

Синдром MIRAGE — долгий путь к диагнозу (клинический случай)

А. Н. Рошупкин¹✉

Г. Ю. Евстифеева²

Е. И. Данилова³

З. А. Ветеркова⁴

Н. Н. Усенкова⁵

Д. В. Геворкян⁶

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, roshchupkin_anton@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0929-825X>

² Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, gal-evst@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9982-4414>

³ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, danoilowa@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>

⁴ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, zina76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5728-9998>

⁵ Областная детская клиническая больница, Оренбург, Россия, usenkova72@gmail.com

⁶ Областная детская клиническая больница, Оренбург, Россия, zav.aro@odkb56.ru

Резюме

Введение. Синдром MIRAGE — это аббревиатура, составленная по заглавным буквам основных признаков редкого генетического заболевания, вызванного мутациями в генах *NALCN* и *SAMD9*: миелодисплазия, инфекция, задержка роста, гипоплазия надпочечников, генитальные фенотипы и энтеропатии — от англ. myelodysplasia (M), infection (I), growth restriction (R), adrenal hypoplasia (A), genital phenotypes (G) and enteropathy (E) [1]. Это аутосомно-доминантное заболевание, обычно вызванное мутацией в генах, возникшей *de novo*. В настоящее время отсутствуют данные о долгосрочном прогнозе заболевания, но уже известно, что уровень смертности чрезвычайно высок и большинство пациентов умирают в детском возрасте. Основной характеристикой этого заболевания является гипоплазия органов из-за нарушений роста клеток. В настоящее время не совсем понятен точный механизм этого заболевания, предполагается, что эндосомальная дисфункция является возможным механизмом дефектов пролиферации клеток, наблюдаемых при этом заболевании.

Цель работы. Целью публикации данного клинического случая явилась необходимость ознакомить врачей педиатрического профиля с особенностями клиники и диагностической тактики в отношении крайне редкого генетического синдрома.

Материалы и методы. Ребенок в возрасте 1 года 5 мес (на момент постановки диагноза) с генетически подтвержденным синдромом MIRAGE и практически полной клинической картиной данного синдрома. Представлены подробный анамнез жизни ребенка, результаты клинического, инструментального и генетического обследования, а также особенности подбора терапии.

Результаты. Приведенные в статье особенности анамнеза и клинической картины синдрома MIRAGE у пациента показывают, что необходимо проводить полный генетический анализ при неясной и нетипичной клинической картине, включающей поражение многих систем организма одновременно, для исключения самых редких генетических заболеваний.

Ключевые слова: дети, синдром MIRAGE, синдром циклической рвоты, первичный иммунодефицит

Для цитирования: Рошупкин А. Н., Евстифеева Г. Ю., Данилова Е. И., Ветеркова З. А., Усенкова Н. Н., Геворкян Д. В. Синдром MIRAGE — долгий путь к диагнозу (клинический случай). Лечащий Врач. 2026; 6 (29): 57-63. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.6.008>

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

MIRAGE syndrome is a long way to diagnosis (clinical case)

Anton N. Roschupkin¹✉Galina Yu. Evstifeeva²Elena I. Danilova³Zinaida A. Veterkova⁴Natalya N. Usenkova⁵Diana V. Gevorkyan⁶¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, roshchupkin_anton@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0929-825X>² Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, gal-evst@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9982-4414>³ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, danoilowa@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>⁴ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, zina76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5728-9998>⁵ Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russia, usenkova72@gmail.com⁶ Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russia, zav.aro@odkb56.ru

Abstract

Background. DMIRAGE syndrome is an abbreviation which is derived from the capital letters of the main signs of a rare genetic disease caused by mutations in the *NALCN* and *SAMD9* genes: myelodysplasia, infection, growth retardation, adrenal hypoplasia, genital phenotypes and enteropathy, or, in English, myelodysplasia (M), infection (I), growth restriction (R), adrenal hypoplasia (A), genital phenotypes (G), and enteropathy (E). It is an autosomal dominant disease, usually caused by a *de novo* mutation in genes. While there are currently no long-term outcome data, however, the mortality rate is known to be extremely high, with the majority of patients succumbing to the disease during childhood. This disease is primarily characterized by organ hypoplasia due to defective cell proliferation. The exact pathophysiologic mechanism of this syndrome has yet to be determined. Endosomal dysfunction is speculated to be a mechanism underlying the cell proliferation defects observed in this disease.

