Федеральное государственное бюджетное образовательное

Учреждение высшего образования «Красноярский государственный

Медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Анциферова Е. В.

Реферат

На тему: «Генетические синдромы, сопровождающиеся полидактилией»

Выполнила: врач-ординатор Прожкевич М.О.

г. Красноярск, 2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ …………………………………………3

ВВЕДЕНИЕ ………………………………………………………….4

ТЕМА РАСКРЫТИЯ

Синдром Смита —Лемли —Опица……………………………………4

Мезомиелическая дисплазия Вернера.………………………………..8

Синдром “зеркальной кисти”...............………………………………10

Синдром Холта-Орама ………………...........................……….…….11

Синдром МакКузика-Кауфмана….…………………………………..13

Синдром Барде-Бидля …..........………………………………………15

Синдром Жубера.........…..........………………………………………20

Акрокаллозный синдром…......………………………………………22

Синдром Меккеля-Грубера …..........…………………………………24

Синдром Эллиса — Ван — Кревельда………………………………28

Синдром Карпентера....….........………………………………………31

Синдром цефалополисиндактилии Грейга....…..........………………34

Синдром Паллистера-Холла.....………………………………………36

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……………………………………………………….38

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……………………………………………39

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МРТ – магнитно-резонансная томография

МККС – синдром МакКузика-Кауфмана

СЛОС – синдром Смита —Лемли —Опица

СПХ – синдром Паллистера-Холла

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ– электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Полидактилия — [анатомическое](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%8F) отклонение, характеризующееся бо́льшим, чем в норме, количеством [пальцев](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D1%86) на [руках](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D1%83%D0%BA%D0%B0) или [ногах](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D0%B3%D0%B0) у [человека](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0), собак, котов и лошадей. Противоположным отклонением является [олигодактилия](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BB%D0%B8%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%8F).

Полидактилия является одной из наиболее распространённых наследственных аномалий конечностей.

Полидактилия может встречаться как изолированный дефект (несиндромная полидактилия) или как часть синдрома (синдромная полидактилия).

Несиндромная полидактилия обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной [пенетрантностью](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C).

Генетеческие синдромы, сопровождающиеся полидактилией, рассмотрены в данном реферате.

Синдром Смита —Лемли —Опица

Синдром Смита-Лемли-Опица (СЛОС) наследуется как аутосомно-рецессивный признак с широко вариабельной экспрессивностью. Так как заболевание аутосомно-рецессивное, риск повторного рождения больного ребёнка составляет 25%. Причиной синдрома Смита-Лемли-Опица является дефицит фермента 7- дегидрохолестерин-редуктазы, фермента заключительного этапа пути биосинтеза холестерола. Теперь известно, что ген, кодирующий 7-дегидрохолестерин-редуктазу расположен на хромосоме 11q12-13, этот ген назван DHCR7 [6].

Частота встречаемости СЛОС варьирует от 1:20 000 до 1:30 000 новорожденных [6]; чаще болеют мальчики, соотношение полов — 3:1 [6].

Синдром отличается выраженной вариабельностью клинического фенотипа. Дифференцируют по тяжести на два типа:

Тип I — множественные аномалии развития, совместимые с жизнью (мутации не столь критичны; фермент дегидрохолестеринредуктаза вырабатывается, но обладает сниженной активностью);

Тип II — множественные аномалии развития с ранним летальным исходом (больные гомозиготны по мутации гена DHCR7 или имеют несколько со-четанных мутаций, вызывающих полное отсутствие или резкое снижение активности дегидрохолесте-ринредуктазы) [6].

В большинстве наблюдений заболевание манифестирует в неонатальном периоде и характеризуется тяжелым течением [6]. У новорожденных отмечаются гипотрофия, снижение росто-весовых показа-

телей, задержка редукции безусловных рефлексов, зондовое вскармливание, аллергические реакции [6].

В 70% наблюдений СЛОС дети первого года жизни пронзительно кричат, беспокойны, имеют повышенную чувствительность к зрительным и слуховым раздражителям, отмечается снижение продолжительности ночного сна [6].

Диагноз обычно ставится на основе группы характерных клинических признаков с подтверждением диагноза путём определения повышенного уровня 7-дегидрохолестерина в плазме или тканях. Основными особенностями синдрома Смита-Лемли-Опица являются возникающий пренатально дефицит роста, микроцефалия, задержка развития, характерные черты лица, волчья пасть, пороки сердца, гипоспадия, полидактилия, и синдактилия 2-3 пальцев ног. Почти у всех поражённых наблюдается задержка развития или умственная отсталость. Чаще всего встречается такая структурная аномалия как кожная синдактилия второго и третьего пальцев ног, присутствующая более чем в 90% биохимически подтверждённых случаев [6].

Внешний вид лица: узкий бифронтальный диаметр, птоз, антимонголоидный разрез глаз, запавшая переносица и смотрящие вперёд ноздри (Рис. 2). Уши зачастую низкопосаженные и повёрнуты кзади. Часто присутствует ретрогнатия. Внешние особенности меняются с возрастом и у взрослых могут быть трудноразличимы (Ryan с соавт., 1998). Для диагностики могут быть полезны ранние фотографии больного. Ранее, на основе фенотипических характеристик, синдром Смита-Лемли-Опица подразделяли на тип I (классический) и тип II (тяжёлый). Сейчас, при доступности биохимической и молекулярной диагностики, очевидно, что фенотип синдрома скорее, варьирует в широком спектре, чем чётко делится на два типа. Перед тем как для синдрома Смита-Лемли-Опица стало доступно биохимическое тестирование, была описана группа пациентов с тяжёлым фенотипом, включающим XY-реверсию пола и раннюю летальность (Curry с соавт., 1987). Теперь известно, что у этих детей, которым ставился диагноз синдрома Смита-ЛемлиОпица типа II, на самом деле наблюдаются наиболее сильные нарушения из всего спектра биохимических и фенотипических проявлений синдрома Смита-Лемли-Опица [6].

Диагностика синдрома Смита-Лемли-Опица проводится методом определения повышенного уровня 7-дегидрохолестерола в крови или других тканях, или методом анализа мутаций DHCR7. Хотя уровень холестерола, как правило, снижен, примерно у 10% пациентов его уровень в крови находится в пределах нормы, особенно при лёгкой форме болезни (Cunniff с соавт., 1997). Проведение пренатальной диагностики также возможно путём определения повышения уровня 7-дегидрохолестерола (Abuelo с соавт., 1995) или с помощью мутационного анализа (Waye с соавт., 2007) амниотической жидкости или ворсин хориона. Достоверное определение гетерозигот по измерению уровня 7- дегидрохолестерина или холестерина не представляется возможным, так как популяционная вариабельность по уровням холестерина и 7-дегидрохолестерина не позволяет чётко различить гетерозигот и нормальных гомозигот из общей популяции. Анализ мутаций DHCR7 клинически доступен для подтверждения диагноза, обнаружения носителей и пренатальной диагностики. Прямой анализ шести распространённых мутаций (IVS8-1G→C, T93M, V326L, W151X, R404C и R352W) определяет приблизительно 65% носителей. Последующее секвенирование семи экзонов в гене DHCR7 обнаруживает до 90% всех известных мутаций. Если мутации выявляются у поражённого индивида, для членов семьи в дальнейшем доступна пренатальная диагностика. Пренатальная оценка риска для синдрома Смита-Лемли-Опица также осуществима с использованием существующих программ скрининга второго триместра, при котором в сыворотке крови матери измеряют уровень альфа-фетопротеина, неконъюгированного эстриола и хорионического гонадотропина. Предварительное исследование 29 подтверждённых случаев синдрома Смита-Лемли-Опица достоверно показало низкие уровни всех 3 маркеров (Palomaki с соавт., 2002). С применением контрольного уровня риска в 1:50 было определено 62% плодов с синдромом Смита-Лемли-Опица, при уровне ложноположительных результатов в 0,33%. Последнее значение уменьшается до 0,28% после ультразвукового скрининга для определения аномалий или внутриутробной гибели плода, с контрольным уровнем в 1:90. В проспективном исследовании 1 079 301 беременности с помощью алгоритма определения синдрома Смита-Лемли-Опица при использовании тех же 3х маркеров скрининга, было определено 5 из 6 (83%) беременность поражённым плодом при уровне ложноположительных результатов в 0,29% (Craig с соавт., 2006). Этот алгоритм скрининга также выявил многие другие нарушения, в том числе внутриутробную гибель плода, анеуплоидию и анатомические аномалии [6].

