., Angelone D.F., Focarelli B., De Rosa G., Ranno O. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease. *Dig Liver Dis*. 2008; 40 (7): 582–584.
5. Papadodima S.A., Sakellidis E.I., Goutas N.D. et al. Atypical kawasaki disease presenting with symptoms from the genitourinary system: an autopsy report. *J Trop Pediatr*. 2009; 55 (1): 55–57.
6. Zulian F., Falcini F., Zancan L., Martini G., Secchieri S., Luzzato C., Zacchello F. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2003; 142 (6): 731–815.
7. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004; 114: 1708–1733.

СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ (SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS)

МКБ-10: M08.2; OMIM 604302

Определение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов.

Системный ювенильный идиопатический артрит (СЮИА) — это артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с двумя или более нижеперечисленными признаками:

- эритематозной сыпью;
- генерализованной лимфаденопатией;
- гепатомегалией и/или спленомегалией;
- серозитом.

Критериями исключения являются:

- псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- артрит, ассоциированный с HLA B27-антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
- анкилозирующий спондилит/артрит, ассоциированный с энтезитом; сакроилеит, воспалительные заболевания кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
- наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев.

Синонимы: системный артрит, ювенильный ревматоидный артрит системный вариант, ювенильный хронический артрит системный вариант, юношеский артрит с системным началом.

Эпидемиология. Распространенность 0,49–1,3 случая на 100 000 детей.

Тип наследования: заболевание не является наследственным.



Линейные высыпания на наружной поверхности плеча по типу расчесов



Ладонный капиллярит у больных СЮИА



Увеличение лимфатических узлов у мальчика с СЮИА

Этиология, патогенез. Этиология неизвестна. СЮИА следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как «классическое» аутоиммунное заболевание. На уровне генома одной из отличительных особенностей СЮИА является отсутствие четкой связи с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) класса II. Основными эффекторными клетками при СЮИА являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты. Высокие уровни белков S100, производных нейтрофилов и моноцитов, отличают СЮИА от многих других заболеваний, протекающих с лихорадкой. Кальций-связывающие белки S100A8 (связанный с миелоидом белок, или MRP8), S100A9 (MRP14) и S100A12 секретируются при активации нейтрофилов и моноцитов и участвуют в поддержании воспалительного ответа со стороны врожденной иммунной системы. При СЮИА активируются пути врожденного иммунитета. Эти пути обычно иницируются посредством распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP) Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на клетках системы врожденного иммунитета. Подобное распознавание вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации фактора транскрипции NF-κB. Транслокация активированного NF-κB в ядро вызывает повышение уровня экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая интерлейкины 6, 1, 18, фактор некроза опухолей α и колониестимулирующие факторы. Эти цитокины, благодаря своим эффектам, оказываемым на гипоталамус, костный мозг, печень и клетки сосудистого эндотелия, иницируют каскад воспалительных реакций.

Клинические проявления

- Развивается в любом возрасте;
- составляет 10–20% в структуре ЮИА;
- мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой;
- *начало* острое или подострое;
- *лихорадка* фебрильная, гектическая, подъемы температуры преимущественно в утренние часы, часто сопровождаются ознобом, падение температуры — проливным потом;
- *сыть* пятнистая и/или пятнисто-папулезная, линейная, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях.

- **Поражение внутренних органов**

Поражение сердца: миокардит, перикардит, эндокардит (редко), поражение коронарных артерий (редко).

Поражение легких: пневмонит, плевропневмонит, фиброзирующий альвеолит.

Полисерозит: перикардит, плеврит, перигепатит, периспленит, серозный перитонит.

Васкулит: ладонный капиллярит, подошвенный капиллярит; локальные ангионевротические отеки, чаще в области кисти; цианотичная окраска проксимальных отделов верхних и нижних конечностей (ладоней, стоп), мраморность кожных покровов.

Лимфаденопатия.

Гепатоспленомегалия.

- **Суставной синдром:** артралгии, миалгии, олигоартрит, полиартрит, коксит, асептический некроз тазобедренных суставов, амиотрофия, стойкие деформации и контрактуры.

Осложнения СЮИА: сердечно-легочная недостаточность, синдром активации макрофагов, амилоидоз, задержка роста, инфекционные осложнения.

Диагностика

Лабораторная диагностика

- *Клинический анализ крови:* лейкоцитоз (до $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом влево (до $25\text{--}30\%$ палочкоядерных лейкоцитов, иногда — до миелоцитов), повышение СОЭ до $50\text{--}80$ мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз.
- *Иммунологический анализ крови:* повышение концентрации С-реактивного белка, иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови.



Олигоартрит у больной СЮИА с длительностью заболевания 2 года (припухлость коленных и голеностопных суставов)



Полиартрит у больной СЮИА с длительностью течения заболевания более 8 лет (припухлость плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных и мелких суставов кистей и стоп)



Пациентка в возрасте 18 лет, рост 111,5 см, с СЮИА (генерализованный суставной синдром, больная не может поднять руки вверх за счет поражения плечевых суставов)

Инструментальная диагностика

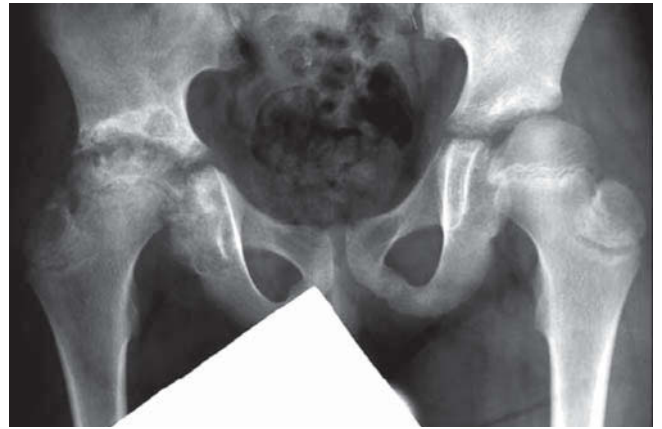
- *Электрокардиография.* При наличии миоперикардита — признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе легочной артерии.
- *Ультразвуковое исследование.* Сердце — дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки; признаки относительной недостаточности митрального и/или трикуспидального клапана, повышение давления в легочной артерии; при перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости. Органы брюшной полости — увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки. УЗИ суставов — синовит, деструктивные изменения хрящевой ткани и кортикального слоя костной ткани.
- *Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.* Увеличение размеров сердца за счет левых отделов или, реже, тотальное увеличение кардиоторакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка легких, пятнисто-ячеистого характера, очаговоподобные тени. При фиброзирующем альвеолите на ранних стадиях — усиление и деформация легочного рисунка, при прогрессировании — тяжистые уплотнения, ячеистые просветления, формируется картина «сотового» легкого.
- *Рентгенологическое исследование суставов:* эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, эрозии, подвывихи в суставах

вах, фиброзный или костный анкилоз.