Objective. The purpose of the publication of this clinical case was to familiarize pediatric doctors with the specifics of the clinic and diagnostic tactics in relation to an extremely rare genetic syndrome.

Materials and methods. A child aged 1 year 5 months. (at the time of diagnosis) with a genetically confirmed diagnosis: MIRAGE syndrome. It has an almost complete clinical picture of this syndrome. A detailed history of the child's life, the results of clinical, instrumental and genetic examination, as well as the specifics of the selection of therapy are presented.

Results. The features of the patient's medical history and clinical picture of MIRAGE syndrome stated in the article show that it is necessary to conduct a complete genetic analysis with an unclear and atypical clinical picture, including a simultaneous damage to many body systems, in order to exclude the rarest genetic diseases.

Keywords: children, MIRAGE syndrome, "cyclic vomiting" syndrome, primary immunodeficiency

For citation: Roschupkin A. N., Evstifeeva G. Yu., Danilova E. I., Veterkova Z. A., Usenkova N. N., Gevorkyan D. V. MIRAGE syndrome is a long way to diagnosis (clinical case). *Lechaschi Vrach.* 2026; 6 (29): 57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.6.008>

Conflict of interests. Not declared.

Название синдрома MIRAGE представляет собой аббревиатуру, составленную по заглавным буквам основных признаков редкого генетического заболевания, вызванного мутациями в генах *NALCN* и *SAMD9*: миелодисплазия, инфекция, задержка роста, гипоплазия надпочечников, генитальные фенотипы и энтеропатии — от англ. myelodysplasia (M), infection (I), growth restriction (R), adrenal hypoplasia (A), genital phenotypes (G) and enteropathy (E) [1].

Это аутосомно-доминантное заболевание обычно вызывается мутацией в генах, возникающей *de novo*. Гораздо реже у людей с синдромом MIRAGE заболевание возникает в результате варианта, унаследованного от гетерозиготного родителя без явных признаков синдрома. Если у пробанда есть патогенный вариант *SAMD9*, который не обнаруживается в лейкоцитарной ДНК ни одного из родителей, риск рецидива у sibсов немного выше, чем в общей популяции, из-за возможности родительского зародышевого мозаицизма или ложноотрицательного результата у родителя из-за преимущественной потери хромосомы с патогенным вариантом *SAMD9*. После того как патогенный вариант *SAMD9* был идентифицирован у одного из членов семьи, возможно пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование [1].

В настоящее время отсутствуют данные о долгосрочном прогнозе заболевания, но уже известно, что уровень смертности чрезвычайно высок и большинство пациентов умирают в детском возрасте. Основной характеристикой этого заболевания является гипоплазия органов из-за нарушений роста клеток. Хотя точный механизм синдрома MIRAGE не совсем понятен, предполагается, что эндосомальная дисфункция является возможной причиной дефектов пролиферации клеток, наблюдающихся при этом заболевании [2].

Состояния, ассоциированные с дефектами в вышеуказанных генах, — это относительно новая группа нозологий, характеризующихся разнообразным спектром клинических симптомов от мультисистемного поражения в рамках синдрома MIRAGE до изолированных гематологических проявлений [3].

Состояния, ассоциированные с дефектами генов *SAMD9* и *SAMD9L*, относятся к первичным иммунодефицитам с аплазией кроветворения и сочетают в себе черты гематологических и иммунологических заболеваний, а также широкий спектр клинических проявлений, обусловленных поражением других органов. Оба гена расположены тандемно на 7-й хромосоме. Первые попытки изучения клинической

картины и молекулярно-генетических характеристик пациентов с дефектом в гене *SAMD9* были предприняты в работах S. Narumi и соавт. в 2016 г. [4].

Кодируемый геном *SAMD9* одноименный белок *SAMD9* (sterile a motif domain 9 — стерильный домен мотива 9) состоит из 1589 аминокислотных остатков. Его гомологом является белок *SAMD9L*. Функцией белков *SAMD9*/*SAMD9L* служит ограничение пролиферации и роста клеток (опухолевая супрессия). Данная функция осуществляется посредством передачи сигнала через рецептор фактора роста клеток, а также при их участии в транспорте внутриклеточных везикул (эндосом), в том числе и при воздействии провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и гамма-интерферона (ИФН- γ). В экспериментах было продемонстрировано, что в фибробластах кожи пациентов с гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *SAMD9* экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) ниже по сравнению со здоровым образцом. При изучении пролиферативной активности клеточной линии HEK293, трансдуцированной вектором с мутантным геном *SAMD9*, было выявлено снижение роста соответствующей клеточной популяции. Также было показано, что внутриклеточные везикулы у пациентов с дефектом *SAMD9* обладают более крупными размерами по сравнению со здоровым контролем, что может свидетельствовать о влиянии белка *SAMD9* на слияние эндосом и рециркуляцию клеточных рецепторов посредством эндосом [3].

