

## Случай синдрома множественных геномных аномалий (сочетание синдромов Элерса – Данлоса сосудистого типа и Лойеса – Дитца 2-го типа) у ребенка

А. Е. Сипягина, ORCID: 0000-0001-7728-7984, [asipyagina@pedklin.ru](mailto:asipyagina@pedklin.ru)

Л. С. Балева, ORCID: 0000-0001-9914-0123, [lsbaleva@yandex.ru](mailto:lsbaleva@yandex.ru)

Е. Н. Якушева, ORCID: 0000-0003-2528-6247, [yakusheva@pedklin.ru](mailto:yakusheva@pedklin.ru)

А. Н. Семьячкина, ORCID: 0000-0002-4026-3791, [asemyachkina@pedklin.ru](mailto:asemyachkina@pedklin.ru)

Е. А. Потрохова, ORCID: 0000-0001-9836-6841, [potrokhova@pedklin.ru](mailto:potrokhova@pedklin.ru)

Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

**Резюме.** Наследственные заболевания соединительной ткани широко распространены в мире. С синдромами, входящими в эту группу заболеваний, встречаются врачи различных специальностей – педиатры, хирурги, а также узкие специалисты – кардиологи, офтальмологи и другие. В настоящее время верификация нозологической формы наследственных заболеваний соединительной ткани остается затруднительной в связи с большим разнообразием мутаций, а также выраженным клиническим полиморфизмом фенотипических проявлений заболеваний. В сообщении представлено клиническое наблюдение пациента с полигенным нарушением соединительной ткани: сочетанием аутосомно-доминантных синдромов Элерса – Данлоса и Лойеса – Дитца. В современной литературе описание сочетания двух данных синдромов у одного индивидуума нам не встретилось. При оценке клинической симптоматики установлено, что отсутствовал необходимый и достаточный комплекс фенотипических проявлений синдрома Элерса – Данлоса сосудистого типа. При наличии офтальмологической симптоматики (нарастающий буфтальм), сосудистых изменений и воронкообразной деформации грудной клетки отсутствовали данные за выраженную гипермобильность суставов, высокую растяжимость кожи, изменения со стороны внутренних полых органов. Это диктовало необходимость дальнейшей верификации диагноза – проведено полногеномное сканирование с обнаружением мутации в гетерозиготном состоянии в гене *TGFBR2* хромосомы 3 (экзон 5), что приводит к возникновению синдрома Лойеса – Дитца 2-го типа с выраженной извитостью артериальных сосудов, в том числе головного мозга, наличием аневризматического их расширения, с формированием кифоза, постепенным расширением и ослаблением твердой мозговой оболочки. Однако у ребенка отсутствовали такие часто наблюдаемые симптомы, как врожденный порок сердца и аневризма аорты, лицевые аномалии. Наличие одновременно двух синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования у одного пациента, вероятно, может иметь аддитивный эффект и изменять фенотипические признаки. В статье показана необходимость медико-генетического консультирования семьи и длительного мультидисциплинарного наблюдения ребенка.

**Ключевые слова:** ребенок, дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса – Данлоса, синдром Лойеса – Дитца, генотип, молекулярно-генетическая диагностика, ген *COL3A1*, ген *TGFBR2*.

**Для цитирования:** Сипягина А. Е., Балева Л. С., Якушева Е. Н., Семьячкина А. Н., Потрохова Е. А. Случай синдрома множественных геномных аномалий (сочетание синдромов Элерса – Данлоса сосудистого типа и Лойеса – Дитца 2-го типа) у ребенка // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 62-67. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.010

## A case of multiple genomic anomalies (the combination of Ehlers – Danlos syndrome vascular type and Loeys – Dietz syndrome type 2) in a child

Alla E. Sipyagina, ORCID: 0000-0001-7728-7984, [asipyagina@pedklin.ru](mailto:asipyagina@pedklin.ru)

Larisa S. Baleva, ORCID: 0000-0001-9914-0123, [lsbaleva@yandex.ru](mailto:lsbaleva@yandex.ru)

Elena N. Yakusheva, ORCID: 0000-0003-2528-6247, [yakusheva@pedklin.ru](mailto:yakusheva@pedklin.ru)