Синдром Смита-Лемли-Опица возникает из-за дефекта синтеза холестерина, лечение фокусируется на диете, с целью обеспечить поступление холестерина для улучшения или даже нормализации уровня холестерина плазмы [6].

Мезомиелическая дисплазия Вернера

Мезомелическая дисплазия типа Вер-нера характеризуется отсутствием или гипоплазией большеберцовой кости, преаксиальной синполидактилией на кистях и стопах, а также трехфалангизмом первого пальца кисти, отсутствием надколенника и вывихом малоберцовой кости. Молекулярно-генетической причиной заболевания являются мутации в положении 404 регуляторного элемента (ZRS) гена SHH, находящегося в интроне 5 гена LMBR1 (OMIM 188740). Описание клинического случая. Молекулярно-генетической причиной,по данным литературы, являются мутации в положении 404-го регуляторного элемента (ZRS) гена SHH, находящегося в гене LMBR1. ZRS — регуляторный элемент, отвечающий за инициацию и пространственную ориентацию экспрессии гена SHH в зоне поляризационной активности ZPA развития конечностей. Мутации в регуля-торном элементе гена SHH описаны при преак-сиальной полидактилии 2-го типа, синдактилии 4-го типа, трехфалангизме первого пальца в сочетании с синдактилией. В 2010 г. была опубликована работа, в которой сообщалось, что у двух неродственных пациентов с диагнозом «мезомелическая дисплазия Вернера» были обнаружены две мутации, точковые замены G > A, G > C в позиции 404 регуляторного элемента ZRS гена SHH [2]. В.П. Федотов и др. (2013) в своей работе проанализировали семейное наблюдение мезомелической дисплазии Вернера с молекулярно-генетической верификацией. При этом выявлена замена T > G в консервативной позиции 403 регуляторного элемента ZRS гена SHH, находящегося в гене LMBR1. У пациентов с одинаковой мутацией и даже у пациентов из одной семьи может наблюдаться разная степень поражения костей голени. Замены не только в положении 404 ZRS, но и, возможно, в окружающей области данного нуклеотида, помимо преаксиальной полидактилии и трехфалангового большого пальца, приводят к поражению костей голени и мезомелической дисплазии Вернера [2].

Снижение роста при мезомелической дисплазии Вернера обусловлено выраженным укорочением голеней. В большинстве случаев наблюдается аплазия или гипоплазия большеберцовой кости, малоберцовая кость не изменена, проксимальная головка малоберцовой кости смещена в заднебоковом направлении. Коленная чашечка гипоплазирована.

Предплечье нормальное. Отмечаются слияние костей запястья и ограничение подвижности в лучезапястном суставе. Первые пальцы кистей отсутствуют, на их месте расположены дополнительные пальцы (преаксиллярная полидактилия). Преаксиллярная полидактилия наблюдается и на стопах.

Интеллект у больных нормальный. При рентгенологическом обследовании выявляются отсутствие или значительная гипоплазия большеберцовой кости, отсутствие зоны роста. Кости плюсны деформированы, увеличено количество костей предплюсны и фаланг. На кистях дополнительные пальцы имеют нормальное строение. Первые пальцы отсутствуют. Популяционная частота неизвестна. Соотношение полов — мужской:женский - 1:1.

К группе «мезомелических дисплазий» относятся такие заболевания, как дисхондростеоз, ме-зомелическая дисплазия Нивергельта (Nivergelt), мезомелическая дисплазия Лангера (Langer), Ро-бинова (Robinow) (фетальный лицевой синдром), дисплазия Рейнхардта (Reinhardt) и Вернера (Werner) [18]. Дисплазия Вернера отличается от других мезомелических дисплазий или синдромов с полисиндактилией наличием преаксиальной полидактилии с трехфалангизмом первого пальца и агенезией большеберцовой кости. Характерна широкая семейная вариабельность, в некото рых случаях выявляется только трехфалангизм первого пальца [2]. Многие авторы указывают на аутосомно-доминантный тип наследования, однако S. Temtamy и V.A. McKusik (1978) описали типичные клинические проявления у ребенка, родители которого здоровы, при этом некоторые члены семьи со стороны отца имели схожие деформации [2]. В литературе описаны и спорадические случаи заболевания [2].

Дифференциальный диагноз возможно провести с синдромом «зеркальной кисти».

Синдром “зеркальной кисти”

Синдром Laurin-Sandrow (синдром «зеркальной кисти») включает в себя удвоение локтевой кости и малоберцовой кости с отсутствием лучевой и большеберцовой костей, преаксиальную поли/синдактилию кистей и стоп, зачастую зеркального типа [2]. Для синдрома Laurin-Sandrow типична полидактилия как в изолированном варианте, так и как часть синдрома, но «зеркальная» полидактилия на стопах встречается достаточно редко. С.А. Laurin et al. и R.E. Sandow описали полидактилию на кистях, «зеркальную» полидактилию на стопах в сочетании с дефектом носа, в особенности в области колумеллы [2]. Данное заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, но спорадические случаи, возможно, отражают мутацию de novo. Наличие назальных дефектов отличает данное состояние от других синдромов.

Синдром Холта-Орама

Синдром Холта-Орама (синдром “сердце-рука”) – редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией верхней конечности, врожденными пороками сердца и/или нарушениями проводимости. Заболевание обусловлено мутациями гена Tbox5 (локализация 12q24.21), которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Типичными врожденными аномалиями являются дефекты перегородки сердца и изолированная гипоплазия тенара. Представлен клинический случай девочки 7 мес с семейным анамнезом синдрома Холта–Орама: отсутствие I пястной кости левой кисти и множественными пороками развития сердца (дефект межпредсердной перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра, стенозом аортального клапана) [3].

Синдром встречается с частотой 1 на 100 тысяч человек. Развивается вследствие мутации в гене TBX5, наследующейся по аутосомно-доминантному типу [3]. Ген локализован на длинном плече хромосомы 12, в реги-оне 12q24.21 [3]. Большинство случаев синдрома – результат вновь возникшей мутации у пациентов без семейного анамнеза заболевания [3].

Типичные морфологические изменения при болезни Холта-Орама связаны с отсутствием или недостаточным синтезом транскрипционного фактора Tbx5, принадлежащего к семейству T-box. Он регулирует многие процессы формирования соединительной ткани при внутриутробном развитии, включая развитие межпредсердных и межжелудочковых перегородок, проводящей системы сердца, мышц и сухожилий [3].

При недостаточном уровне протеина Tbx5 обычно нарушается строение перегородки сердца, аортального клапана, именно в этих зонах возникает до 95% всех врожденных пороков у страдающих синдромом Холта-Орама. Также наличие транскрипционного фактора является обязательным условием для дифференцировки кардиомиоцитов проводящей системы сердца, поэтому патология часто сопровождается нарушением ритма.