Все генетические варианты в генах *SAMD9*/*SAMD9L* с функциональной точки зрения могут быть разделены на две основные группы: варианты с приобретением/изменением функции гена (gain of function, GOF) и варианты с потерей функции гена (loss of function, LOF). Варианты GOF, как правило, представлены герминальными *de novo* миссенс-мутациями в гетерозиготном состоянии. Замены в гене *SAMD9* с эффектом GOF сопровождаются избыточным антипролиферативным эффектом соответствующего белка. Гомозиготные мутации в гене *SAMD9* были выявлены у пациентов с семейным опухолевым кальцинозом.

Классический клинический фенотип синдрома, описанный в литературе [4, 5], хорошо коррелирует с паттерном экспрессии белка *SAMD9*, которая различна в разных органах и тканях. Так, наибольшая экспрессия белка *SAMD9* отмечается в надпочечниках, толстой кишке и костном мозге [3].

Другие редкие морфологические признаки, зарегистрированные у отдельных пациентов, включают скелетные аномалии (сколиоз, контрактуры суставов), потерю слуха, дисморфические черты лица, камптодактилию, гломерулярную протеинурию [3].

Относительно отдаленного прогноза можно отметить, что в исследовании S. Narumi и соавт. [4] шесть из одиннадцати пациентов погибли в раннем возрасте от тяжелых инфекций, еще двое — от осложнений в результате развития миелодиспластического синдрома с моносомией 7-й хромосомы. У девяти пациентов отмечалась тяжелая энтеропатия неспецифической этиологии. При гистологическом исследовании аутопсийного материала у двух пациентов из данной когорты была выявлена гипоплазия надпочечников (с включением пенистых клеток), половых желез и тимуса [4].

Ген *NALCN* локализован на хромосоме 13q32.3-q33.1. Его белковый продукт принадлежит к семейству 24 трансмембранных потенциалзависимых ионных каналов, обеспечивающих перманентный ток натрия через мембрану нейронов, регулируя их возбудимость и формируя потенциал покоя. Он является частью большого мембранного комплекса, обозначаемого как *NALCN*-каналосома, содержащего несколько белков, включая *UNC80*-, *UNC79*- и *G*-рецепторы [6]. Мутации в этом гене могут привести к появлению признаков и симптомов синдрома *MIRAGE* [6].

Относительно динамики развития патологического процесса можно отметить, что цитопении обычно наблюдаются вскоре после рождения; тромбоцитопения является наиболее распространенной, за ней следуют анемия и панцитопения. Рецидивирующие инфекции с раннего младенчества включают пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, гастроэнтерит, менингит, средний отит, дерматит, подкожный абсцесс и сепсис. Описанные в литературе генитальные фенотипы у лиц с кариотипом 46, XY включают гипоспадию, микрофаллос, раздвоенную мошонку, неоднозначные гениталии или полные женские гениталии. У женщин были зарегистрированы гипопластические или дисгенетические яичники. Желудочно-кишечные осложнения включают хроническую диарею и дисфункцию пищевода. У большинства больных отмечается умеренная или тяжелая задержка развития. Также сообщается о вегетативной дисфункции и дисфункции почек [1].

По данным литературы, клиническая картина пациентов с дефектом в гене *SAMD9L* характеризуется более легким фенотипом, но возможностью развития тяжелой неврологической симптоматики (мозжечковая атаксия, пирамидные знаки, атрофия белого вещества головного мозга) и цитопении различной степени выраженности [3]. Патогенез неврологических проявлений является до конца не изученным, предполагается повышенная экспрессия *SAMD9L* в клетках Пуркинье [3].