Alla N. Semyachkina, ORCID: 0000-0002-4026-3791, [asemyachkina@pedklin.ru](mailto:asemyachkina@pedklin.ru)

Elena A. Potrokhova, ORCID: 0000-0001-9836-6841, [potrokhova@pedklin.ru](mailto:potrokhova@pedklin.ru)

Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia

**Abstract.** Hereditary connective tissue diseases are widespread in the world. There are doctors of various specialities: pediatricians, surgeons, as well as doctors of narrow specialties: cardiologists, ophthalmologists and others, which deal with syndromes, included in this group of diseases. Currently, verification of the nosological form of hereditary connective tissue diseases remains difficult, due to a large variety of mutations, as well as pronounced clinical polymorphism of phenotypic manifestations of diseases. The report presents a clinical case of a patient with polygenic connective tissue disorder: a combination of autosomal dominant Ehlers – Danlos and Loeys – Dietz syndromes. In the modern literature, we have not found a description of the combination of these two syndromes in one individual. When assessing clinical symptoms, it was found that there was no necessary and sufficient complex of phenotypic manifestations of Ehlers – Danlos syndrome, vascular type. In the presence of ophthalmological symptoms (increasing ophthalmia – buftalm), vascular changes and funnel-shaped deformity of the chest, there were no data for pronounced hypermobility of the joints, high skin extensibility, changes in the internal hollow organs. This dictated the need for further verification of the diagnosis – a full-exome scan was performed with the detection of a mutation in the heterozygous state in the *TGFBR2* gene of chromosome 3 (exon 5), which leads to the appearance of Loeys – Dietz syndrome type 2 with pronounced tortuosity of arterial vessels, including cerebral, the presence of aneurysmal outgrowth, with the formation of kyphosis, with gradual expansion and weakening of the dura mater. However, the child did not have such frequently observed symptoms as congenital heart defects and aortic aneurysms, facial anomalies. The presence of two syndromes with an autosomal dominant type of inheritance in one patient at the same time can probably have an additive effect and change phenotypic signs. The article shows the need for medical and genetic counseling of the family and long-term multidisciplinary supervision of the child.

**Keywords:** child, connective tissue dysplasia, Ehlers – Danlos syndrome, Loeys – Dietz syndrome, genotype, molecular genetic diagnosis, *COL3A1* gene, *TGFBR2* gene.

**For citation:** Sipyagina A. E., Baleva L. S., Yakusheva E. N., Semyachkina A. N., Potrokhova E. N. A case of multiple genomic anomalies (the combination of Ehlers – Danlos syndrome vascular type and Loeys – Dietz syndrome type 2) in a child // *Lechaschi Vrach. 2022; 10 (25): 62-67. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.010*

**М**ногочисленные формы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ) полигенно-многофакторной природы с достаточной частотой распространены в популяции (по данным разных авторов, от 26% до 80% среди всех возрастных групп и от 74% до 80% среди детей). С синдромами, входящими в эту группу заболеваний, встречаются врачи различных специальностей – педиатры, хирурги, а также узкие специалисты – кардиологи, офтальмологи и другие. Однако, несмотря на высокий уровень распространенности и наличие современных молекулярных технологий, уточнение нозологической формы ННСТ затруднено в связи с большим разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом фенотипических проявлений заболеваний, значительными размерами генов, кодирующих многочисленные белки соединительной ткани, редкостью мажорных мутаций и др. [1].

В настоящее время описано свыше 250 ННСТ, обусловленных мутациями в генах коллагенов и белков внеклеточного матрикса. Более 70 нозологических форм обусловлены мутациями в 30 генах коллагенов и ферментов их биосинтеза [2]. Различные мутации в одном и том же гене могут приводить к совершенно разным по клинике заболеваниям, что свя-

зано с белковой многофункциональностью. В то же время возможно развитие клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов [1].