Основным признаком синдрома Холта-Орама служат аномалии строения верхней конечности, которые выявляются у 100% больных. Они преимущественно проявляются изолированной гипоплазией тенара — ладонного возвышения в основании большого пальца, появлением третьей фаланги на большом пальце, лево-правой асимметрией. В тяжелых случаях синдрома возникают грубые инвалидизирующие пороки развития — фокомелия (тюленеобразные конечности) [3].

Вторым по частоте симптомом, который наблюдается у 85% пациентов являются [врожденные пороки сердца](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/congenital-heart-defect). Чаще всего у больных обнаруживаются [дефект межпредсердной перегородки](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/atrial-septal-defect) (44,4%), [дефект межжелудочковой перегородки](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/ventricular-septal-defect) (29,4%). Намного реже встречаются грубые сердечные аномалии — [тетрада Фалло](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/fallot-tetralogy), синдром гипоплазии левых отделов сердца, [коарктация аорты](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/aortic-coarctation) [3].

Третьим по распространенности проявлением синдрома Холта-Орама являются нарушения ритма и проводимости, которые регистрируются в 40% случаев. Они представлены [синусовой брадикардией](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/bradycardia), блокадой правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярной диссоциацией или [синдромом слабости синусового узла](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_cardiology/weak-sinus-syndrome). В редких случаях определяются [стигмы эмбриогенеза](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/children/dysembryogenesis-stigma): гипертелоризм, [расщелина неба](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/children/craniofacial-cleft), отсутствие большой грудной мышцы [3].

Синдром можно заподозрить пренатально: УЗИ рук и сердца плода, а также молекулярно-генетическое тестирование [9, 10]. Для постнатальной диагностики используются следующие методы: р[ентгенография кисти](https://www.krasotaimedicina.ru/diagnostics/bone-X-ray/hand) (определяют гипоплазию тенара, появление у большого пальца одной или обеих рук третьей фаланги, недостаточное противопоставление большого пальца), эхокардиография, э[лектрокардиография](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/electrophysiological-cardiology/electrocardiography) (позволяет вовремя обнаружить признаки синусовой аритмии периодического и апериодического типа, синоатриальных блокад, синусовой тахикардии, предсердной экстрасистолии, других типичных нарушений ритма; вряде случаев для более точной диагностики рекомендуется [суточное мониторирование ЭКГ),](https://www.krasotaimedicina.ru/treatment/electrophysiological-cardiology/ECG-monitoring) генетическое тестирование [3].

При своевременной диагностике и правильной терапии прогноз, как правило, благоприятный [3].

Синдром МакКузика-Кауфмана

Синдром МакКузика – Кауфмана (МККС) - наследственное заболевание, которое характеризуется постаксиальной полидактилией, врожденными пороками сердца, гидрометрокольпосом (кистозное расширение влагалища и матки) у девочек и неправильным формированием гениталий у мальчиков (гипоспадия, крипторхизм, искривления полового члена). Кроме того, некоторые симптомы МККС весьма сходны с симптомами синдрома Барде — Бидля. Распространенность. В популяции амишей частота встречаемости заболевания составляет 1 на 10 000 человек [4]. Для других популяций частота встречаемости не определена. Генетика Синдром МакКузика – Кауфмана наследуется по аутосомно-рецессивному типу [4]. Болезнь вызвана мутациями в гене MKKS, 13 из которых определяются в нашем исследовании. Некоторые мутации в MKKS ассоциированы с МККС, другие – с одной из форм синдрома Барде — Бидля. Ген MKKS кодирует один из белков-шаперонов. При мутации MKKS нарушается АТФ-зависимый гидролиз белка.

У новорожденных гидрометрокольпос обычно представляет собой большую кистозную массу в брюшной полости, возникающую из таза, вызванную дилатацией влагалища и матки в результате накопления цервикального секрета в результате стимуляции материнским эстрогеном. Гидрометрокольпос (расширение влагалища и матки, вызванное скоплением цервикального секрета в результате стимуляции эстрогенами матери) может быть вызван недостаточностью развития дистальной трети влагалища (агенезия влагалища), поперечной мембраной влагалища или неперфорированной девственной плевой. Постаксиальная полидактилия - это наличие дополнительных пальцев на локтевой стороне кисти и малоберцовой стороне стопы. Дополнительный палец может быть полностью сформирован или может быть рудиментарной кожной меткой (часто называемой «минимусом»). Пороками сердца, выявляемыми при данном синдроме, преимущественно являются дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки [4].

Если известно, что оба родителя человека с синдромом МакКузика-Кауфмана [гетерозиготны](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/heterozygous/) по [патогенному варианту](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/pathogenic-variant/) MKKS , каждый сибс больного человека имеет при зачатии 25% шанс заболеть, 50% шанс быть бессимптомным [носителем](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/carrier/) и 25% шанс быть незатронутым и не носителем [4]. Генетическое консультирование должно быть осторожным в отношении преждевременной диагностики MKS (т. е. диагноз, поставленный в возрасте до 5 лет из-за возможности проявления синдрома Барде-Бидля в более позднем возрасте) [4]. Тестирование на носительство для родственников из группы риска, [пренатальное тестирование](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/prenatal-testing/) на беременность с повышенным риском, и [преимплантационное генетическое тестирование](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/preimplantation-genetic-testing/) возможно, если в семье выявлены патогенные варианты МККС [4]. Хотя гидрометрокольпос, полидактилия и врожденные пороки сердца могут быть обнаружены с помощью пренатального ультразвукового исследования, надежность пренатального ультразвукового исследования как метода [пренатальной диагностики](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/prenatal-diagnosis/) синдрома неизвестна, поскольку эти данные вариабельны и могут не проявляться у человека до рождения [4].

Клинический диагноз MKS может быть установлен у [пробанда](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/proband/) на основании клинических диагностических критериев гидрометрокольпоса и постаксиальной полидактилии при отсутствии клинических или молекулярно-генетических данных, указывающих на альтернативный диагноз. Молекулярный диагноз может быть установлен у пробанда при подозрительных находках и [двуаллельных](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/biallelic/) патогенных вариантах в MKKS , идентифицированных с помощью [молекулярно-генетического тестирования](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/glossary/def-item/molecular-genetic-testing/) . Однако следует позаботиться о том, чтобы у пробанда не было синдрома Барде-Бидля, аллельного состояния со значительным клиническим совпадением и возрастными признаками, включая дистрофию сетчатки, ожирение и умственную отсталость [4].

Синдром Барде-Бидля

Синдром Барде—Бидля — клинически и генетически гетерогенная, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу цилиопатия, характеризующаяся дистрофией клеток, ожирением, полидактилией, задержкой психического развития, гипогонимизмом, дисфункцией почек [1].

Распространенность заболеваний значительно варьируется в различных группах населения. наиболее часто синдром Барде-Бидля встречается в закрытых популяциях островов Ньюфаундленд и кланы бедуинов Кувейта и Саудовской Аравии — 1:13 500 и 1:16 000 соответственно, среди арабов его распространенность составляет 1:65 000, наиболее редко — с частотой 1:140 000 и 1:160 000 — синдром регистрируется среди жителей Северной Америки и Европы [1].