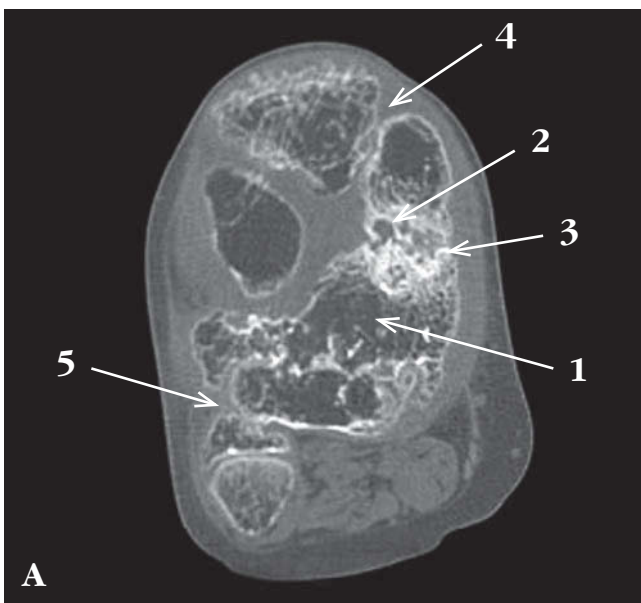
- *Компьютерная томография органов грудной клетки.*
- *Компьютерная томография суставов* выполняется для обнаружения патологических процессов в костях, составляющих сустав, его мягких тканях, а в случае коленного сустава — его связок. Уступает МРТ в визуализации хрящей и связок, но превосходит в отношении визуализации костной ткани.
- *Магнитно-резонансная томография суставов (МРТ)* дает подробную информацию о состоянии мельчайших суставных структур и окружающих мягких тканей.
- *Эндоскопические исследования.*

Дифференциальный диагноз:

- острая ревматическая лихорадка;
- реактивные артриты;
- септический артрит;



Больной Б., возраст 13 лет. Диагноз: «СЮИА. Односторонний асептический некроз тазобедренных суставов»



КТ правого коленного сустава (**А** — аксиальный срез, **Б** — трехмерная реконструкция), возраст ребенка — 14 лет. 4-я стадия по Штейнброкеру. Отмечается выраженная деформация сустава, вызывающая вынужденное его положение. Распространенный остеопороз с отсутствием нормального хода и значительным уменьшением количества трабекул костной ткани (1). Обширные деструктивные изменения по остеолитическому типу с множественными глубокими эрозивными дефектами суставных поверхностей (2), исчезновением суставной щели (формирование анкилоза) между медиальными мыщелками бедренной и большеберцовой кости (3), между надколенником, надколенниковой поверхностью бедренной кости (4) и в межберцовом суставе (5)

- псориатический артрит;
- ювенильный анкилозирующий спондилоартрит;
- системная красная волчанка;
- системная склеродермия;
- геморрагический васкулит;
- хронический неспецифический язвенный колит и болезнь Крона;
- туберкулез;
- болезнь Лайма;
- лейкозы;
- неопластические процессы, нейробластома, саркома, остеид-остеома, метастазы при лейкозах;
- аутовоспалительные заболевания.

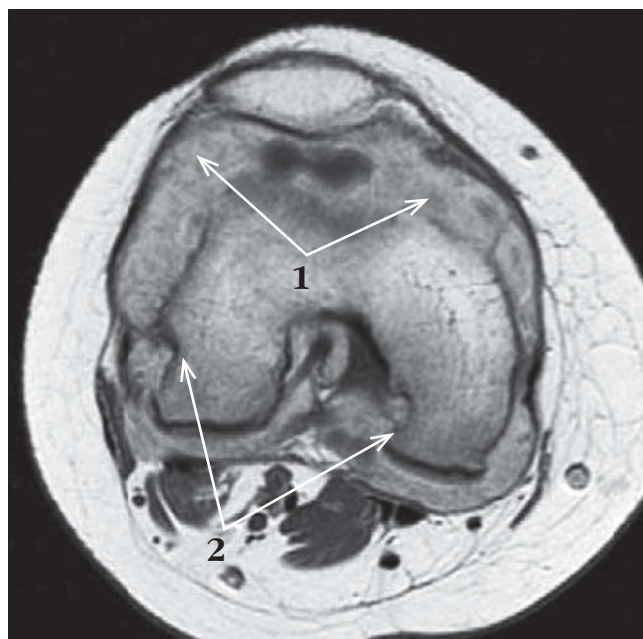
Лечение

Немедикаментозное лечение

- *Режим.* В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана. Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.
- *Диета.* У больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета. Употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.
- *Лечебная физкультура.* Лечебную физкультуру следует проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.
- *Ортопедическая коррекция.*

Медикаментозное лечение

Для лечения СЮИА используется несколько групп препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессанты (метотрексат, циклоспорин), а также биологические агенты (тоцилизумаб, канакинумаб, ритуксимаб), полученные генно-инженерным путем. Применение НПВП и ГК способствует быстрому уменьшению боли и воспаления в суставах, улучшению их функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов и инвалидизации больных. Иммуносупрессивная и биологическая терапия приостанавливает развитие деструкции и инвалидизации пациентов.



Больная Ч. Возраст 17 лет. Диагноз: «СЮИА». T1-взвешенное МР-изображение коленного сустава в аксиальной плоскости через пателлофemorальное сочленение после внутривенного введения гадолинийсодержащего контрастного препарата. На аксиальном срезе визуализируется увеличенная в объеме гипervasкуляризированная синовиальная оболочка полости сустава, обволакивающая вкруговую мышечки бедренной кости. Обращает на себя внимание вентральная дислокация надколенника и напряжение капсулы всех отделов сустава вследствие давления подлежащего паннуса; 1 — паннус; 2 — краевые костные эрозии

Хирургическое лечение

Основные виды оперативного лечения — эндопротезирование суставов, тенотомии, капсулотомии.

Прогноз. У 40% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако, обострение болезни может развиваться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение. Наиболее неблагоприятный прогноз — у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной ГК-терапией. У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит, у 20% во взрослом возрасте отмечается амилоидоз, у 65% — тяжелая функциональная недостаточность.

Смертность при СЮИА невысока. Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений, нередко возникающих в результате длительной глюкокортикоидной терапии. При вторичном амилоидозе прогноз определяется возможностью и успехом лечения основного заболевания.

Список рекомендованной литературы

1. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2010. 794 p.
2. Szer S. I., Kimura Y., Malleson P. N., Southwood T. R. Arthritis in children and adolescents. *Oxford university press*. 2006. 456 p.
3. Баранов А. А. Педиатрия. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 387–420.
4. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: ВЕДИ. 2007. 360 с.
5. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (5): 14–25.
6. Duckers G., Niehues T. The importance of biologicals in the treatment of SoJIA. *Z. Rheumatol*. 2010 Aug; 69 (6): 505–515.
7. Horneff G. Juvenile arthritides. *Z. Rheumatol*. 2010 Oct; 69 (8): 719–736.
8. Bergman G. J., Hochberg M. C., Boers M., Wintfeld N., Kielhorn A., Jansen J. P. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39 (6): 425–441.
9. Nam J. L., Winthrop K. L., van Vollenhoven R. F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 976–986.
10. Papagoras C., Voulgari P. V., Drosos A. A. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2010; 9 (8): 574–582.