Характерной чертой наследственных нарушений метаболизма соединительной ткани является поражение органа зрения [3]. Мутации в 68 различных генах приводят к патологии органа зрения, которая клинически проявляется дефектами роговицы (24%), сетчатой оболочки глаза (15%), аномалией радужки (11%), эктопией/аномалией хрусталика глаза (10%) [4]. Глазные симптомы служат ранними и долгое время единственными признаками наследственной ДСТ. При наследственных ДСТ изменения органа зрения наиболее часто связаны с нарушением метаболизма кислых гликозаминогликанов [5].

В качестве примера приводим демонстрацию клинического случая наличия множественных аномалий генома у одного ребенка – сочетания сосудистого типа синдрома Элерса – Данлоса (СЭД) и синдрома Лойеса – Дитца (СЛД) 2-го типа. СЭД (syndrom Ehlers – Danlos, SED, шифр МКБ-10 – Q79.6) – гетерогенная группа наследственных нарушений соединительной ткани, ведущими проявлениями которых являются гиперрастяжимость, хрупкость кожи и гипермобильность суставов [1]. ОМIM: 130000; 30010; 130050; 225400; 229200; 130060;

225410; Villefranche criteria, Beighton P. и соавт., 1998 [6-8]. СЭД сосудистого типа – это редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, возникающее в результате мутации в гене проколлагена III (*COL3A1*). Пациенты с этим синдромом склонны к разрывам артерий и полых органов. Среди всех вариантов сосудистый тип СЭД составляет примерно от 5 до 10% случаев. Сосудистые осложнения могут проявляться во всех анатомических областях, с тенденцией к поражению артерий крупного и среднего диаметра. Типичными осложнениями являются:

- диссекция позвоночных и сонных артерий на экстра- и интракраниальном уровнях;
- каротидно-кавернозная фистула;
- аневризма.

Диагноз ставится на основании больших и малых клинических критериев, может быть подтвержден лабораторно идентификацией мутации в гене *COL3A1* [7, 8].

СЛД (Loeys – Dietz) – редкое аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, характеризующееся патологией со стороны сердечно-сосудистой системы (аневризматическое расширение и расслоение аорты и других артерий среднего и крупного калибра, генерализованная извитость артерий с проградентным характером течения) в сочетании

с различными аномалиями опорно-двигательной системы. Около 25% пациентов имеют близких родственников с таким же диагнозом, в 75% случаев СЛД возникает *de novo* [9]. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом. Данные о средней продолжительности жизни пациентов с СЛД варьируют от 26 до 37 лет. Летальный исход обычно наступает из-за расслоения или разрыва аневризмы аорты, других артерий крупного калибра и внутрисердечных кровоизлияний [9]. Генетическими причинами СЛД являются мутации в генах, кодирующих рецепторы трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и  $\beta 2$  (*TGFBR1* и *TGFBR2*). Впоследствии было определено, что мутации в гене *SMAD3*, в генах-лигандах трансформирующих факторов роста  $\beta 2$  и  $\beta 3$  (*TGFB2* и *TGFB3*) также связаны с фенотипическими особенностями, обусловленными СЛД [9]. Таким образом, мутации во всех пяти генах демонстрируют измененную передачу сигналов трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), что фенотипически проявляется сходными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, а также черепно-лицевыми и скелетными аномалиями [9] (табл. 1).

**Клинический случай**

Девочка родилась и постоянно проживает в Приморском крае. По данным родословной имеется отягощенная наследственность: по материнской линии прослеживается артериальная гипертензия, бабушка по этой же линии перенесла рак молочной железы; бабушка по отцовской линии страдала гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа.

Родители отрицают вредные воздействия в связи с профессиональной деятельностью и по месту проживания.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности (первая закончилась рождением здоровой девочки, вторая – самопроизвольным абортom на 8-й неделе гестации). Беременность

протекала без осложнений. Роды вторые, срочные, самопроизвольные, в головном предлежании. Девочка родилась с массой тела 3940 г, длиной – 56 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Находилась на грудном вскармливании до 3 месяцев в связи с гипогалактией у матери. Психомоторное развитие по возрасту. Профилактические прививки в соответствии с Национальным календарем. Перенесенные заболевания – пневмония в 5 лет; травмы – перелом лучевой кости левой руки в 7 лет.