Несмотря на некоторое число описанных клинических случаев, дефекты *SAMD9*/*SAMD9L* являются редкими иммуногематологическими заболеваниями: число описанных пациентов во всем мире в лучшем случае исчисляется десятками [3]. По этой причине целью данной работы является описание клинического случая синдрома *MIRAGE* у девочки в возрасте одного года 5 мес (на момент подтверждения диагноза синдрома *MIRAGE*) при стационарном обследовании в педиатрическом отделении ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» Оренбурга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статья написана на основании данных литературного обзора имеющихся отечественных и зарубежных источников, а также анализа первичной медицинской документации ребенка за время госпитализации в ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» Оренбурга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка родилась 26.09.2023 г. в тазовом предлежании от второй беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, миомы матки, хронического пиелонефрита вне обострения, истмико-цервикальной недостаточности. При вто-

ром ультразвуковом скрининге плода — расширение петель кишечника. Роды вторые преждевременные, оперативные, в 30 недель 3 дня, на фоне декомпенсации хронической фетоплацентарной недостаточности. Масса тела при рождении — 920 г. Оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов.

Диагноз при рождении: синдром дыхательных расстройств новорожденного; малый размер для гестационного возраста; крайне малая масса тела при рождении; недоношенность (30 недель 3 дня). По тяжести состояния после родов находилась на лечении в отделениях реанимации новорожденных и недоношенных детей, патологии новорожденных и недоношенных детей перинатального центра ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2» на протяжении 107 суток (по 11.01.2024 г.) с диагнозом: «Аспирационная пневмония. Бронхолегочная дисплазия, новая форма, средней степени тяжести. Ретинопатия 2-й степени правого глаза, преретинопатия левого глаза. Врожденная пневмония, неуточненная, реконвалесцент. Кандидоз мочевыводящих путей. Церебральная ишемия 2-й степени, острый период, синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС). Судороги новорожденного. Преходящая неонатальная тромбоцитопения тяжелой степени. Трансфузия тромбоконцентрата (пятикратная). Анемия недоношенного тяжелой степени. Гемотрансфузия (трехкратная). Постнатальная гипотрофия смешанного генеза, период стабилизации. Артериальная гипотония. Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением. Малый размер плода для гестационного возраста. Крайне малая масса тела при рождении. Недоношенность (30 недель 3 дня)».

Анализируя данные за время нахождения пациентки в перинатальном центре, можно обнаружить первые признаки иммунодефицита в виде кандидоза мочевыводящих путей, а также признаки, характерные для синдрома MIRAGE, — раннюю выраженную тромбоцитопению до 13×10^9 (на первые сутки жизни) и анемию со снижением содержания гемоглобина до 85 г/л (на четвертые сутки жизни), потребовавшие пятикратного переливания тромбоконцентрата, трехкратного переливания эритроцитарной массы и лечения эритропоэтином альфа. В анализе крови также отмечалась тяжелая гипонатриемия при нормальном уровне калия, для исключения надпочечниковой недостаточности взята кровь на гормоны (адренокортикотропный и кортизол, показатели в норме). Проведены консультация генетика и определение концентрации TREC и KREC методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Уфа). Концентрация KREC в образце составила 0 копий/100 000 клеток. Рекомендовано повторное исследование после достижения постконцептуального возраста 37 недель.

На 107-е сутки жизни ребенок был переведен в отделение реанимации ГАУЗ «ОДКБ», где находился также более трех месяцев (по 19.03.2024 г.), затем девочку перевели в педиатрическое отделение данного ЛПУ. За время нахождения в стационаре сохранялись эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр, синдром рвоты и срыгиваний, который возникал 1 раз в 2-3 недели, продолжительностью до 3-4 дней, при этом не имели значения ни состав смеси, ни ее густота, ни разовый объем, ни время и метод введения (через зонд болюсно, через линиомат длительно). Сохранялся также неустойчивый характер стула,

в связи с чем проводился дифференциальный диагноз с острой хирургической патологией (дважды выполнялось рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта — ЖКТ и магнитно-резонансная томография — МРТ органов брюшной полости с контрастированием — патологии не выявлено). Исключалась неврологическая патология (МРТ головного мозга — данных за аномалию развития и очаговые изменения не получено, нерезко выраженная гидроцефалия, киста прозрачной перегородки; электроэнцефалографический видеомониторинг неоднократно — эпилептиформной активности, межполушарной асимметрии и региональных изменений не выявлено).