11. Jones G. The Ambition trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 Mar; 6 (2): 189–195.
12. Frey N., Grange S., Woodworth T. Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50 (7): 754–766.
13. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (8): 1041–1048.
14. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N., Calvo I., Cuttica R., Zemel L., Wright S., Kenwright A., Lovell D., Martini A. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): TENDER 52-week data [OP0006]. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (Suppl. 3): 67.
15. Алексеева Е. И., Денисова Р. В., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Исаева К. Б., Чистякова Е. Г., Слепцова Т. В., Митенко Е. В. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (3): 24–31.
16. Furst D. E., Keystone E. C., Braun J. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (Suppl. 1): i2–i36.
17. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 665–667.
18. Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A., Chon Y., Lin S. L., Baumgartner S. W., Giannini E. H. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May; 58 (5): 1496–1504.
19. McInnes I. B., O'Dell J. R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1898–1906.
20. Klein A., Hornef G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10 (18): 3049–3060.

ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЙ АКРОДЕРМАТИТ (ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA)

МКБ-10: L40.2, L44.4, L90.4

Определение. Энтеропатический акродерматит — болезнь, связанная с врожденным нарушением метаболизма цинка.

Синонимы: синдром Данбольга–Клосса

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Этиология, патогенез. Мутации в гене *SLC39A4* приводят к нарушению синтеза переносчика цинка SLC39A4 (ZIP4). Переносчик цинка SLC39A4 (ZIP4) экспрессируется преимущественно на микроворсинках щеточной каемки энтероцитов двенадцатиперстной и тощей кишки. Этот белок связывает цинк из пищи и переносит его в энтероцит. После этого переносчик ZNT выводит цинк из энтероцита в кровоток. При нарушении синтеза переносчика ZIP4 нарушается всасывание цинка в кишечнике. Дефицит цинка приводит к нарушению работы многочисленных ферментов (включая карбоангидразу, щелочную фосфатазу, РНК- и ДНК-полимеразу, тимидинкиназные карбоксипептидазы, алкогольдегидрогеназу), факторов транскрипции и гормонов. При дефиците цинка нарушается синтез белка и нуклеиновых кислот, что приводит к задержке роста ребенка, замедлению заживления ран и нарушению функционирования иммунной системы.

Клинические проявления

Симптомы энтеропатического акродерматита появляются в младенческом возрасте — в первые дни жизни ребенка в случае искусственного вскармливания или в течение нескольких недель после прекращения грудного вскармливания и перевода ребенка на смесь на основе белка коровьего молока.

Патогномоничная триада симптомов энтеропатического акродерматита — поражение кожи вокруг естественных отверстий тела (периорифициальный дерматит) и на конечностях (акродерматит), алопеция и диарея. Полный симптомокомплекс наблюдается лишь в 25% случаев болезни.

Поражение кожи. Типичные элементы — сначала розовые, затем ярко-красные с чешуйками бляшки, которые покрываются везикулами, пузырями, пустулами, корками. Очаги поражения имеют четкие границы. Сыпь появляется на лице (особенно вокруг рта), затем на волосистой части головы, наружных половых органах, в перианальной области, межъягодичной складке, на кистях и стопах, в подколенной и локтевой ямке и может распространиться на все туловище. На кончиках пальцев характерны трещины, паронихии. Очаги могут иметь кольцевидные очертания; естественные отверстия тела и ногти окаймлены венчиком из чешуек. Частым ранним признаком являются ангулярный хейлит (заеды), а также паронихии. Без лечения элементы превращаются в эрозии, происходит вторичное инфицирование кожных поражений как бактериальной, так и гриб-

ковой природы. При прогрессировании болезни развиваются генерализованная алопеция и дистрофия ногтевых пластин.

Другие проявления. Дефицит цинка приводит к появлению диареи. При прогрессировании болезни ребенок начинает отставать в росте, возникают неврологические нарушения, такие как задержка психического развития, нарушения поведения, раздражительность, апатия, фотофобия, гипогевзия (снижение вкусовых ощущений), дисфагия, анорексия. Могут отмечаться рецидивирующие инфекции, нарушение заживления ран, анемия. У мальчиков отмечается гипогонадизм и задержка полового созревания.

Диагностика

Характерная клиническая картина, снижение уровня цинка в крови (норма — более 700 мкг/л, при энтеропатическом акродерматите обычно уровень цинка составляет менее 500 мкг/л), снижение уровня цинкзависимых ферментов (аланинаминотрансферазы). Диагноз подтверждается при выявлении мутации в гене *SLC39A4* (который кодирует переносчик цинка ZIP4) в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Ген *SLC39A4* располагается на хромосоме 8q24; патогенные мутации встречаются примерно с одинаковой частотой на протяжении 12 экзонов.

Дифференциальный диагноз:

- алиментарный дефицит цинка (при вегетарианстве, алкоголизме, недоношенности);
- вторичный дефицит цинка (при болезни Крона, синдроме короткой кишки, целиакии);
- биотинидазная недостаточность;
- атопический дерматит.

Лечение. Пациенты с энтеропатическим акродерматитом нуждаются в пожизненной терапии цинком. Доза составляет 3 мг/кг в сут элементарного цинка, иногда пациентам требуется даже более высокая доза. В 220 мг сульфата цинка содержится 50 мг элементарного цинка. Необходимо следить за уровнем цинка в сыворотке крови и корректировать дозу сульфата цинка.

Клиническое улучшение наступает очень быстро (несколько дней–недель), даже раньше нормализации уровня цинка в крови. Теоретически при отсутствии переносчика ZIP4 увеличивается парацеллюлярное всасывание цинка. Самый частый побочный эффект цинка — раздражающее действие на желудок, тошнота, рвота, кровотечения из желудка. Прием препаратов цинка может снизить всасывание меди.

Прогноз. Прекращение терапии приведет к рецидиву болезни. Прогноз хороший, если назначены препараты цинка. В отсутствии терапии цинком будет отмечаться прогрессивное нарушение физиологических функций, включая неврологические, иммунологические и желудочно-кишечные симптомы, что приведет к генерализованной органной недостаточности и летальному исходу.

Клинический пример

Мальчик, 1,5 года, доношенный, с нормальной массой тела при рождении обратился к педиатру с тяжелым поражением кожи в виде эрозивных мокнущих очагов на лице вокруг рта, на шее, кистях и стопах, а также в паху и промежности.

При осмотре визуализируются ярко-красные папулы и бляшки, самостоятельно вскрывшиеся пузыри с признаками вторичного инфицирования кожи в области высыпаний. В росте (80 см) и массе тела (10 кг) ребенок не отстает. Брак не родственник. Ребенок болен с 9 мес, когда впервые появились и стали быстро прогрессировать кожные высыпания указанной локализации. Кроме того, эпизодически возникает водянистая диарея с признаками мальабсорбции. В лечении постоянно используются топические глюкокортикостероиды и антигистаминные средства без эффекта. Неоднократно проводилось лечение системными антибиотиками, флуконазолом и антибактериальными мазями с временным незначительным улучшением.

Энтеропатический акродерматит был предположен на основании характерных четко очерченных высыпаний на коже вокруг рта, конечностях и в перианальной области. Уровень цинка в крови составил 260 мкг/л (при норме более 700). У ребенка выявлены две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.1015_1136del и с.1870_1887del. Было проведено исследование ДНК обоих родителей больного ребенка на наличие выявленных мутаций, продемонстрировавшее передачу этих мутаций по одной от отца и матери ребенку.