Синдром Барде—Бидля относится к цилиопатиям — группа заболеваемости, связанная с нарушением функции ресничек. Он вызывает развитие дефектов в генах BBS, которые кодируют белки, регулирующие функцию ресничек. Реснички широко представлены в различных органах и тканях организма млекопитающих, в том числе у человека, и доли на первичные (ранее так называемые неподвижные) и вторичные (подвижные). Вторичные реснички проявляются аксонемой, состоящей из 9 парных микротрубочек по периферии и двух паральных центральных микротрубочек. У первичных ресничек центральная паратрубочек, необходимая для мобилизации, отсутствует, их двигательная активность ограничена движением вокруг своей оси. Несмотря на отсутствие дренажной функции, первичные реснички признаков клеточной передачи сигналов, направленность прямой деления, органогенез и гомеостаз [1].

При синдроме Барде-Бидля развивается наблюдение первичных ресничек. Большое содержание постоянных ресничек в различных органах и тканях (фоторецепторы, киноцилии, остеоциты, клетки почечного эпителия, клетки желчевыводящих и панкреатических протоков) и их многостороннее применение и соавт.[1]:

- поражение глаз — дистрофия сетчатки (93%), миопия, астигматизм, косоглазие, катаракта;

- изменения конечностей — полидактилия (63—81%), брахидактилия (46—100%), синдактилия (8—95%);

- эндокринные нарушения — ожирение (72—92%), мужской гипогонадизм (59—98%), сахарный диабет (6—48%), гиперхолестеринемия, низкий рост, несахарный диабет;

- снижение интеллекта (53%), задержка речного развития (59—91%), дефекты речи (54—81%);

- дисфункция почек — поликистоз, гидронефроз, аномалии почек (68%);

- неврологические нарушения — атаки/обнаружения случаев (40—86%), аносмия/гипосмия (60%);

- аномалии зубов (51%);

- фиброз печени;

- врожденные пороки сердца (7%).

Синдром Барде—Бидля относится к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время описан 21 ген, ответственный за развитие этого заболевания.

Мутации в генах BBS1—BBS18 составляют 70—80% [1] всех случаев развития синдрома Барде-Бидля. Частота мутаций в описанных генах различается в популяциях. Так, у пациентов североевропейского происхождения удельный вес мутаций, локализованных в генах BBS1 и BBS10, составляет 40-50% [1], в то время как в азиатской популяции наиболее часто затронуты гены BBS3 и BBS9 [1].

Гены, ответственные за развитие синдрома Барде-Бидля, могут также вызывать другие цилиопатии. Классическим примером служит ген BBS14 (белок CEP290), мутации в котором встречаются не только при синдроме Барде—Бидля, но и при синдроме Жубера, врожденном амаврозе Лебера, синдроме Меккеля [6]. В то же время недавние генетические исследования показали, что мутации в генах, участвующих в формировании других цилио-патий, также могут вызывать синдром Барде—Бидля.

В частности, мутации гена ALMS1, ассоциированные с синдромом Альстрема, встречаются у 4,2% пациентов с синдромом Барде—Бидля [1].

Все описанные в настоящее время гены, ассоциированные с синдромом Барде—Бидля, участвуют в функционировании ресничек, мутации этих генов ведут к снижению активности кодируемых белков, определяя широкий спектр клинических проявлений [1].

В 2006 г. J.L. Badano и соавт. [1] разработали диагностические критерии синдрома Барде—Бидля, позволяющие диагностировать заболевание по клиническим признакам. К основным критериям отнесены дистрофия сетчатки, изменения конечностей (поли-, брахи-, синдактилия), ожирение, снижение интеллекта, гипогонадизм мужской, дисфункция почек; к дополнительным — фиброз печени, эндокринные нарушения (сахарный диабет), гиперхолестеринемия, низкий рост, задержка речевого развития, дефекты речи. Для постановки диагноза необходимо иметь 3 основных и 2 дополнительных или 4 основных признака [1].

Лечение больных с синдромом Барде—Бидля в настоящее время остается симптоматическим. Ведущая роль принадлежит борьбе с ожирением и метаболическим синдромом. Пациентам рекомендуются постоянный контроль массы тела, гипокалорийное питание, дозированная физическая нагрузка. Лекарственная терапия ожирения у детей ограничена, с 12 лет разрешен препарат Орлистат — ингибитор желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. При развитии сахарного диабета, наряду с диетологической коррекцией, предполагающей ограничение употреб ления продуктов, богатых легкоусвояемыми углеводами, рассматривается вопрос о назначении детям старше 10 лет лекарственного препарата метформин гипогликемического действия [1].

Большую проблему для пациентов с синдромом Барде—Бидля в плане прогноза составляет прогрессирующая патология органов зрения и почек. Так, по данным литературы, слепота развивается у 98% пациентов к третьему десятилетию жизни [1], а у 8% пациентов диагностируется терминальная стадия хронической почечной недостаточности, при которой требуется диализ или трансплантация органа, при этом в большинстве случаев — в детском возрасте [1].

В настоящее время не существует эффективного лечения ассоциированной с синдромом Барде— Бидля дегенерации сетчатки и прогрессирующего снижения зрения, однако ведутся интенсивные разработки в этом направлении. Один из перспективных методов лечения ретинопатии при некоторых наследственных заболеваниях — генная терапия. В 2018 г. получено одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) применения препарата [1].

«Лукстурна», представляющего аденоассоциированный вирусный вектор генной терапии для лечения пациентов с мутацией гена КРЕ65. Предполагается, что для отдельных пациентов с синдромом Барде— Бидля этот препарат будет также эффективным. Для лечения кистозной патологии почек по результатам экспериментальных исследований перспективным кандидатом считается рапамицин — ингибитор mTOR-сигнальных путей, приводящий к замедлению цистогенеза. Среди других возможностей таргетной терапии широко обсуждается использование агониста рецептора меланокортина в качестве потенциального терапевтического вмешательства против ожирения [1].

Синдром Жубера

Синдром Жубера (Joubert syndrome) – редкое генетически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся нарушением формирования мозжечка и структур мозгового ствола с развитием соответствующей неврологической симптоматики. Симптомы данной патологии проявляют значительную вариабельность по своей выраженности, наиболее часто наблюдаются расстройства дыхания, глазодвигательные нарушения и мышечная слабость, возможны нарушения слуха и отставание в интеллектуальном развитии. Диагностика синдрома Жубера производится на основании неврологического осмотра больного, магнитно-резонансной томографии головного мозга, молекулярно-генетических исследований. Специфического лечения на сегодняшний момент не существует, применяют поддерживающие и симптоматические мероприятия.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный [5].

Известны 18 генов, мутации в которых вызывают синдром Жубер: NPHP1, AHI1, CEP290 (NPHP6), TMEM67 (MKS3), RPGRIP1L, CC2D2A, ARL13B, INPP5E, OFD1, TMEM216, KIF7, TCTN1, TCTN2, TMEM237, CEP41, TMEM138, C5orf42, и TTC21B. Вероятно, могут быть вовлечены и другие локусы: примерно у 50% людей с синдромом Жубер и связанными расстройствами была идентифицирована мутация в одном из известных генов; фенотип синдрома Жубер во многих семьях не был связан ни с одним из генов, идентифициро ванных к настоящему времени [5].

Распространенность синдрома Жубер не определена. Многие авторы приводят цифры от 1:80000 до 1:100000, но эта оценка может быть занижена. Дифференциальную диагностику синдрома Жубер проводят со следующими заболеваниями: нефронофтиз, синдром Когана, врожденный амавроз Лебера, синдром Барде-Бидля, синдром Меккеля, синдром MORM (умственная отсталость, ожирение, дистрофия сетчатки, микропенис), оро-фацио-дигитальный синдром 1-го типа, гидролетальный синдром, акрокаллезный синдром [5].