В шестилетнем возрасте у ребенка была диагностирована миопия, которая резко прогрессировала с нарастающим снижением остроты зрения. В дальнейшем появился экзофтальм справа, который постепенно нарастал. В 10 лет присоединился экзофтальм слева, отмечались головные боли. При обследовании в Приморской детской краевой клинической больнице № 1 (ПДКБ № 1) девочке провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Была обнаружена аневризма внутренней сонной артерии размерами 6,5 × 7,6 мм. Обследована в Краевом медико-генетическом центре Владивостока, где проведено исследование кариотипа – 46XX, консультирована генетиком – хромосомная патология исключена.

При обследовании в ПДКБ № 1 обнаружено резкое повышение внутричерепного давления, установлен диагноз: «OU-миопическая болезнь, пульсирующий экзофтальм, вторичная глаукома», сопутствующий – «Фузиформная аневризма правой внутренней сонной артерии». Проведена трансконъюнктивальная лазерная коагуляция. Документы на оказание высокотехнологической медицинской помощи (ВМП) направлены в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ», где в связи с сочетанным поражением сосудов было рекомендовано дообследование у нейрохирурга. В дальнейшем отмеча-



Рис. 1. Офтальмоскопия OD [данные получены авторами] / Ophthalmoscopy OD [data obtained by the authors]

лось усиление болевого синдрома (боль в глазах и резкие головные боли), который пытались купировать постоянным приемом болеутоляющих препаратов (до 6 таблеток в сутки). Медицинские документы ребенка были направлены в НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтишева.

После амбулаторного обследования офтальмологами (рис. 1) был выставлен диагноз: «Вторичная декомпенсированная глаукома». Девочку госпитализировали в офтальмологическое отделение для планового оперативного лечения. Первым этапом хирургического лечения было проведение гониоскопии под наркозом, OS-непроникающей глубокой склерэктомии, формирования базальной колобомы. В ходе операции внутриглазное давление снизилось, размер глаза уменьшился, роговица немного просветлела. В послеоперационном периоде исчезли головные боли, отмечен прием болеутоляющих средств.

Вторым этапом через 6 месяцев в плановом порядке проведены: OD-проникающая глубокая склерэктомия, формирование базальной колобомы, гониоскопия под наркозом. После операции внутриглазное давление снизилось, размер глаза незначительно уменьшился, и роговица немного просветлела интраоперационно в верхнем отделе. В переднюю камеру введен вискоэластик Провиск и стерильный воздух для поддержания камеры и стабилизации иридохрусталиковой мембраны.

Далее девочка была обследована и консультирована в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава РФ, проведена ангиография (рис. 2), в результате чего был подтвержден диагноз: «Фузиформная аневризма супраклиноидального сегмента внутренней сонной артерии справа. Патология соединительной ткани»,

Таблица 1

**Типы синдрома Лойеса – Дитца [по таблице из статьи О. Е. Агранович и соавт., 2020] / Types of Loeys – Dietz syndrome [according to the table from the article О. Е. Agranovich et al., 2020]**

Тип синдрома	Локализация в хромосоме	Локализация в гене
Синдром Лойеса – Дитца 1-го типа	9q22.33	<i>TGFBR1</i>
Синдром Лойеса – Дитца 2-го типа	3q24.1	<i>TGFBR2</i>
Синдром Лойеса – Дитца 3-го типа	15q22.33	<i>SMAD3</i>
Синдром Лойеса – Дитца 4-го типа	1q41	<i>TGFB2</i>
Синдром Лойеса – Дитца 5-го типа	14q24.3	<i>TGFB3</i>
Синдром Лойеса – Дитца 6-го типа	нет данных	<i>SMAD2</i>