А–В. Периорифициальный акродерматит у ребенка 1,5 лет



А, Б. Проявления акродерматита у ребенка на 4-й день лечения препаратом цинка



А–В. Проявления акродерматита у ребенка через 6 нед лечения препаратом цинка. Визуализируется гемангиома в промежности, которая не была заметна на фоне тяжелых проявлений акродерматита ранее

Пациенту назначен препарат цинка (Цинктерал) из расчета 4 мг/кг в сут по элементарному цинку. Учитывая наличие вторичных очагов инфицирования, проводилась системная и местная антибактериальная терапия. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось в течение 3 дней, отмечено уменьшение гиперемии и мокнутия, подсыхание корочек; отсутствие новых элементов. В дальнейшем доза цинка скорректирована: ребенок получает по 2 мг/кг элементарного цинка в сут. Через 6 нед от начала лечения препаратом цинка отмечено полное заживление очагов энтеропатического акродерматита.

Список рекомендованной литературы

1. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. Перевод с англ. М.: «Практика»–McGraw-Hill. 1999. 1088 с.
2. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/912075-overview>
3. Kury S., Kharfi M., Schmitt S., Bezieau S. Clinical utility gene card for: acrodermatitis enteropathica. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar; 20 (3). Doi: 10.1038/ejhg.2011.227. Epub 2011 Dec 14.
4. Maverakis E., Lynch P.J., Fazel N. Acrodermatitis enteropathica. *Dermatol Online J.* 2007 Jul 13; 13 (3): 11.
5. Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J., Draznin M., Michael D.J., Ruben B., Fazel N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan; 56 (1): 116–24. Epub 2006 Oct 30.
6. Perafan-Riveros C., Franca L.F., Alves A.C., Sanches J.A. Jr. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002 Sep-Oct; 19 (5): 426–31.
7. Wessells K.R., King J.C., Brown K.H. Development of a plasma zinc concentration cutoff to identify individuals with severe zinc deficiency based on results from adults undergoing experimental severe dietary zinc restriction and individuals with acrodermatitis enteropathica. *J Nutr.* 2014 Aug; 144 (8): 1204–10. Doi: 10.3945/jn.114.191585. Epub 2014 May 21.

ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПРОТОПОРФИРИЯ (ERYTHROPOIETIC PROTOPORPHYRIA)

МКБ-10: E80.2; **OMIM** 177000

Определение. Эритропоэтическая протопорфирия — редкое наследственное заболевание, характеризующееся выраженной фоточувствительностью в результате накопления протопорфирина в эритроцитах и плазме крови.

Эпидемиология. Эритропоэтическая протопорфирия относится к очень редким наследственным заболеваниям. Встречается с одинаковой частотой как среди женщин, так и среди мужчин, с частотой 1 на 75 000–200 000 человек. Чаще случаи заболевания описаны у лиц, имеющих кавказские корни, хотя единичные случаи заболевания зарегистрированы по всему миру.

Тип наследования: псевдоминантный. Заболевание проявляется при наличии мутации в одной аллели, приводящей к очень низкой активности фермента феррохелатазы или его полному отсутствию, сопряженным с полиморфно-измененной аллелью со сниженной экспрессией гена, при которой активность фермента умеренно снижается, но не прекращается полностью. При наличии второй нормальной аллели клинические признаки заболевания не развиваются.

Этиология, патогенез. Мутация в гене *FECH*, локализуемом на длинном плече 21 хромосомы (18 q21.3), кодирующем фермент феррохелатазу. В настоящее время 189 мутаций данного гена занесены в базу данных человеческого генома (Human Genome Mutation Database).

Заболевание вызвано снижением активности феррохелатазы — последнего фермента в цепочке биосинтеза гема, приводящее к накоплению свободного протопорфирина. Протопорфирин — липофильная молекула, способная преобразовываться в активную форму под воздействием энергии солнечного света. Активный протопорфирин вызывает острую сенсibilизацию кожи, провоцируя немедленные фототоксичные реакции. Избыток протопорфирина образуется в процессе созревания эритроцитов в костном мозге и достигает наибольшей концентрации в ретикулоцитах и молодых эритроцитах. Свободный протопорфирин из эритроцитов попадает в плазму, откуда выводится печенью и секретируется с желчью. Повышенное содержание протопорфирина в желчи способствует образованию камней в желчном пузыре. Токсический эффект накопления протопорфирина в печени может вызывать жизнеугрожающие поражения печени.

Клинические проявления

Основным симптомом заболевания является развитие острой фоточувствительности. Как правило, развивается в раннем детском возрасте: уже после короткого воздействия прямых солнечных лучей отмечаются фото-

токсические симптомы, включающие отек, покалывание, жжение, покраснение пораженных участков. Наиболее часто наблюдается поражения тыльной поверхности кистей рук, лица, ушей, иногда ног, тыльной поверхности стоп. При длительном воздействии света могут развиваться хронические изменения (сохраняющиеся в течение долгого времени) кожи лица, особенно в области носа, периорбитальной области, вплоть до развития петехий; также отмечаются выраженная сухость, истончение кожи кистей рук, в области межфаланговых суставов — участки гипертрофии кожи. В отдельных тяжелых случаях описано развитие склеродермоподобного восковидного отека. Гипертрихоз не характерен. Клинические симптомы, тем не менее, могут сильно отличаться в каждом конкретном случае.

В редких случаях развиваются гепатобилиарные нарушения. Желчекаменная болезнь может протекать бессимптомно, иногда вызывает приступы диспепсии, боли в верхнем правом квадранте живота.

Отсутствие аппетита, тошнота, рвота, слабость, утомляемость, анорексия, снижение веса свидетельствуют, как правило, о нарушении функций печени. Прогрессирование печеночной недостаточности обуславливает развитие гепатоспленомегалии и желтухи, на фоне которых также отмечается усиление кожной фоточувствительности. В редких случаях токсическое действие протопорфирина может привести к развитию цирроза печени.

Диагностика

Диагноз обычно устанавливается при наличии клинических признаков острой фоточувствительности, определении повышенного в несколько раз по сравнению с нормой уровня протопорфирина в эритроцитах и плазме. У пациентов без признаков печеночной недостаточности уровень порфиринов в моче остается в пределах нормы, при их наличии уровень копропорфирина повышается. Уровень протопорфирина в кале может повышаться, но у многих пациентов остается в норме. При нарастании симптомов печеночной недостаточности отмечается прогрессивное повышение уровня протопорфирина в эритроцитах и плазме и уменьшение экскреции протопорфирина с калом.

Дифференциальный диагноз:

- острая кожная красная волчанка;
- буллезная форма системной красной волчанки;
- врожденная эритропоэтическая порфирия;
- дискоидная красная волчанка;
- лекарственная волчанка;
- лекарственная фотосенсибилизация;
- световая оспа (*Hydroa vacciniforme*);
- полиморфный фотодерматоз;
- поздняя кожная порфирия;
- летняя почесуха (*Prurigo aestivalis*);
- псевдопорфирия;
- солнечный ожог;
- смешанная порфирия;
- подострая кожная красная волчанка.

Лечение. Этиологического лечения не существует. Пациенты с эритропорфической протопорфирией должны избегать попадания на кожу солнечных лучей в течение всей жизни, что значительно снижает качество их жизни.

Для защиты от солнечных лучей должна использоваться одежда с длинными рукавами из светонепроницаемых тканей, перчатки, зонты. Обычное оконное стекло не является препятствием для проникновения световых лучей, вызывающих фотосенсибилизацию. Также опасно воздействие отраженных (от воды, снега) солнечных лучей.