Диагностические критерии синдрома Жубер продолжают меняться, но большинство авторов считают обязательным нейрорадиологическим признаком симптом «коренного зуба» [5].

Диагноз «классического» синдрома Жубер основан на наличии трех основных критериев [5]:

* симптом «коренного зуба»: на МРТ в аксиальной плоскости через точку соединения среднего мозга и моста (область перешейка) выявляются признаки гипоплазии червя мозжечка и сопутствующие аномалии ствола мозга. Признак «коренного зуба» включает в себя аномально глубокую межножковую ямку, заметные, прямые и утолщенные верхние ножки мозжечка и гипоплазию червя мозжечка;
* гипотония в раннем детском возрасте с последующим развитием
* атаксии; задержка развития/умственная отсталость.

Дополнительные признаки, часто наблюдаемые у пациентов с синдромом Жубер [5]:

* патологический дыхательный паттерн (чередование тахипноэ и/или апноэ);
* аномальные движения глаз: как правило, окуломоторная апраксия или затруднения при плавном слежении за предметами и подергивание при пристальном взгляде.
* может наблюдаться пигментный ретинит, поликистоз почек, полидактилия, транспозиция внутренних органов, задержка умственного развития, гипоплазия мозолистого тела, аномалия Денди-Уокера, затылочное энцефалоцеле.

Также при нейровизуализации может наблюдаться признак летучей мыши. На сагиттальных срезах почти всегда отмечается отсутствие червя мозжечка, хотя верхняя его часть (разделенная срединной расщелиной) в ряде случаев присутствует. Своеобразная парциальная гипогенезия червя приводит к появлению специфических формообразующих феноменов IV желудочка: его нижняя часть приобретает треугольноподобную форму, а верхняя благодаря частичной сохранности расщепленного червя — форму «летучей мыши». В нижних отделах задней черепной ямки — ниже гипопластичного червя церебеллярные гемисферы примыкают друг к другу по срединной линии. Верхние мозжечковые ножки не пересекаются в задних отделах среднего мозга и могут быть легко идентифицированы на фоне окружающей их спинномозговой жидкости, будучи позиционированы между средним мозгом и мозжечком. Мост уменьшен в переднезаднем размере (возможно, ввиду отсутствия перекреста пирамид) [5].

Акрокаллозный синдром

На сегодняшний день в литературе описано только 37 случаев акрокаллозного синдрома. Акрокаллозный синдром (ACLS, ACS, тип Шинцеля) - это редкий аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся черепно-лицевыми, мозговыми и пальцевыми аномалиями. Мутации, ответственные за ACLS, локализуются в белке KIF7 [7]. KIF7 представляет собой белок из 1343 аминокислот с кинезиновым двигателем, спиральной спиралью и Gli-связывающими доменами. Его функции в значительной степени связаны с моторной функцией ресничек и являются ключевым фактором в путях трансдукции Sonic Hedgehog (Shh), которые имеют решающее значение во время эмбриогенеза. Следовательно, мутации в компонентах передачи сигналов Hedgehog (KIF7) могут приводить к патологиям на основе ресничек и, в конечном итоге, к дефектам в головном мозге и других областях, связанных с ACLS и родственными расстройствами [7].

Диагноз ОКС основывается на критериях, установленных Courtens et al . в 1997 году [7]: полное или частичное отсутствие мозолистого тела на нейровизуализации; незначительные черепно-лицевые аномалии (макроцефалия, выступающий лоб, гипертелоризм, короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями и большой передний родничок, наличие эпикантуса, деформированные (диспластические) уши, которые могут быть аномально повернуты к затылку (повернуты назад)); психомоторная заторможенность от умеренной до тяжелой (с гипотонией); полидактилия, иногда в сочетании с синдактилией.

Наличие трех из четырех критериев свидетельствует о наличии акрокаллозного синдрома [7].

Также могут присутствовать дополнительные физические аномалии, в том числе задержка роста, приводящая к низкорослости. Хотя предполагалось аутосомно-рецессивное наследование, акрокаллезный синдром часто возникает случайно по неизвестным причинам (спорадически). В некоторых случаях могут также присутствовать дополнительные черепно-лицевые аномалии, аномальная борозда на верхней губе (заячья губа) и/или неполное закрытие нёба (волчья пасть) [7].

Зачастую синдром сопровождается наличием врожденных пороков сердца, чаще всего дефектами межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Также у детей с этим синдром имеется предрасположенность к пупочным и паховым грыжам. У некоторых детей с акрокаллезным синдромом период вскоре после рождения (неонатальный период) может быть осложнен эпизодами судорог, трудностями при кормлении и повышенным риском респираторных инфекций [7].

Синдром можно заподозрить пренатально на основании УЗИ или фетоскопии. В постанатальном периоде диагноз устанавливается при наличии характерных клинических проявлений и МРТ-картины, характеризующейся полным или частичным отсутствием мозолистого тела. Генетическое консультирование имеет первостепенное значение. Любой пациент с полисиндактилией и отсутствием мозолистого тела с черепно-лицевыми аномалиями должен быть тщательно обследован, чтобы исключить этот синдром [7].

Синдром Меккеля-Грубера

Синдром Меккеля является летальным аутосомно-рецесcивным нарушением, характеризующимся аномалиями центральной нервной системы (в первую очередь, затылочной черепно-мозговой грыжей), приводящими к задержке умственного развития, кистозной дисплазией почек и пороками развития верхних и нижних конечностей [8].

Характерна генетическая гетерогенность синдрома. Картировано ряд локусов [8]:

1 тип - обусловлен мутациями (описано 18 мутаций) в гене, расположенном на 17q21-q24. 2 тип - обусловлен 3 различными мутациями в гене TMEM 216, расположенном на 11q13. 3 тип - обусловлен мутациями (описано 37 мутаций) в гене TMEM 67 на хромосоме 8q (R. Shaheen et al., 2013). 4 тип - обусловлен мутациями (описано 13 мутаций) в гене CEP 290 на хромосоме 12q. 5 тип - обусловлен мутациями (описано 4 мутации) в гене RPGRIP1L на хромосоме 16q12.2. 6 тип - обусловлен мутациями (описано 17 основных мутаций) в гене CC2D2A на хромосоме 4p15. 7 тип - обусловлен мутациями в гене NPHP3 на хромосоме 3q22. 8 тип - обусловлен мутациями в гене TCTN2 на хромосоме 12q24.31. 9 тип - обусловлен мутациями в гене B9D1 на хромосоме 17q11.2. 10 тип - обусловлен мутациями в гене B9D2 на хромосоме 19q13. 11 тип - обусловлен мутациями в гене TMEM231 на хромосоме 16q23. 12 тип - обусловлен мутациями в гене KIF14 на хромосоме 1q31. 13 тип - обусловлен мутациями в гене TMEM107. Кроме того, выявлены еще 2 гена - THEM138 и THEM237.

Основными генами заболевания являются MKS1, TMEM67 и CC2D2A, следующий по важности - CEP290 [8].

Гены отвечают за синтез белков. играющих важную роль в структуре и функции цилии эпителиальных клеток. Первичные цилии являются органеллами, в основе которых - микроканальцы, которые выпячиваются с апикальной поверхности эпителиальных клеток. Цилии участвуют в передаче информации между клетками. Дефекты в этих клеточных структурах, по-видимому, разрушают важные химические сигнальные пути в процессе раннего развития. Хотя исследователи полагают, что дефектные цилии ответственны за большинство проявлений этих нарушений, остается неясным, как они приводят к специфическим порокам развития мозга, почек и других органов [8].