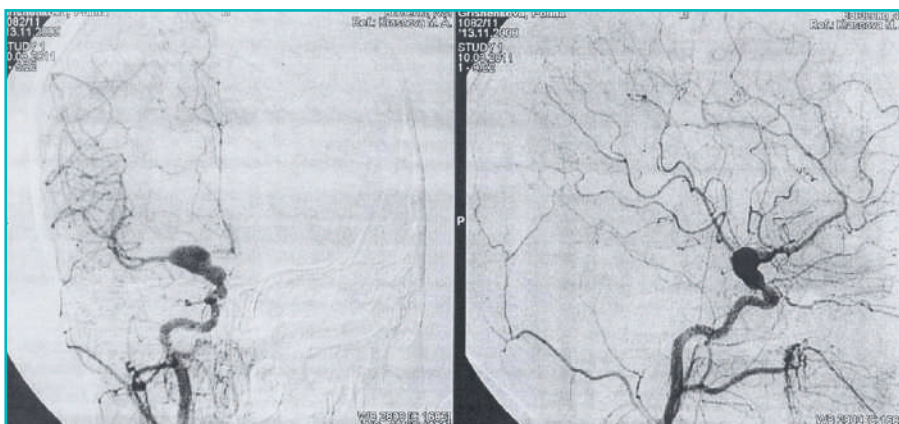


Рис. 2. Ангиография сосудов головного мозга: фузиформная аневризма супраклиноидального сегмента внутренней сонной артерии справа [данные получены авторами] / Angiography of cerebral vessels: fusiform aneurysm of the supraclinoid segment of the internal carotid artery on the right [data obtained by the authors]

имеют нормальный ход и диаметр, расположены симметрично. Справа визуализируется веретеновидное расширение конечного отдела внутренней сонной артерии, проксимальных отделов средней и передней мозговых артерий размерами  $12 \times 25$  мм. Слева имеется аналогичное расширение внутренней сонной артерии в области бифуркации размерами  $11 \times 5$  мм. Магнитно-резонансный сигнал внутри сосудов однороден. Интракраниальные отделы позвоночных артерий не извиты, незначительно асимметричны. Основная артерия не изменена, делится на задние мозговые артерии. Задние соединительные артерии визуализируются четко. Глазницы имеют нормальные размеры и форму. Глазные яблоки увеличены до 40 мм в диаметре, имеют четкие ровные контуры. Стекловидное тело однородно. Зрительные нервы, ретробульбарная клетчатка, глазные мышцы — без видимых изменений. Заключение: «Буфтальм. Множественные фузиформные аневризмы супраклиноидального сегмента правой внутренней сонной артерии, проксимальных отделов средней и передней мозговых артерий и фузиформное расширение супраклиноидального отдела левой внутренней сонной артерии. Повторное исследование сосудов головного мозга свидетельствует об отрицательной динамике

оперативное лечение на тот момент показано не было, рекомендовано динамическое наблюдение. В 11 лет девочка впервые обследована в педиатрическом отделении НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева. При поступлении жалобы на снижение зрения, боли в глазах, увеличение глазных яблок, головные боли, утомляемость, эмоциональную лабильность. При осмотре обращала на себя внимание воронкообразная деформация грудной клетки, повышенная подвижность коленных, локтевых и лучезапястных суставов, брахидактилия, плоскостопие, систолический шум, короткий, с максимальной зоной выслушивания над верхушкой и нижней третью грудины.

*Status localis:* выраженный двусторонний буфтальм, смешанная инъекция глазных яблок, движения глазных яблок ограничены, глазные щели не смыкаются.

По данным лабораторных обследований: общий и биохимический анализы крови, исследования уровня гормонов щитовидной железы, коагулограмма, показатели гуморального иммунитета, определение циркулирующих иммунных комплексов в крови — показатели в пределах возрастной нормы.

Учитывая, что девочка проживает в Приморском крае, где высока распространенность краевой системной сосудистой патологии (болезней Кавасаки и Такаюсу), были исследованы С-реактивный белок (СРБ), клетки красной волчанки (LE-клетки) и ревмофактор — отклонений от нормы не было. Также были исследованы антитела (АТ) к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) — 0,4 Ед (норма — до 1,0 Ед), антиядерный антиген (ANA, или

антиядерные АТ) — 0,6 Ед (норма — до 1,2 Ед). Электрокардиография, ЭХО-кардиография с исследованием состояния выходных отделов коронарных сосудов, брюшной аорты, почечных артерий — без патологии. Обнаружен пролапс 1-й степени митрального и трикуспидального клапанов, а также клапана легочной артерии.