Описан положительный эффект использования солнцезащитных кремов с содержанием оксида цинка и оксида титана, отражающих ультрафиолетовые лучи (как В, так и А). Существуют данные о том, что у некоторых пациентов пероральный прием бета-каротина также снижает фоточувствительность кожи.

Антигистаминные препараты 1-го поколения могут быть использованы для снижения отека тканей, но редко приводят к уменьшению выраженности симптомов. Высокая токсичность многих лекарственных препаратов, свойственная острой порфирии, для протопорфирии не характерна.

Рекомендации: иммунизация против гепатита В, соблюдение диеты, исключение алкоголя, наркотиков. В некоторых случаях (в связи с отсутствием воздействия прямого солнечного света на кожу) необходимо назначение препаратов витамина D₃, кальция.

Прогноз. При отсутствии поражения печени — благоприятный.

Клинический пример

Девочка, возраст 7 лет.

Первые симптомы заболевания отмечались в возрасте 2,5 лет (с августа по октябрь) после возвращения ребенка с моря в виде эритематозной сыпи на лице, папулезных элементов в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов, межфаланговых суставов кистей рук, зудящих пораженных участков кожи, которые разрешились самопроизвольно. В дальнейшем ежегодно сохранялась сезонность кожных проявлений (август-октябрь). Последнее обострение длилось с августа по март. Несмотря на проводимую терапию антигистаминными препаратами, местными глюкокортикоидами, симптомы не купировались: сохранялась неяркая эритема лица, шелушение и покраснение в области суставов. Родители ребенка обратились в отделение в сентябре с жалобами на усиление высыпаний после летнего отдыха на море.

При осмотре на коже отмечались обильные высыпания: на коже лица (щеках, переносице, верхних веках, в области лба) — яркая эритема; на передней поверхности грудной клетки — обильные красные мелкие папулезные элементы; а также розовые папулезные элементы с признаками лихенизации в области межфаланговых суставов пальцев рук и ног, в области коленных и локтевых суставов; эритема разгибательных поверхностей рук и ног.

Ребенок консультирован ревматологом: течение системного заболевания исключено.

По данным биохимического анализа крови: повышение уровня трансаминаз (АЛТ 307 Ед/л; АСТ 174 Ед/л).

Учитывая выраженную сезонность заболевания, связь с длительным пребыванием на солнце, выраженные кожные симптомы при отсутствии других соматических жалоб, заподозрено течение эритропоэтической протопорфирии. По данным анализа плазмы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обнаружено значительное повышение уровня протопорфирина IX.

Ребенку была диагностирована эритропоэтическая протопорфирия. Рекомендовано исключить попадание на кожу прямых солнечных лучей. С учетом повышения уровня трансаминаз назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой. На фоне проводимой терапии новых кожных элементов не появлялось, уровень трансаминаз начал снижаться. На катамнез в НЦЗД ребенок не поступал.

Список рекомендованной литературы

1. <http://emedicine.medscape.com/article/1104061-overview#a6>
2. <http://www.porphyriafoundation.com/about-porphyria/types-of-porphyria/EPP>
3. <https://rarediseases.org/rare-diseases/erythropoietic-protoporphyrinuria/>

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ (ULCERATIVE COLITIS)

МКБ-10: K51; **ОМIM** 91390

Определение. Язвенный колит — диффузное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, которое инициируется в прямой кишке и распространяется в проксимальном направлении.

Синонимы: неспецифический язвенный колит.

Эпидемиология. Распространенность составляет 22,3 на 100 тыс. населения (из них 10% — дети). Заболеваемость — 1,7 на 100 тыс. населения.

Тип наследования: не определен. Доказана связь язвенного колита с различными *HLA*-антигенами класса I (*A, B, C*) и II (*DR, DQ, DP*).

Этиология, патогенез. До настоящего времени не установлены.

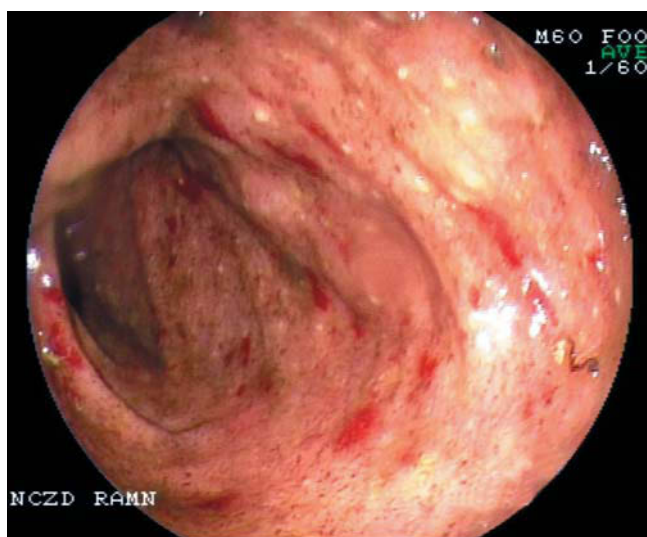
Классификация

По локализации:

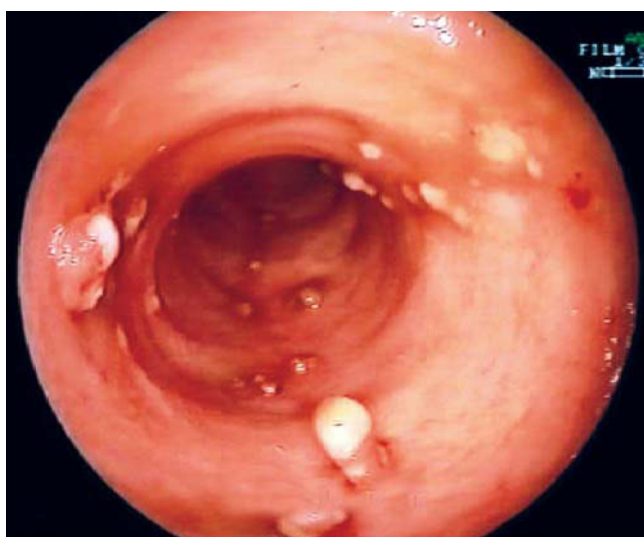
- дистальный (проктит или проктосигмоидит);
- левосторонний колит (до селезеночного изгиба);
- распространенный колит (до печеночного изгиба);
- панколит (поражение всей толстой кишки).

По степени активности:

- легкая;
- умеренная;
- высокая.



Эндоскопическая картина тотального эрозивно-язвенного колита высокой степени активности



Псевдополипы при язвенном колите в поперечной ободочной кишке

По ответу на гормональную терапию:

- гормонозависимая форма;
- гормонорезистентная форма.

Клинические проявления

Кишечный синдром:

- диарея;
- учащение стула от 2 до 10 и более раз в сутки;
- ночные дефекации;
- тенезмы;
- примесь крови в стуле;
- запор (при дистальных формах язвенного колита);
- боль в животе;
- лихорадка.