Частота распространения синдрома в мире варьирует от 1 случая на 13250 до 1 случая на 140.000 живорожденных. В бельгийской популяции и среди кувейтских бедуинов частота синдрома значительно выше и достигает 1:3500, в финской популяции-1:9000, у народности гуджаратцы (Индия) - 1 пораженный на 1300 родившихся. Данные по распространенности синдрома в Российской Федерации отсутствуют [8].

Диагностика основывается на клинических данных. Характерны врожденные пороки развития различных органов и систем [8]:

Пороки центральной нервной системы: затылочное энцефалоцеле (90%), микроцефалия (90%), голопрозэнцефалия (50%), аномалия Денди-Уокера (7,5%), гипоплазия мозжечка (7,5%), анэнцефалия (7,5%), аплазия мозолистого тела (7,5%), гидроцефалия (7,5%).

Пороки мочеполовой системы: кистозная дисплазия почек наблюдается в 95% случаев синдрома. Почки могут быть увеличены в 10-20 раз по сравнению с нормальными размерами. Кроме того, может отмечаться гипоплазия / аплазия почек, подковообразная почка, удвоение мочеточников, мужской псевдогермафродитизм (7,5%), истинный гермафродитизм (7,5%), крипторхизм (50%).

Пороки гепатобилиарной системы: фиброз печени, кистозная болезнь печени (7,5%).

Пороки опорно-двигательной системы: постаксиальная полидактилия кистей и стоп (90%), косолапость, укорочение конечностей.

Пороки органов зрения: катаракта (50%), хореоретинальные нарушения (50%), атрофия зрительных нервов (50%), микрокорнеа (50%), склерокорнеа (50%), микрофтальм (19,2%), анофтальм.

Врожденные пороки сердца: септальные дефекты, коартация аорты, стеноз легочной артерии.

Другие врожденные пороки развития: расщелина губы / неба, микрогнатия, скошенный лоб, гипертелоризм, низко расположенные деформированные ушные раковины, зубы новорожденного, омфалоцеле, гипоплазия легких.

Два из трех классических проявлений (включая кистозную дисплазию почек, затылочное энцефалоцеле или другие пороки центральной нервной системы и постаксиальную полидактилию) наблюдаются в большинстве случаев. Предполагается, что минимальными диагностическими критериями являются двусторонний поликистоз почек, фиброзные изменения в печени и затылочное энцефалоцеле или некоторые другие пороки центральной нервной системы [8].

Имеется значительное число сообщений об успешной диагностике синдрома Меккеля в 1-ом и 2-ом триместрах. Ведущим методом является эхография. Характерная для синдрома Меккеля триада: затылочное энцефалоцеле, постаксиальная полидактилия и двусторонняя мультикистозная дисплазия почек - может быть определена при ультразвуковом исследовании на сроке до 14 недель гестации [8].

Средний срок постановки пренатального диагноза в настоящее время составляет 14,3 ± 2,6 недели гестации. В более поздние сроки развивается тяжелое маловодие, которое затрудняет диагностику полидактилии и энцефалоцеле. В случае выявления энцефалоцеле при проведении эхографии 1-го триместра необходимо последующий тщательный осмотр почек и кистей/стоп, что позволит сформулировать окончательный синдромальный диагноз. При выявлении в 1-ом триместре любой патологии почек показана тщательная оценка кистей и стоп плода. Вспомогательную роль в пренатальной диагностике синдрома может играть выявление повышенного уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости после 12 недель и в крови матери с 15 недель гестации [8].

Синдром Меккеля является состоянием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Родители больного, как правило не поражены. Риск для сибсов пораженного составляет 25% [8].

Синдром Меккеля является летальным состоянием. Смертность составляет 100%. Большинство младенцев рождается мертвыми или умирают в течение первых часов или дней жизни [8].

Синдром Эллиса — Ван — Кревельда

Синдром Эллиса – ван Кревельда (хондроэктодермальная дисплазия, мезоэктодермальная дисплазия) — редкое наследственное заболевание. Синдром обусловлен мутациями в генах EVC и EVC2. Кодирующие белки этих генов составляют белковый комплекс, экспрессируемый в базальных первичных ресничках. Биаллельные мутации с потерей функции в EVC или EVC2 приводят к первичной цилиарной дисфункции. В связи с этим ЭВК принадлежит к большой группе скелетных цилиопатий [10].

Гены и мутации:

EVC (4p16.2): 38 мутаций

EVC2 (4p16.2): 28 мутаций

Заболевание является очень редким. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Синдром Эллиса – ван Кревельда развивается у 1 из 60–250 тысяч новорожденных [9, 10]. Однако в некоторых небольших замкнутых популяциях (например, в общине амишей в штате Пенсильвания, США, и среди аборигенов Австралии и Новой Зеландии) синдром встречается значительно чаще, что связано с «эффектом основателя», при котором родители больных детей являются кровными родственниками [9].

Синдром Эллиса – ван Кревельда можно заподозрить уже вранеем неонатальном периоде. Неонатальные проявления могут включать в себя небольшой размер ребенка при рождении, медленный рост и скелетные аномалии. Скелетные проявления заболевания включают гипоплазию грудной клетки, короткие ребра с длинной узкой грудью, непропорциональную низкорослость с акромесомальным укорочением конечностей (особенно их средних и дистальных сегментов) и постаксиальную полидактилию (чаще на руках), множественные экзостозы. Эктодермальная дисплазия проявляется [недоразвитием ногтей](http://humbio.ru/humbio/ped9pdd/0000d08e.htm) и [аномалией зубов](http://humbio.ru/humbio/ped9pdd/000056fa.htm), а также [аномалией верхней губы](http://humbio.ru/humbio/ped9pdd/00004c59.htm) (спаянность верхней губы с зубным краем десен). В некоторых случаях у ребенка уже при рождении могут присутствовать зубы. Может наблюдаться полная или частичная кожная синдактилия. Нередко имеются [дефекты межпредсердной перегородки](http://humbio.ru/humbio/har3/00112ac0.htm) и другие [врожденные пороки сердца](http://humbio.ru/humbio/ped/000651f0.htm) (дефект межжелудочковой перегородки и другие). Большинство пациентов имеют нормальный интеллект, но у некоторых детей могут наблюдаться пороки развития головного мозга и задержки в развитии [9, 10].

Заболевание может быть диагностировано пренатально [9, 10] на УЗИ обнаруживаются: внутриутробная задержка роста плода, скелетные аномалии и пороки сердца.

Диагноз устанавливается врачом-генетиком. Может быть необходимо провести дополнительные исследования: рентгенографию грудной клетки и конечностей, ЭКГ, МРТ мозга, УЗИ почек, обследование глаз. Молекулярно- генетическими методами можно определить наличие мутации в генах EVC и EVC2 у двух третей пациентов с синдромом Эллиса – ван Кревельда [9, 10].

На рентгенографии после рождения обнаруживаются короткие трубчатые кости (особенно проксимальный отдел костей голени) с утолщенными концами, замедленное развитие ядер окостенения в длинных трубчатых костях, на рентгенографии грудной клетки - укорочение ребер. При рентгенографии кистей - множественные центры оссификации и сращение костей, фаланги пальцев заострены. На медиальной стороне вертлужных впадин часто обнаруживаются костные выросты [9, 10].