С учетом предполагаемого наследственного характера заболевания проводилось обследование на нарушение обмена веществ, девочка неоднократно была проконсультирована генетиком. Проведены обследования на предмет поиска и исключения наследственных заболеваний:

- определение уровней TREC и KREC в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (ФГБНУ МГНЦ) на 2-й неделе жизни ребенка (в пределах нормы), повторно в возрасте 37 недель гестации — концентрации TREC и KREC в пределах нормы;
- неонатальный скрининг — норма;
- ДНК-диагностика в ФГБНУ МГНЦ на болезни Помпе, Фабри, Гоше, Краббе, Нимана — Пика (тип А/В), мукополисахаридоз 1-го типа — активность измеренных лизосомных ферментов в пределах референсных значений;
- tandemная масс-спектрометрия в том же учреждении — повышение концентрации сукцинилацетона, данные изменения могут наблюдаться при тирозинемии 1-го типа, однако концентрация сукцинилацетона в моче была в пределах референсных значений;
- в моче была повышена концентрация ряда метаболитов, что не являлось патогномоничным для конкретного заболевания, данные изменения могут носить вторичный характер;
- ДНК-диагностика в лаборатории кафедры биохимической генетики и наследственных болезней обмена Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ МГНЦ — выявлена патогенная мутация в гене *DGUOK* в гетерозиготном состоянии (ген связан с идиопатической нецирротической портальной гипертензией 1-го типа).

За время нахождения в стационаре ОДКБ ребенок проконсультирован специалистами клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России и ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, куда девочку госпитализировали 26.03.2024 г. (в возрасте четырех месяцев) в отделение патологии новорожденных и детей раннего возраста с соматической реабилитацией на обследование и лечение с диагнозом: «Пневмонит, вызванный пищей и рвотными массами. Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде. Дыхательная недостаточность (ДН) II степени. Спазм кардии. Нарушение всасывания в кишечнике неуточненное. Умеренная белково-энергетическая недостаточность. Недоношенность (30 нед). Постконцептуальный возраст — 58 нед. Скорректированный возраст — 4 мес».

После выписки по месту жительства сохранялся синдром циклической рвоты. Так, в первые месяцы после выписки из ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России светлый

промежуток был до двух недель, а затем сократился до 7-10 дней. С конца августа 2024 года без рвоты проходило не более 3-5 дней, затем до 2-4 дней с многократной рвотой, сопровождавшейся фебрильной температурой тела, плохо поддававшейся снижению, и разжиженным учащенным стулом. Сохранялось зондовое кормление, от кормления из рожка или с ложки ребенок отказывался, в рвотных массах отмечалось периодическое появление геморрагического отделяемого по типу кофейной гущи.

Учитывая сохраняющиеся изменения, планировалась повторная госпитализация в торакальное хирургическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для уточнения диагноза, дообследования и определения дальнейшей тактики ведения. Но ребенок был госпитализирован в ГАУЗ «Оренбургская областная инфекционная больница», где находился с 03.10.2024 по 21.10.2024 г. (возраст — 1 год) с диагнозом: «Сегментарная пневмония в S3, тяжелая, осложненная ДН I степени».

Во время госпитализации сохранялась эпизодическая рвота по типу кофейной гущи, в связи с чем девочка была переведена в ГАУЗ ОДКБ, в реанимационное отделение по тяжести состояния, а затем — в педиатрическое отделение, где находилась более месяца с диагнозом по МКБ-10 J84.1: «Бронхолегочная дисплазия средней степени тяжести, рентгенологически II стадия. Реконвалесцент пневмонии. ДН I ст. Аутовоспалительный синдром? Ахалазия кардии? Полипы кардии. Острый эрозивно-геморрагический гастрит. Желудочное кровотечение. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести, гемотрансфузия 31.10.2024 г. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза с перивентрикулярной лейкомаляцией и очагами глиоза. Задержка темпов моторного развития. Смешанная гидроцефалия. Белково-энергетическая недостаточность умеренной степени. Дисплазия сердца: открытое овальное окно. Ангипатия сетчатки I-й степени обоих глаз. Афтозный стоматит. Недоношенность (30 недель 3 дня). Скорректированный возраст — 11 мес 3 нед».

За время нахождения в стационаре ОДКБ в октябре-ноябре 2024 г. (с возраста одного года) отмечались кризы: сначала ребенок становился раздражительным, несколько вялым, с нарастанием температуры до фебрильных цифр (38,2-39,6 °C, плохо поддававшейся снижению введением нестероидных противовоспалительных средств), появлялась неукротимая рвота, отмечались постоянные позывы на нее, жидкий стул, со значительным нарушением самочувствия ребенка. Периодически стали появляться распространенные пятнисто-папулезные высыпания. Кризы сопровождались нарастанием воспалительных изменений в анализах крови (лейкоцитоз с нейтрофилезом, повышенная скорость оседания эритроцитов — СОЭ, нарастание С-реактивного белка — СРБ), по окончании криза показатели нормализовывались без коррекции антибиотикотерапии, кроме того, в анализах крови отмечалась анемия тяжелой степени, требующая гемотрансфузии, преходящая тромбоцитопения, протеинурия, изредка отмечалась гипогликемия до 1,3 ммоль/л, с декабря 2024 г. — лактатацидоз в начале криза. За время госпитализации исключены аутоиммунные заболевания. Проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) как в спокойном периоде, так и на высоте криза (циклической рвоты).