Внекишечные проявления:

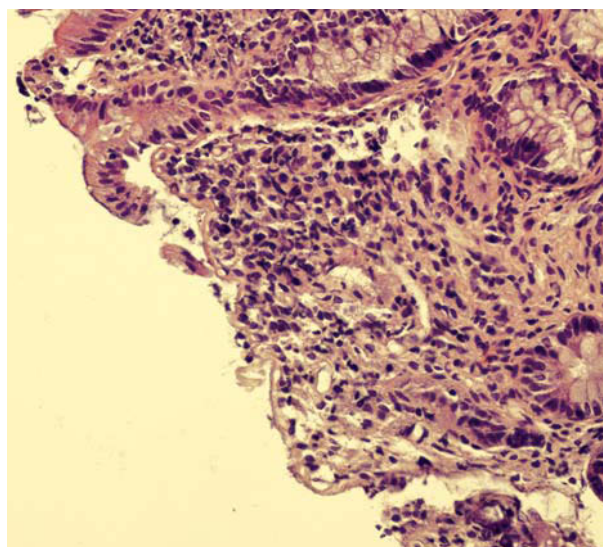
- задержка физического развития;
- афтозный стоматит;
- узловатая эритема;
- гангренозная пиодермия;
- реактивная артропатия, сакроилеит;
- первичный склерозирующий холангит;
- воспалительные поражения глаз (увеит, эписклерит, конъюнктивит);
- псориаз;
- остеопороз;
- анемия;
- миокардит, плевроперикардит;
- васкулит, тромбозы.

Диагностика

Клиническая симптоматика

Лабораторная диагностика:

- лейкоцитоз;
 - железодефицитная анемия;
 - повышение СОЭ;
 - тромбоцитоз;
 - увеличение содержания белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена, серомукоида и др.);
 - гипопропротеинемия;
 - повышение содержания иммуноглобулинов;
 - электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия);
 - повышение содержания фекального кальпротектина.
- **Данные эндоскопических методов исследования.** Илеоколоноскопия (осмотр толстой кишки и терминальных отделов подвздошной кишки со взятием лестничной биопсии). Эндоскопические критерии:



Гистологическая картина глубокой поперечной эрозии у ребенка с язвенным колитом

- диффузное поражение слизистой оболочки толстой кишки;
- отсутствие сосудистого рисунка;
- кровоточивость;
- эрозии, язвы плоские, округлые, полигональные, звездчатые;
- налет фибрина, гной на стенках;
- псевдополипы.
- **Данные гистологического исследования.** Морфологические критерии:
 - диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки;
 - криптиты, крипт-абсцессы;
 - уменьшение числа бокаловидных клеток;
 - эрозии или язвенные дефекты.
- **Данные рентгенологических методов** (ирригоскопия, КТ, МРТ). Рентгенологические критерии:
 - сглаженность гаустр (симптом «водопроводной трубы»);
 - сглаженность рельефа слизистой оболочки;
 - укорочение кишки.
- **Данные ультразвукового исследования** (с ректальным датчиком, эндоУЗИ). УЗ-критерии:
 - утолщение кишечной стенки.

Дифференциальный диагноз:

- колиты инфекционной и паразитарной этиологии (в т.ч. туберкулез кишечника);
- болезнь Крона;
- системный васкулит;
- неоплазии толстой кишки (рак, лимфома);
- дивертикулит;
- синдром раздраженной кишки.

Лечение

- Противовоспалительная терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (месалазины).
- Терапия глюкокортикоидами.
- Иммуносупрессивная терапия (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин).
- Биологическая терапия (ингибитор ФНО α — инфликсимаб).
- Симптоматическая терапия (антибиотики, сорбенты, ферменты, коррекция электролитных нарушений и т.д.).

Прогноз. При адекватном наблюдении и лечении продолжительность жизни соответствует таковой в популяции.

Список рекомендованной литературы

1. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. Болезнь Крона у детей. Принципы диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Gismera Saro C. et al. Is the incidence of chronic inflammatory bowel disease increasing? A 13-year prospective epidemiological study (1992–2004) in Gijon, Asturias, Spain. *Gut*. 2003; 52 (Suppl. VI–11th UEGW): A 165.
3. Jacobsen B.A. et al. Increasing incidence of inflammatory bowel disease in North Jutland country. A Danish population based study from 1978–2002. *Gut*. 2003; 52 (Suppl. VI–11th UEGW): A 79.
4. Mendelof A.I. The epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis*. G. Jarnerot (ed.), 1992.
5. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте. Прил. к журналу *Consilium Medicum*. 2002; 4 (6): 17–20.
6. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Неспецифический язвенный колит у детей. Прил. к журналу *Consilium Medicum*. 2002; 4 (6): 16–9.
7. Buller H., Chin S., Kirshchner B. et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Ped Gastroenerol Nutr*. 2002; 35: 151–8.
8. Simon H., Murch. et al. Inflammatory bowel disease: working group report of the second world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Ped Gastroenerol Nutr*. 2004; 6: 647–54.
9. Cheon J.H., Kim W.H. Recent advances of endoscopy in inflammatory bowel diseases. Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea. *Gut Liver*. 2007 Dec; 1 (2): 118–25. Epub 2007 Dec 31.

РАЗДЕЛ III.

ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

от 26 апреля 2012 г. № 403

**О ПОРЯДКЕ ВЕДЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ЛИЦ,
СТРАДАЮЩИХ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ
ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ РЕДКИМИ (ОРФАННЫМИ) ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
ПРИВОДЯЩИМИ К СОКРАЩЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ГРАЖДАН
ИЛИ ИХ ИНВАЛИДНОСТИ, И ЕГО РЕГИОНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА**
(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)

В соответствии со статьей 44 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» Правительство Российской Федерации постановляет:

Утвердить прилагаемые Правила ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента; перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности.

*Председатель Правительства
Российской Федерации
В. ПУТИН*

*Утверждены
постановлением Правительства
Российской Федерации
от 26 апреля 2012 г. № 403*

**ПРАВИЛА ВЕДЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ЛИЦ,
СТРАДАЮЩИХ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ
ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ РЕДКИМИ (ОРФАННЫМИ) ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
ПРИВОДЯЩИМИ К СОКРАЩЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ГРАЖДАН
ИЛИ ИХ ИНВАЛИДНОСТИ, И ЕГО РЕГИОНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА**
(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)

1. Настоящие Правила устанавливают порядок ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (далее — Федеральный регистр), и регионального сегмента Федерального регистра (далее — региональный сегмент).
2. Федеральный регистр является федеральной информационной системой, включающей региональные сегменты. Министерство здравоохранения Российской Федерации является оператором указанной системы и обеспечивает ее бесперебойное функционирование.
(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)
3. Федеральный регистр ведется в электронном виде с применением автоматизированной системы путем внесения регистрационной записи с присвоением уникального номера регистрационной записи и указанием даты ее внесения.
4. Ведение Федерального регистра осуществляется Министерством здравоохранения Российской Федерации на основании содержащихся в региональном сегменте сведений о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденный постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 (далее — перечень).
(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)
5. Ведение регионального сегмента осуществляется уполномоченными органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации.
6. Регулирование отношений, связанных с ведением Федерального регистра и регионального сегмента, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации об информации, информационных технологиях и о защите информации.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации и уполномоченные органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации обеспечивают конфиденциальность сведений, содержащихся в Федеральном регистре

и региональном сегменте, хранение и защиту таких сведений в соответствии с Федеральным законом «О персональных данных».