Лечение синдрома Эллиса – ван Кревельда является междисциплинарным [9, 10]. У всех пациентов должен проводиться контроль дыхательной недостаточности, рецидивирующих инфекций дыхательных путей и сердечной недостаточности. Также необходимо контролировать работу печени и почек. Важным аспектом является стоматологическая помощь. Она включает в себя удаление аномальных зубов и профилактику кариеса. Частичные съемные протезы могут улучшить жевание, эстетику и речь у пациентов. Для исправления заячьей губы и волчьей пасти, многопалости или сращения пальцев, а также чрезмерно узкой грудной клетки применяются хирургические методы. К исправлению врожденных пороков сердца следует подходить с осторожностью, чтобы избежать послеоперационных осложнений со стороны дыхательной системы. При недостатке гормона роста могут быть назначены его инъекции [9, 10].

Клинические исходы варьируются в зависимости от тяжести гипоплазии грудной клетки и сопутствующих врожденных пороков сердца [9, 10]. Сердечно-дыхательная недостаточность часто встречается у новорожденных. Однако большинство пораженных лиц переживают неонатальный период [10]. Пренатальная гибель с тяжелыми скелетными фенотипами встречается реже [10]. Пациенты, у которых удаётся скорректировать все жизнеугрожающие аномалии, имеют нормальную продолжительность жизни и благоприятный исход заболевания [9, 10].

Синдром Карпентера

Синдром Карпентера (акроцефалополисиндактилия 2-го типа) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся акроцефалией (высоким «башенным» черепом) вследствие краниосиностоза и аномалиями развития пальцев на руках и ногах.

Развитие синдрома Карпентера ассоциировано с мутациями гена RAB23, кодирующего белок RAB23, который участвует в регуляции внутриклеточного мембранного транспорта [11]. Белок RAB23 представляет собой ГТФазу суперсемейства Ras, участвующую в регуляции внутриклеточного мембранного транспорта. Так, белок, кодируемый геном RAB23, участвует в негативной регуляции работы продукта гена SHH, определяющего развитие клеток на различных этапах эмбриогенеза. Также белок RAB23 вовлечен в сигнальные каскады, связанные с развитием центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата и формированием черепных швов [11].

Дефицит белка RAB23 приводит к нарушению процессов развития опорно- двигательной системы и формирования черепных швов во время развития костей черепа [11].

Гены и мутации:

Ген RAB23: c.481G>C (p.Val161Leu)

Ген RAB23: c.434T>A (p.Leu145Ter)

Ген RAB23: c.408dup (p.Glu137Ter)

Ген MEGF8

Синдром Карпентера относится к крайне редким болезням. Частота встречаемости синдрома Карпентера не установлена. В литературе описано около 40 случаев заболевания [11].

Синдром Карпентера наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в том случае, если ребенок получает от обоих родителей по одной копии гена с мутацией, сами родители при этом являются бессимптомными носителями болезни [11].

Синдром Карпентера дебютирует пренатально, основные характерные особенности проявляются сразу после рождения. Скелетные проявления заболевания включают гипоплазию грудной клетки, непропорциональную низкорослость с акромесомальным укорочением конечностей и постаксиальную полидактилию. Могут отсутствовать средние фаланги, а большой палец имеет широкую или расщепленную форму [11]. Также обращает на себя внимание акроцефалия, связанная с преждевременным зарастанием черепных швов, ограничивающим его рост (краниосиностоз). Также для данного синдрома характерна полная или частичная кожная синдактилия. Эктодермальная дисплазия проявляется [недоразвитием ногтей](http://humbio.ru/humbio/ped9pdd/0000d08e.htm) и [аномалией зубов](http://humbio.ru/humbio/ped9pdd/000056fa.htm) (отсутствие или раннее выпадение), а также аномалией верхней губы. Нередко имеются [дефекты межпредсердной перегородки](http://humbio.ru/humbio/har3/00112ac0.htm) и другие [врожденные пороки сердца](http://humbio.ru/humbio/ped/000651f0.htm). Встречаются случаи умственной отсталости, хотя чаще всего интеллект не страдает [11].

Первичную диагностику синдрома Карпентера проводит неонатолог. Диагноз ставится на основании клинической картины, рентгенографии скелета и ультразвукового исследования сердца. Подтверждается диагноз с помощью молекулярно-генетического анализа гена RAB23. Для синдрома Карпентера возможна пренатальная диагностика на основании биопсии ворсин хориона с последующим молекулярно-генетическим анализом гена RAB23 [11].

На рентгенограммах видны короткие трубчатые кости (особенно проксимальный отдел костей голени) с утолщенными концами. В запястье - множественные центры оссификации и сращение костей, фаланги пальцев заострены. На медиальной стороне вертлужных впадин часто обнаруживаются костные выросты [11].

Основным методом терапии синдрома Карпентера на сегодняшний день является хирургическое лечение: ремоделирование костей свода черепа, хирургическое разделение и ампутация дополнительных пальцев [11].

Своевременное оперативное хирургическое вмешательство способствует предупреждению нежелательных последствий синдрома Карпентера. Поэтому прогноз для пациентов, как правило, носит благоприятный характер. Однако течение заболевания отягощает наличие патологий сердца [11].

Клинические исходы EvC варьируются в зависимости от тяжести гипоплазии грудной клетки и сопутствующих врожденных пороков сердца. Сердечно-дыхательная недостаточность часто встречается у новорожденных. Однако большинство пораженных лиц переживают неонатальный период. Пренатальная гибель с тяжелыми скелетными фенотипами не является чем-то необычным [11].

Синдром цефалополисиндактилии Грейга

Синдром цефалополисиндактилии Грейга является редким синдромом множественных врожденных аномалий, наследуемым по аутосомно-доминантному типу [12]. Мутации потери функции на хромосоме 7p14.1 в гене фактора транскрипции GLI3 определяют этот синдром, мутации в этом же гене вызывают синдром Паллистера-Холла [13]. Ген GLI3 регулирует рост, пролиферацию и специализацию клеток (конечности, головной мозг), и его экспрессия необходима на ранних стадиях развития.

Частота встречаемости заболевания во всем мире составляет от 1 до 9 случаев на 1 000 000 человек. Частота встречаемости в РФ не установлена [13].

Синдром Грейга связан с мутациями гена GLI3 [12, 13]. Ген GLI3 кодирует белок, представляющий собой транскрипционный фактор, который играет важную роль в эмбриональном развитии. Ген GLI3 является членом семейства генов GLI-Kruppel, кодируемый им белок содержит в своей структуре домен типа «цинковый палец» [12]. Мутации гена GLI3 приводят к нарушению эмбрионального развития органов и тканей и аномалиям развития опорно-двигательной системы.

Заболевание дебютирует в антенатальном периоде. Во время беременности синдром Грейга может быть заподозрен в I триместре (возможно выявление полидактилии) и во II триместре беременности (выявление полидактилии или полисиндактилии кистей и стоп в сочетании с макроцефалией, плагицефалией и характерными лицевыми особенностями) [12, 13].

Заболевание характеризуется следующими признаками: пре- или постаксиальная полидактилия (большее, чем в норме, количество пальцев на руках или ногах); преимущественно кожная синдактилия (полное или неполное сращение пальцев кисти/стопы) с поражением II–IV пальцев; макроцефалия; выступающие лобные бугры; долихоцефалия; скафоцефалия (преждевременное заращения сагиттального черепного шва); плагиоцефалия (асимметрия черепа либо его искривлённая косая форма), гипертелоризм; антимонголоидный разрез глаз (опущенные наружные углы глазных щелей, узкая глазная щель); широкая переносица; широкие ноздри; гидроцефалия; вентрикуломегалия; варусная деформация стоп.

У ряда пациентов существует вероятность умственной отсталости, особенно в тех случаях синдрома Грейга, когда у плода выявляется вентрикуломегалия/гидроцефалия и/или агенезия/дисгенезия мозолистого тела [12].