ЭГДС вне криза: ахалазия кардии? 2 полипа кардии 0-Is типа; признаки гастрита с эрозиями слизистой; признаки проксимального дуоденита. ЭГДС во время «циклической рвоты»: дистальный эзофагит с единичной эрозией по правой стенке; ахалазия? Кардиоспазм; пилороспазм.

В возрасте одного года трех месяцев во ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с учетом выявленных нарушений со стороны ЖКТ проведена операция кардиомиотомии по Геллеру, гастропексия по Дору.

В последующем ребенок неоднократно находился на стационарном лечении в ГАУЗ ОДКБ, госпитализации связаны с кризовым ухудшением состояния. Ухудшение возникало 1 раз в 7-10 дней и сопровождалось следующими изменениями:

- повышение температуры тела до фебрильных цифр 39-39,6 °C, плохо поддающееся снижению;
- постоянные позывы на рвоту, рвота (несмотря на проведенное оперативное лечение), разжиженный учащенный слизистый стул, периодически ухудшение сопровождалось явлениями дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки, в легких появлялись рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация, во время ухудшения периодически отмечалось появление распространенной гиперемии, сыпи пятнисто-папулезной, на фоне ухудшения состояния в анализах крови — лейкоцитоз с нейтрофилезом относительным и абсолютным, лимфопения, ускоренное СОЭ, повышение СРБ, ПКТ, после улучшения состояния данные изменения нормализовывались без применения антибактериальных препаратов.

В январе 2025 г. девочку очно проконсультировали в отделении иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России. После проведенной коррекции терапии (преднизолон парентерально из расчета 1 мг/кг/сут в 2 введения — 1 мес, затем переведена на прием внутрь, введение внутривенных иммуноглобулинов, Бисептол из расчета 5 мг/кг/сут 3 раза в неделю) ухудшение состояния возникло через 1 мес и протекало легче: фебрильная температура тела снизилась после введения жаропонижающего препарата, в клинике отмечались только диспептические проявления без дыхательных нарушений.

В марте 2025 г. во время очередной госпитализации в ОДКБ продолжено генетическое обследование. С учетом имеющейся клинической картины и данных анамнеза авторами статьи заподозрен синдром MIRAGE, вследствие чего ребенку назначены полное геномное секвенирование и ДНК-диагностика родителей на синдром MIRAGE. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в апреле 2025 г. (1 год 6 мес). Выявлена мутация в экзоне 03 гена *SAMD9*, нуклеотидный вариант с.1325T>C (het) в гетерозиготном состоянии с неизвестной патогенностью.

В настоящее время (по состоянию на апрель 2025 г.) масса тела ребенка составляет 5900 г (-4,21 Z), рост — 70 см (-3,12 Z), вес к длине — -3,73Z, индекс массы тела (ИМТ) — 122 (-3,37 Z). Общее состояние ребенка тяжелое за счет белково-энергетической недостаточности, ДН I степени, интоксикации. Пониженного питания. Температура тела — на фебрильных цифрах (до 39,3 °C). Вялая. Аппетит снижен. Кожные покровы бледно-розовые с голубоватым оттенком, выраженный сосуди-

стый рисунок, на передней стенке грудной клетки — венозная сеть. Подкожно-жировой слой развит слабо. Череп диспластичный, большой родничок не напряжен, не выбухает. Мышечная гипотония. Пероральные хрипы. Дышит атмосферным воздухом, сатурация кислорода на высоких цифрах. Умеренная одышка смешанного характера. Грудная клетка симметричная, равномерно участвует в акте дыхания. При перкуссии над легкими — ясный легочный звук. При аускультации в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, рассеянная крепитация по всем полям, грубые проводные хрипы. Со стороны сердечно-сосудистой системы изменений не выявлено. Язык обложен желто-зеленоватым налетом, из полости рта резкий запах. Живот мягкий, не вздут, доступен пальпации во всех отделах, перистальтика выслушивается. Паренхиматозные органы не увеличены. Стул жидкий, желто-зеленый, слизистый. Мочится самостоятельно, диурез не нарушен.