На МРТ головного мозга (рис. 3) с контрастированием структурных нарушений вещества головного мозга не выявлено. Внутренние сонные артерии

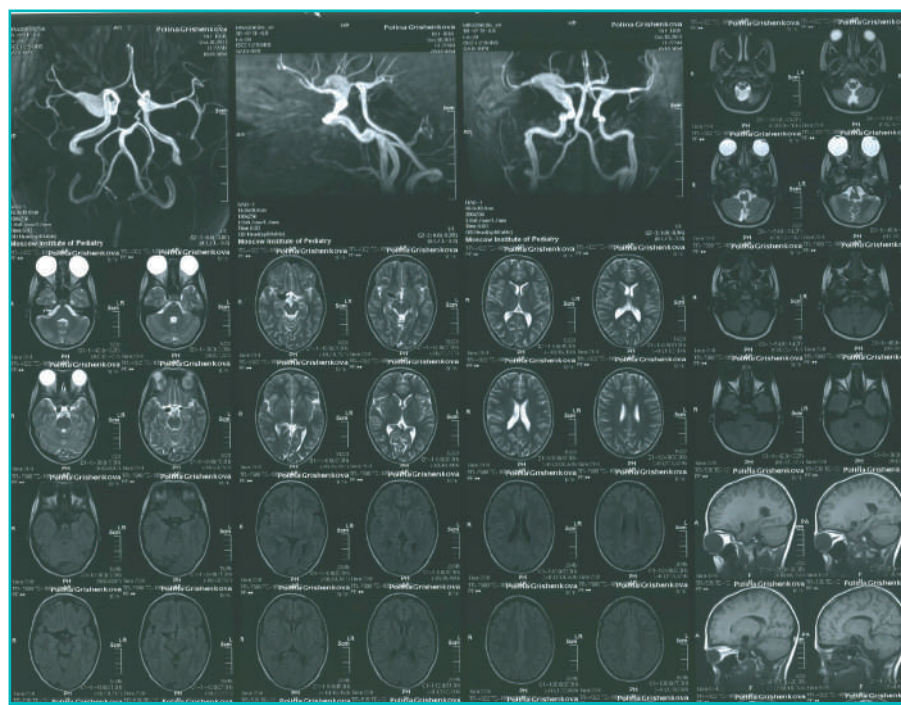


Рис. 3. МРТ головного мозга в сосудистом режиме с контрастированием [данные получены авторами] / MRI of the brain in vascular mode with contrast [data obtained by the authors]

в виде увеличения количества аневризм, нарастании буфтальма».

В связи с полученными данными ребенка направили на консультацию в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой: по данным клинической картины и обследования ревматические и системные заболевания сосудов, аортоартерииты не обнаружены.

Совокупность фенотипических признаков и данные анамнеза требовали проведения дифференциального диагноза. Девочку проконсультировал генетик ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтишева. Дифференциальный диагноз заболеваний у ребенка проводился по двум основным линиям: патология глаз и соединительнотканная дисплазия в сочетании с заболеваниями глаз (табл. 2). Для дифференциальной диагностики проведено генетическое исследование на наличие ювенильной открытоугольной глаукомы, результат ДНК-анализа — поиск мутаций в гене *MYOC* (ответственного за развитие ювенильной глаукомы) — мутаций не обнаружено. С целью исключения гомоцистинурии проведен аминокислотный анализ мочи — содержание аминокислот в пределах нормы.

С целью верификации синдромальной патологии проведено генетическое исследование — поиск частых мутаций

в гене *PLOD1 Arg319X* и дупликации 8, 9, включая экзоны 10-16, ответственных за кифосколиотический тип СЭД, который характеризуется выраженной офтальмологической патологией, подобных мутаций не обнаружено. Для исключения синдрома Крузона проведена рентгенография черепа — аномалий строения черепа не выявлено, турецкое седло нормальных размеров, поперечный синус несколько углублен, умеренное повышение пальцевых вдавлений. В области глазниц — уплотнение мягких тканей, выходящих за пределы орбит. Рентгенография костей голени, кистей рук — патологии не выявлено. Костный возраст соответствует 11 годам — паспортному возрасту.