(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)

8. Размещение информации в Федеральном регистре осуществляется с применением усиленной квалифицированной электронной подписи в соответствии с Федеральным законом «Об электронной подписи».
9. Федеральный регистр и региональный сегмент содержат следующие сведения о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень:
 - а) страховой номер индивидуального лицевого счета в системе обязательного пенсионного страхования (при наличии);
 - б) фамилия, имя, отчество, а также фамилия, данная при рождении;
 - в) дата рождения;
 - г) пол;
 - д) адрес места жительства (с указанием кода по Общероссийскому классификатору административно-территориальных образований);
 - е) серия, номер паспорта (свидетельства о рождении) или удостоверения личности, дата выдачи указанных документов;
 - ж) серия и номер полиса обязательного медицинского страхования и наименование страховой медицинской организации, его выдавшей;
 - з) сведения об инвалидности (в случае установления группы инвалидности или категории «ребенок-инвалид»);
 - и) диагноз заболевания (состояние), включая его код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем;
 - к) наименование медицинской организации, в которой гражданину впервые установлен диагноз заболевания, включенного в перечень;
 - л) сведения о включении в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи в соответствии с Федеральным законом «О государственной социальной помощи»;
 - м) сведения о выписке лекарственных препаратов для медицинского применения для лечения заболевания, включенного в перечень;
 - н) сведения об отпуске лекарственных препаратов для медицинского применения для лечения заболевания, включенного в перечень;
 - о) сведения о медицинской организации, выдавшей направление на включение сведений о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, в Федеральный регистр (направление на внесение изменений в сведения о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, извещение об исключении указанных сведений из Федерального регистра), — наименование, основной государственный регистрационный номер, код по Общероссийскому классификатору предприятий и организаций;
 - п) дата включения сведений (внесения изменений в сведения) о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, в Федеральный регистр;

- р) дата исключения сведений о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, из Федерального регистра;
 - с) уникальный номер регистрационной записи.
10. Региональный сегмент ведется уполномоченными органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации и формируется на основании сведений о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень. Эти сведения представляются в уполномоченный орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации, в котором указанные лица проживают, медицинскими организациями, в которых эти лица находятся на медицинском обслуживании, в том числе медицинскими организациями, находящимися в ведении Федерального медико-биологического агентства и Федеральной службы исполнения наказаний.
 11. В случае если сведения, предусмотренные подпунктами «а», «ж» и «л» пункта 9 настоящих Правил, не представлены медицинской организацией, уполномоченный орган исполнительной власти субъектов Российской Федерации самостоятельно запрашивает соответствующие сведения в государственных внебюджетных фондах.
 12. Медицинские организации осуществляют:
 - а) представление в уполномоченные органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации направлений на включение сведений о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, в региональные сегменты в течение 5 рабочих дней со дня установления диагноза заболевания, включенного в перечень, по форме и в порядке, которые утверждаются Министерством здравоохранения Российской Федерации;
(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)
 - б) представление в уполномоченные органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации направлений на внесение изменений в сведения о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, содержащиеся в региональных сегментах, и извещений об исключении указанных сведений из региональных сегментов по форме и в порядке, которые утверждаются Министерством здравоохранения Российской Федерации;
(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)
 - в) регистрацию выданных направлений и извещений, предусмотренных подпунктами «а» и «б» настоящего пункта, в журнале, форма которого утверждается Министерством здравоохранения Российской Федерации.
(в ред. Постановления Правительства РФ от 04.09.2012 № 882)
 13. Сведения о лицах, которым диагноз заболевания, включенного в перечень, установлен до вступления в силу постановления Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403, подлежат включению в региональный сегмент.
 14. Сведения, указанные в подпунктах «а» и «б» пункта 12 и пункте 13 настоящих Правил, представляются на бумажном носителе и (или) в электронном виде.

15. При внесении изменений в сведения, указанные в подпунктах «а», «б» и «г»–«о» пункта 9 настоящих Правил, должны быть сохранены уникальный номер регистрационной записи и история внесения изменений.
Сведения о лицах, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, или их изменения сохраняются в течение 3 лет с даты исключения сведений из Федерального регистра.
16. В случае выезда лиц, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, за пределы территории субъекта Российской Федерации, в котором они проживали, в связи с изменением места жительства или на срок более 6 месяцев сведения о них подлежат исключению из регионального сегмента этого субъекта Российской Федерации и включению в региональный сегмент субъекта Российской Федерации, на территорию которого въехал гражданин, в срок не более 10 дней с момента получения соответствующей информации.
В случае выезда за пределы территории Российской Федерации на постоянное место жительства, а также в случае смерти лиц, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, сведения о них подлежат исключению из регионального сегмента.
17. Уполномоченные органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в течение 5 рабочих дней со дня получения от медицинских организаций сведений, предусмотренных подпунктами «а» и «б» пункта 12 и пунктом 13 настоящих Правил, осуществляют внесение соответствующих изменений в региональный сегмент.

*Утвержден
постановлением Правительства
Российской Федерации
от 26 апреля 2012 г. № 403*

**ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ
РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К СОКРАЩЕНИЮ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ГРАЖДАН ИЛИ ИХ ИНВАЛИДНОСТИ**

	Заболевание*	Код по МКБ-10
1.	Гемолитико-уремический синдром	D59.3
2.	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы–Микели)	D59.5
3.	Апластическая анемия неуточненная	D61.9
4.	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта–Прауэра)	D68.2
5.	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D69.3
6.	Дефект в системе комплемента	D84.1
7.	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.8
8.	Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	E70.0, E70.1
9.	Тирозинемия*	E70.2
10.	Болезнь «кленового сиропа»	E71.0
11.	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)*	E71.1
12.	Нарушения обмена жирных кислот	E71.3
13.	Гомоцистинурия	E72.1
14.	Глютарикацидурия	E72.3
15.	Галактоземия	E74.2
16.	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри–Андерсона), Ниманна–Пика*	E75.2
17.	Мукополисахаридоз, тип I*	E76.0
18.	Мукополисахаридоз, тип II*	E76.1
19.	Мукополисахаридоз, тип VI*	E76.2
20.	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E80.2
21.	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)*	E83.0
22.	Незавершенный остеогенез*	Q78.0
23.	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I27.0
24.	Юношеский артрит с системным началом*	M08.2

* — болезни, описания которых представлены в данном атласе.

**БОЛЕЗНИ, УСТАНОВЛЕННЫЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВЕДЕННОГО В НЦЗД**

№ пп	Название заболевания	ОМIM	Ген	Количество диагности- рованных пациентов
1	АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ	200100	<i>MTTP</i>	2
2	АКРОДЕРМАТИТ ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЙ	201100	<i>SLC39A4</i>	2
3	АТАКСИЯ ФРИДРЕЙХА	229300	<i>FXN</i>	5
4	АХОНДРОПЛАЗИЯ	100800	<i>FGFR3</i>	2
5	БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА	277900	<i>ATP7B</i>	9
6	БОЛЕЗНЬ ГОШЕ	230800, 230900, 231000	<i>GBA</i>	94
7	БОЛЕЗНЬ НИМАННА–ПИКА, тип А,В		<i>SMPD1</i>	5
8	БОЛЕЗНЬ НИМАННА–ПИКА, тип С		<i>NPC1, NPC2</i>	1
9	БОЛЕЗНЬ ПЕЛИЦИУСА– МЕРЦБАХЕРА	312080	<i>PLP</i>	3
10	БОЛЕЗНЬ ФАБРИ	301500	<i>GLA</i>	39
11	«ВРОЖДЕННАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ»	269700	<i>AGPAT2, BSCL2</i>	1
12	«ВРОЖДЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1Ь ТИПА»	602579	<i>MPI</i>	2
13	«ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ»	201910, 201710, 202110, 201810, 202010	<i>CYP21A2</i>	3
14	ГЕМОХРОМАТОЗ	235200	<i>HFE</i>	15
15	ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ Ia ТИПА	232200, 613742	<i>G6PC</i>	5
16	ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ Ib ТИПА	232200, 602671	<i>SLC37A4</i>	11
17	ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ II ТИПА (БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ)	232300	<i>GAA</i>	5
18	ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ III ТИПА	232400, 610860	<i>AGL</i>	4
19	ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ IV ТИПА	232500, 607839	<i>GBE1</i>	2
20	ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ VI ТИПА	232700, 613741	<i>PYGL</i>	1
21	ГЛИКОГЕНОВАЯ БОЛЕЗНЬ IXa, IXd ТИПА	306000, 300798	<i>PHKA2, PHKA1</i>	4