В общем анализе крови отмечаются следующие изменения: лейкоциты — $9,60 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 2,0%, моноциты — 5,0%, лимфоциты — 16,0%, сегментоядерные нейтрофилы — 68,0%, палочкоядерные нейтрофилы — 9,0%, лимфоциты — $1,10 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — 11,50%, средние лейкоциты — $0,30 \times 10^9/\text{л}$, средние лейкоциты — 3,10%, гранулоциты — $8,20 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты — 85,40%, эритроциты — $3,75 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит — 30,40%, MCV — 81,00 фл, MCH — 26,90 пг, MCHC — 332 г/л, гемоглобин — 101,00 г/л, тромбоциты — $332,00 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 38,0 мм/час.

Изменения в биохимическом анализе крови: СРБ — 52,34 мг/л, общий белок — 59,3 г/л.

Копрограмма: кал неоформленный, слизистый, цвет светло-коричневый, нейтральный жир — большое количество, жирные кислоты — большое количество, мыла — большое количество, неперевариваемая клетчатка — большое количество, перевариваемая клетчатка — небольшое количество, крахмал внеклеточно — большое количество, йодофильная флора — большое количество, слизь — большое количество, лейкоциты — 4-5, споры и псевдомонелии грибов — большое количество, яйца гельминтов и простейшие не обнаружены, углеводы в кале — 1,00% (норма 0).

Антитела к глиадину: IgA — 117,9 Ед/мл (0,0-25,0), IgG — 93,5 Ед/мл (0,0-25,0).

Ультразвуковое исследование внутренних органов: камень желчного пузыря.

Компьютерная томография легких: правосторонняя полисегментарная пневмония.

Электрокардиография и эхокардиография: без выраженной патологии, отмечается тахикардия до 150 ударов в минуту.

Принимая во внимание данные:

- анамнеза: пренатальная гипотрофия, преждевременные роды, трудности со вскармливанием, плохой набор веса, тромбоцитопения, дыхательная недостаточность, судорожный синдром, частые инфекционные заболевания;
- клинической картины: задержка физического и моторного развития, частые обильные рвоты, нарушение кишечного всасывания (энтеропатия), хроническая диарея, надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, состояние после оперативной коррекции ахалазии кардии;
- лабораторных исследований: анемия (с первых дней жизни), лимфопения, нейтрофильный лейкоцитоз, повы-

шение уровня мочевины, снижение кортизола, железа, периодическая гипогликемия (с рождения), гипонатриемия;

- молекулярно-генетического обследования ребенка (выявлен вариант с неизвестной клинической значимостью в гене *SAMD9*) и результаты обследования «трио» — доказано происхождение варианта *de novo* при проведении сегрегационного анализа в семье, ребенку выставлен окончательный диагноз: MIRAGE-синдром (OMIM 617053).

С учетом отсутствия этиологического лечения, в стационаре ребенку проводилась коррекция диеты: безмолочные безглютеновые каши, овощное пюре, мясо кролика и частичное парентеральное питание в виде внутривенного капельного введения растворов аминовена (10%), глюкозы (10% и 40%), хлорида калия (4%), натрия хлорида (0,9%), сульфата магния (25%), СМОФлипида, эмульсии для инфузий (20%), Виталипида детского, а также внутривенное струйное введение преднизолона, антибиотикотерапия — цефоперазон + сульбактам.

На фоне проводимой терапии отмечается периодическое улучшение общего состояния: ребенок становится более активным, прибавляет в массе тела (во время последней госпитализации — 300 г), нормализуется температура тела. Рвоты нет, отмечаются позывы при продолжающемся частичном парентеральном питании. Сатурация кислорода на высоких цифрах. Живот мягкий, не вздут, доступен пальпации во всех отделах, перистальтика выслушивается. Сохраняется частый жидкий стул со слизью.

В настоящее время ребенок готовится к госпитализации в отделение иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России.