С целью исключения пороков развития внутренних органов проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек, щитовидной железы — патологии не выявлено.

Несмотря на результаты проведенных генетических исследований (отсутствие подтверждения при генетическом исследовании двух наиболее часто встречающихся мутаций, ответственных за кифосколиотический тип СЭД), у ребенка были выражены проявления синдрома соединительнотканной дисплазии с яркой клинической симптоматикой.

Для уточнения диагноза было проведено полное экзомное сканирование, а также поиск патогенных мутаций, ассоциированных с патологией соединительной ткани. Выявлены мутации: с.2092G>A (в гетерозиготном состоянии) в гене *COL3A1* с локализацией на хромосоме 2q31 (экзон 30). Мутации в данном гене приводят к возникновению сосудистого типа СЭД (OMIM 130050), тип наследования — аутосомно-доминантный. Ген *COL3A1* кодирует альфа-1-цепь коллагена III типа, который является одним из основных коллагенов внеклеточного матрикса и содержится, в основном, в стенке кровеносных сосудов, полых органов, в легких и коже, а также регулирует расположение и синтез в ткани фибриллярных структур коллагена I типа.

Проведенное полноэкзомное секвенирование позволило также обнаружить мутацию с.1234G>A (в гетерозиготном состоянии) в гене *TGFBR2* хромосомы 3 (экзон 5). Данная мутация расценена как вероятно патогенная. Мутации в данном гене приводят к возникновению СДЛ 2-го типа (OMIM 610168), тип наследования — аутосомно-доминантный. К сожалению, родителей ребенка обследовать не удалось.

### Заключение и выводы

Таким образом, у данного ребенка имеют место:

- синдром ДСТ ткани: наличие сосудистых аневризм;
- снижение насосной функции пещеристого тела;
- снижение окулярной дренажной функции как проявление сочетания сосудистого типа СЭД и СЛД 2-го типа;
- ювенильная глаукома с тяжелым прогрессирующим течением на фоне сочетания синдромов ДСТ.

В доступной нам отечественной и зарубежной литературе клинического описания представленной нами сочетанной патологии не зарегистрировано. Фенотипическое сходство синдромов наследственных нарушений соединительной ткани и ДСТ, полиорганность проявлений, прогрессивность течения приводят к трудностям в диагностике и своевременной верификации диагноза. В обследовании пациента с патологией СЭД, сосудистый тип, и СЛД 2-го типа для верификации диагноза решающую роль играет проведение полноэкзомного секвенирования.

Представленный клинический случай позволяет обогатить наши знания демонстрацией нового сочетанного

Таблица 2

Дифференциальный диагноз заболевания у ребенка [таблица составлена авторами] / Differential diagnosis of the disease in a child [table compiled by the authors]

Патология глаз (глазных яблок, орбиты)	Системные заболевания
<b>Врожденная глаукома</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наследственная</li> <li>• Внутриутробная</li> <li>• Врожденная осложненная, или ювенильная (юношеская), глаукома</li> <li>• Синдром Стерджа — Вебера</li> </ul>	<b>Наследственные заболевания и синдромы</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Эларса — Данлоса VI типа (миопия, глаукома)</li> <li>• Диссегментальная дисплазия Сильвермана — Хандмакера (глаукома)</li> <li>• Синдром Гурлера. Мукополисахаридоз I типа (увеличение размера глазного яблока — мегалокорнеа, пастозность, отек век)</li> <li>• Синдром Хантера. Мукополисахаридоз II типа (увеличение размера глазного яблока, новообразование сосудов на радужке)</li> <li>• Синдром Марфана (тяжелая миопия, глаукома)</li> <li>• Аномалии Петерса, Ригера I типа, Аксенфельда (глаукома)</li> <li>• Гомоцистинурия (глаукома, воронкообразная деформация грудной клетки)</li> <li>• Синдром Уайбурна — Мэйсона (аневризмы сосудов головного мозга)</li> <li>• Синдром Крузона (аномалии строения черепа с выступающими глазными яблоками)</li> </ul>
<b>Первичная глаукома</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Закрытоугольная</li> <li>• Открытоугольная</li> </ul>	<b>Системные сосудистые (аортоартерииты) и ревматические заболевания</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Узелковый периартериит</li> <li>• Болезнь Такаюсу</li> <li>• Болезнь Kawasaki</li> </ul>
<b>Вторичная глаукома</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• На фоне экзогенных и эндогенных воспалительных процессов</li> <li>• Травмы глаза</li> <li>• Внутриглазные опухоли</li> </ul>	<b>Новообразования, в т. ч. злокачественные, глазных яблок, орбиты, мозга</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ангиоматоз, нейрофиброматоз (увеличение глазных яблок, глаукома)</li> <li>• Ретинобластома</li> </ul>