22	ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ	278000	<i>LIPA</i>	3
23	«КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ»	120100, 191900, 607115	<i>NLRP3</i>	4
24	МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ	251100, 251110, 277400, 277410, 277380, 606169, 251000		1
25	МУКОВИСЦИДОЗ	219700	<i>CFTR</i>	51
26	МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП I		<i>IDUA</i>	21
27	МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП II	309900	<i>IDS</i>	48
28	МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП III		<i>SGSH</i>	13
29	МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП IV	253000, 253010	<i>GALNS</i>	2
30	МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП VI	253200	<i>ARSB</i>	7
31	НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТИРОЗИНЕМИЯ I ТИПА	276700	<i>FAH</i>	16
32	НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ	166200		19
33	ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ	259900	<i>AGXT</i>	1
34	ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ	244400	<i>DNAI1</i>	1
35	СИНДРОМ АЛАЖИЛЛЯ	118450	<i>JAG1</i>	3
36	СИНДРОМ БАРТТЕРА	601678, 607364, 241200, 602522	<i>CLCNKB</i>	3
37	СИНДРОМ КОСТЕЛЛО	218040	<i>HRAS</i>	2
38	СИНДРОМ НЕТЕРТОНА	256500		1
39	СИНДРОМ ПРАДЕРА–ВИЛЛИ	176270		2
40	ЦИСТИНОЗ	219800	<i>CTNS</i>	10

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	11
Раздел I. Редкие наследственные болезни	13
Абеталипопротеинемия	14
Акродерматит энтеропатический	19
Ангидротическая эктодермальная дисплазия	23
Атаксия Фридрейха	26
Аутосомно-доминантный синдром гипериммуноглобулинемии Е	28
Ахондроплазия	32
Болезнь Вильсона	36
Болезнь Гоше	46
Болезнь Ниманна–Пика	56
Болезнь Ниманна–Пика тип А	57
Болезнь Ниманна–Пика тип В	58
Болезнь Ниманна–Пика тип С	59
Болезнь Отто–Хробака	63
Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера	66
Болезнь Фабри	68
Врожденная дисфункция коры надпочечников	72
Врожденная генерализованная липодистрофия	77
Врожденное нарушение гликозилирования 1b типа	81
Гемохроматоз	84
Гипофосфатазия	92
Гликогеновая болезнь	97
Гликогеновая болезнь Ia типа	97
Гликогеновая болезнь Ib типа	102
Гликогеновая болезнь II типа (Болезнь Помпе)	105
Гликогеновая болезнь III типа	109
Гликогеновая болезнь IV типа	112
Гликогеновая болезнь VI типа	115

Гликогеновая болезнь IXa типа	117
Гликогеновая болезнь IXb типа	119
Гликогеновая болезнь IXc типа	121
Дефицит лизосомной кислой липазы	123
Дисплазия фронтоназальная.....	128
Диффузная ладонно-подошвенная кератодермия Унны–Тоста.....	130
Криопирин-ассоциированные периодические синдромы	133
Мандибулофациальный дизостоз	139
Мерозин-дефицитная врождённая мышечная дистрофия 1A типа.....	143
Метилмалоновая ацидемия	149
Муковисцидоз.....	152
Мукополисахаридозы.....	166
Мукополисахаридоз тип I	167
Мукополисахаридоз I H (тяжелая форма).....	167
Мукополисахаридоз тип I S (легкая форма).....	169
Мукополисахаридоз тип I H/S (промежуточная форма)	171
Мукополисахаридоз тип II	175
Мукополисахаридоз тип III	180
Мукополисахаридоз тип IV	184
Мукополисахаридоз тип VI	188
Наследственная тирозинемия I типа.....	193
Недержание пигмента	198
Несовершенный остеогенез	203
Окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия	212
Осифицирующий прогрессирующий миозит	215
Остеоид-остеома	219
Первичная гипероксалурия.....	221
Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки	228
Первичная цилиарная дискинезия.....	232
Пикнодизостоз	238
Поздняя X-сцепленная рецессивная спондилоэпифизарная дисплазия.....	242
Пропионовая ацидемия	244

Синдром CHARGE	247
Синдром LEOPARD	249
Синдром Алажилля	252
Синдром Ангельмана	255
Синдром Барттера	258
Синдром Беквита–Видемана	262
Синдром Блоха–Сульцбергера	265
Синдром Костелло	269
Синдром кошачьего крика	273
Синдром Крузона	275
Синдром Леша–Найхана	278
Синдром Лея	281
Синдром микротии–атрезии	285
Синдром Нетертона	287
Синдром ногтевых пластинок–надколенника	290
Синдром Пирсона	294
Синдром Поланда	297
Синдром Прадера–Вилли	303
Синдром Протея	305
Синдром Рассела–Сильвера	307
Синдром Робинова	309
Синдром Смит–Магенис	312
Синдром Сотоса	315
Синдром Шерешевского–Тернера	320
Синдром Штурге–Вебера	324
Синдром Эдвардса	327
Фенилкетонурия	330
Цистиноз	336
Черепно-ключичный дизостоз	341
Раздел II. Другие редкие болезни	345
Атрезия хоан	346

Болезнь Крона	350
Врожденный гигантский невомеланоцитарный невус.....	354
Кератодермия ладонно-подошвенная мутилирующая	356
Лангергансоклеточный гистиоцитоз	360
Мастоцитоз.....	364
Первичный билиарный цирроз	369
Рассеянный склероз.....	372
Саркоидоз кожи	376
Синдром Кавасаки.....	381
Системный ювенильный идиопатический артрит.....	385
Энтеропатический дерматит	392
Эритропоэтическая протопорфирия.....	396
Язвенный колит.....	400
Раздел III. Постановление Правительства Российской Федерации....	405

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

АТЛАС РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Под редакцией А.А. Баранова и Л.С. Намазовой-Барановой

2-е издание, исправленное и дополненное

Координатор проекта	Т.В. Маргиева
Выпускающий редактор	У.Г. Пугачева
Литературный редактор	А.С. Островская
Верстка	Е.А. Трухтанова
Корректор	М.Н. Шошина
Цветокоррекция, ретушь	Р.В. Паншенский

Подписано в печать 25.12.2015.
Формат 60x84/8. Усл. печ. л. 48,825.
Тираж 1000 экз. Заказ 16007.

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62
Тел./факс: 8 (499) 132-72-04

Отпечатано ООО «ХОМОПРИНТ»
117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34

ALEXION

SANOFI GENZYME 



Nestlé Health Science

Roche

Shire

САЙЛЕНТ2000