Первичную диагностику заболевания проводит неонатолог или педиатр. Диагноз ставится на основании клинической картины, рентгенографии скелета и МРТ головного мозга. Диагноз подтверждается с помощью молекулярно-генетического анализ GLI3. Для данного заболевания возможна пренатальная диагностика на основании биопсии ворсин хориона или амниоцентеза с последующим молекулярно-генетическим анализом гена GLI3 [12, 13].

В настоящее время специфическое лечение синдрома Грейга отсутствует, применяется симптоматическая терапия. Устранение врожденных пороков развития пальцев осуществляется хирургическими методами. Пациентам с формами умственной отсталости необходимы систематические нейрореабилитационные мероприятия: лечебная физкультура, массаж и т. д. Также рекомендованы регулярные консультации психолога [12].

Прогноз для пациентов с синдромом Грейга носит относительно благоприятный характер [12].

Синдром Паллистера-Холла

Синдром Паллистера-Холла (СПХ) является редким генетическим заболеванием [14]. Его распространенность неизвестна. Сообщалось о семейных случаях с аутосомно-доминантным типом наследования [14].

Этот синдром связан с мутацией гена GLI3, расположенного на коротком плече хромосомы 7 [12, 14]. Важность этого гена заключается в том, что он регулирует формирование нервной трубки, черепно-лицевых структур, слуховых пузырьков и дистальных зачатков конечностей [14]. Дефекты в том же гене также вызывают синдром цефалополисиндактилии Грейга [12, 14].

Синдром Паллистера-Холла характеризуется различными врожденными аномалиями: гипоталамической гамартобластомой, раздвоением или укорочением надгортанника, полисиндактилией, почечными аномалиями (агенезия, дисплазия или отсутствие почки) и неперфорацией заднего прохода [14]. Гипоталамическая гамартобластома характеризуется выпячиванием третьего желудочка мозга, смещением зрительного тракта, прерыванием ножки гипофиза, гипоплазией гипофиза. Другие зарегистрированные аномалии, связанные с СПХ, включают аганглиоз толстой кишки, эпилепсию, гипопитуитаризм, врожденные пороки сердца и аномалии надпочечников, дисплазию нгтей, гипоспадию [14].

Гамартома гипоталамуса может вызывать судороги. Наиболее распространенные типы припадков известны как геластическая эпилепсия [14]. Термин «геластик» происходит от греческого слова «гелос», что означает «смех». Припадки могут начаться в любом возрасте, но обычно до трех или четырех лет. Припадки обычно начинаются со смеха, и смех часто описывается как «глухой» или «пустой» и не очень приятный. Смех возникает внезапно, возникает без очевидной причины и обычно совершенно неуместен. Наиболее частыми областями мозга, вызывающими геластические приступы, являются гипоталамус (небольшая, но чрезвычайно важная структура глубоко в центре мозга), височные доли и лобные доли. Если у ребенка геластические судороги и преждевременное половое созревание, то вполне вероятно, что у ребенка будет обнаружена гамартома гипоталамуса (гамартома в гипоталамусной части мозга) [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полидактилия - важный морфологический признак, на который стоит обращать внимание при обнаружение его у новорожденного ребенка. Изолированная полидактилия в большинстве случаев благополучно излечивается хирургически и не несет с собой других нарушений. Наилучшие функциональные и косметические результаты достигаются при проведении операции в раннем возрасте.

При полидактилии, ассоциированной с генными или хромосомными нарушениями, прогноз определяется тяжестью основного синдрома.

Полидактилия также встречается еще в ряде синдромов, не описанных в данном реферате, в силу того что полидактилия там - очень редкий, необязательный признак, не являющийся диагностическим критерием, например, при синдроме Дауна, Патау, Рубинштейна-Гейби и др.

Профилактика полидактилии предполагает медико-генетическое консультирование пар, в семьях которых имеются наследуемые случаи полидактилии; тщательное планирование беременности и исключение любых возможных неблагоприятных влияний в первом триместре развития плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Синдром Барде-Бидля. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2020; 65:(6): 76-83. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-76-83

2. Коченова Е.А., Агранович О.Е., Трофимова С.И., и др. Мезомелическая дисплазия Вернера // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. - 2018. - Т. 6. - Вып. 4. - С. 92-97. 10.17816/РТORS6492-97S

3. Сойнов И.А., Дульцева Д.А., Лейкехман А.В., Архипов А.Н. Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта–Орама. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65:(5): 83–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–83–86

4. McKusick-Kaufman Syndrome / Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA [et al.] – GeneReviews. 2020

5. Синдром Жубер / Г.Г. Гузеев, И. В. Канивец, Н. А. Семенова, С. А. Коростелев// В помощь практикующему врачу. — 2016.

6. О.А. Милованова, Н.В. Чернышева, А.И. Чубаров и др. Врожденные пороки развития. Синдром Смита-Лемли-Опица. Неврологический журнал. 2016; 3.

7. Koker SA, Hazan F, Oymak Y, Soydan E, Karapınar TH, Ay Y, Demirağ B, Vergin RC. Acrocallosal Syndrome First Presenting with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Case Report. Neurol India 2019; 67:1386-7

8. Клинические рекомендации. Диагностика синдрома Меккеля. — 2017.

9. Ellis Van Creveld syndrome / Andrés Felipe, [Juan Manuel,](http://www.scielo.org.co/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IsisScript=iah/iah.xis&base=article%5Edlibrary&format=iso.pft&lang=i&nextAction=lnk&indexSearch=AU&exprSearch=MUNOZ-VIDAL,+JUAN+MANUEL) [María Amparo.](http://www.scielo.org.co/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IsisScript=iah/iah.xis&base=article%5Edlibrary&format=iso.pft&lang=i&nextAction=lnk&indexSearch=AU&exprSearch=ACOSTA-ARAGON,+MARIA+AMPARO) —2020. —26 (2). — P. 160 - 165.

10. A severe form of Ellis-van Creveld syndrome caused by novel mutations in EVC2 /[Ikuko Ohashi](https://www.nature.com/articles/s41439-019-0071-9#auth-Ikuko-Ohashi), Yumi Enomoto,  Takuya Naruto, Yoshinori Tsurusaki // [Human Genome Variation](https://www.nature.com/hgv). — 2019.

11. Complex craniosynostosis in the context of Carpenter’s syndrome / [Fah Bouaré](https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-021-05288-4#auth-Fah-Bouar_), Mohammad Hassan A. Noureldine, [Farouk Hajhouji](https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-021-05288-4#auth-Farouk-Hajhouji) // [Child's Nervous System](https://link.springer.com/journal/381). — 2021.

12. Autistic symptoms in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: a family case report /Andrea Fang, Jamie Everett, N. Ewen Wang // Pediatric Emergency Medicine. — 2019.

13. Prenatal diagnosis of Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome. When to suspect it /[Raquel Garcia-Rodriguez](https://www.tandfonline.com/author/Garcia-Rodriguez%2C+Raquel), [Raul Rodriguez-Rodriguez](https://www.tandfonline.com/author/Rodriguez-Rodriguez%2C+Raul), [Raquel Garcia-Delgado](https://www.tandfonline.com/author/Garcia-Delgado%2C+Raquel) // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2019.

14. Pallister–Hall syndrome with orofacial narrowing and tethered cord: a case report /[M](https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-019-2043-6#auth-Martina-Siracusano)[Femia Hayek](https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-018-1868-8#auth-Femia-Hayek) // [Journal of Medical Case Reports](https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/). — 2018.