К сожалению, несмотря на проводимое лечение, эпизоды кризовых состояний в последнее время участились и усилились по интенсивности. Так, непосредственно перед госпитализацией в федеральный центр у ребенка в начале мая 2025 г. (1 год 6 мес) в ОДКБ впервые дебютировал приступ эпилепсии по типу абсанса без судорожного компонента. Во время приступа на электроэнцефалографии регистрировалось замедление биоритмов головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностями клинического случая MIRAGE у данного ребенка являются:

- достаточно позднее выявление, обусловленное крайней редкостью его в популяции;
- кризовое течение, когда периоды относительного благополучия сменяются резким обострением с преобладанием желудочно-кишечных нарушений, отсутствием прибавки в весе и отрицательной динамикой веса тела после криза.

Указанные особенности клинической картины синдрома у пациентки показывают, что необходимо проводить полный генетический анализ при неясной и нетипичной клинической картине, включающей поражение многих систем организма одновременно, для исключения самых редких генетических заболеваний. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Tanase-Nakao K., Olson T. S., Narumi S. MIRAGE Syndrome. 2020 Nov 25. In: Adam M. P., Feldman J., Mirzaa G. M., Pagon R. A., Wallace S. E., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 33237688.
2. Sho Ishiwa, Koichi Kamei, Kanako Tanase-Nakao, Shinsuke Shibata, Kunihiro Matsunami, Ichiro Takeuchi, Mai Sato, Kenji Ishikura & Satoshi Narumi. A girl with MIRAGE syndrome who developed steroid-resistant nephrotic syndrome: a case report. BMC Nephrology. 2020; vol. 21: 340.
3. Аведова А. Я. и соавт. Клиническая характеристика пациентов с дефектами генов SAMD9/SAMD9L. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 126-135. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-126-135. Avedova A. Ya., et al. Clinical characteristics of patients with the SAMD9/SAMD9L gene defects. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2022; 21 (3): 126-135. (In Russ.) DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-126-135.
4. Narumi S., Amano N., Ishii T., Katsumata N., Muroya K., Adachi M., et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. Nature Genetics. 2016; 48 (7): 792-797. DOI: 10.1038/ng. 3569.
5. Buonocore F., Kühnen P., Suntharalingham J. P., Del Valle I., Digweed M., Stachelscheid H., et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans. J Clin Invest. 2017; 127 (5): 1700-1713. DOI: 10.1172/JCI91913.
6. Боровиков А. О., Шаркова И. В., Рыжкова О. П., Чухрова А. Л., Шагина О. А., Маркова Т. В., Дадали Е. Л. Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM: 616 266), обусловленного мутациями в гене NALCN. Нервно-мышечные болезни. 2019; 9 (1): 83-91. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-1-83-91>. Borovikov A. O., Sharkova I. V., Ryzhkova O. P., Chukhrova A. L., Schagina O. A., Markova T. V., Dadali E. L. Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures of the limbs and face, hypothy and psychomotor retardation (OMIM: 616266), caused by mutations in the NALCN gene. Nervno-myshechnye bolezni. 2019; 9 (1): 83-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-1-83-91>

Сведения об авторах:

Рощупкин Антон Николаевич, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; roshchupkin_anton@bk.ru

Евстифеева Галина Юрьевна, д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; gal-evst@mail.ru

Данилова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; danoilowa@list.ru

Ветеркова Зинаида Александровна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; zina76@mail.ru

Усенкова Наталья Николаевна, заведующая педиатрическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областная детская клиническая больница»; Россия, 460006, Оренбург, ул. Гаранькина, 22; usenkova72@gmail.com

Геворкян Диана Вачагановна, заведующая отделением анестезиологии-реанимации, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областная детская клиническая больница»; Россия, 460006, Оренбург, ул. Гаранькина, 22; zav.aro@odkb56.ru

Information about the authors:

Anton N. Roshchupkin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; roshchupkin_anton@bk.ru

Galina Yu. Evstifeeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Employee of Higher Education of the Russian Federation, Head of the Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; gal-evst@mail.ru

Elena I. Danilova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; danoilowa@list.ru
Zinaida A. Veterkova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 460014, Russia, Orenburg, Sovetskaya str., 6; zina76@mail.ru

Natalya N. Usenkova, Head of the Pediatrics Department, State Autonomous Healthcare Institution Regional Children's Clinical Hospital; 22 Garankina str., Orenburg, Russia, 460006; usenkova72@gmail.com

Diana V. Gevorkyan, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, State Autonomous Healthcare Institution Regional Children's Clinical Hospital; 22 Garankina str., Orenburg, Russia, 460006; zav.aro@odkb56.ru

Поступила/Received 12.09.2025

Поступила после рецензирования/Revised 20.10.2025

Принята в печать/Accepted 24.10.2025