фенотипа в виде представленных синдромов соединительнотканной патологии, которые имеют аддитивный эффект и меняют фенотипические признаки пациента.

Важное значение для верификации диагноза и понимания механизмов развития патологии у ребенка имеют молекулярно-генетические методы исследования его ближайших родственников (родителей, дедушек и бабушек, сибсов). Таким семьям показано медико-генетическое консультирование и длительное мультидисциплинарное наблюдение. ■

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам ОСП-НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, принимавшим участие в наблюдении и лечении пациентки, — Л. И. Данилычевой и П. П. Скрипцу.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках Гос. Задания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

#### Литература/References

1. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций. 2014; 93 (5): 4-11, 13. [Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children diagnostic algorithms, management tactics. Draft Russian recommendations 2014; 93 (5): 4-11, 13 [Rus].]
2. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. 2007; (5): 2-5. [Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Connective tissue dysplasia // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2007; (5): 2-5 [Rus].]
3. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 2007: 448 с. [Kozlova S. I., Demikova N. S. Hereditary syndromes and medical and genetic counseling. M.: Praktica, 2007: 448 s. [Rus].]
4. Балева Л. С., Зотова С. А., Семычкина А. Н., Николаева Е. А., Бондаренко Н. А., Сипягина А. Е. Синдром Элерса — Данлоса у ребенка из радиационно загрязненной территории // Альманах клинической медицины. 2006; (10): 3-9. [Baleva L. S., Zotova S. A., Semyachkina A. N., Nikolaeva E. A., Bondarenko N. A., Sipyagina A. E. Ehlers — Danlos syndrome in a child from a radiation-contaminated area // Almanac klinicheskoyi medicine. 2006; (10): 3-9 [Rus].]  
Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

#### Сведения об авторах:

**Сипягина Алла Евгеньевна**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела радиационной экопатологии детского возраста Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [asipyagina@pedklin.ru](mailto:asipyagina@pedklin.ru)

**Балева Лариса Степановна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом радиационной экопатологии детского возраста Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [lsbaleva@yandex.ru](mailto:lsbaleva@yandex.ru)

**Якушева Елена Николаевна**, научный сотрудник отдела радиационной экопатологии детского возраста Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [yakusheva@pedklin.ru](mailto:yakusheva@pedklin.ru)

**Семычкина Алла Николаевна**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела клинической генетики Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [asemyachkina@pedklin.ru](mailto:asemyachkina@pedklin.ru)

**Потрохова Елена Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая педиатрическим отделением Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного

учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2; [potrokhova@pedklin.ru](mailto:potrokhova@pedklin.ru)

#### Information about the authors:

**Alla E. Sipyagina**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Scientific Officer of the Radioecological Department for Children at the Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [asipyagina@pedklin.ru](mailto:asipyagina@pedklin.ru)

**Larisa S. Baleva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radioecological Department for Children of a Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [lsbaleva@yandex.ru](mailto:lsbaleva@yandex.ru)

**Elena N. Yakusheva**, Scientific Officer of the Radioecological Department for Children at the Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [yakusheva@pedklin.ru](mailto:yakusheva@pedklin.ru)

**Alla N. Semyachkina**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Scientific Officer of the Department of Clinical Genetics at the Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [asemyachkina@pedklin.ru](mailto:asemyachkina@pedklin.ru)

**Elena A. Potrokhova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Pediatric Department of a Separate structural subdivision of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; [potrokhova@pedklin.ru](mailto:potrokhova@pedklin.ru)

Поступила/Received 11.07.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022