

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.4.006>



Православная О.В.¹, Саркисян Е.А.¹ ✉, Ворона Л.Д.^{1,2}, Левченко Л.А.¹, Кантулис С.С.¹,
Ишутина Ю.Л.², Шумилов П.В.¹

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

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
имени В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

Синдром Пфайффера: современный взгляд на особенности течения у новорожденных детей (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Православная О.В. – сбор и анализ научного материала, написание текста статьи; Саркисян Е.А. – разработка концепции и дизайна, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Ворона Л.Д. – разработка концепции и дизайна, научное редактирование статьи; Левченко Л.А. – разработка концепции и дизайна, научное редактирование статьи; Кантулис С.С. – анализ научного материала; Ишутина Ю.Л. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Шумилов П.В. – разработка концепции и дизайна, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, научное редактирование статьи.

Подана: 06.10.2023

Принята: 20.11.2023

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Синдром Пфайффера (СП, акроцефалосиндактилия типа V, Q87.0) – редкое наследственное заболевание с широким спектром клинических проявлений, относящееся к краниостенозам. Встречается у 1 из 100 000 новорожденных, не зависит от половой принадлежности или национальности. Проявляется гипертелоризмом и проптозом глаз, гипоплазией верхней челюсти, нарушением слуха, аномальным развитием конечностей и, в тяжелых случаях, нарушением нейropsychического развития. Снижение интеллекта часто связано с отсроченной постановкой диагноза. Предугадать рождение ребенка с СП возможно лишь в 50% случаев, в остальном – это результат мутации de novo. Решающим диагностическим мероприятием является проведение молекулярно-генетического тестирования и выявление дефектов в генах FGFR1 и/или FGFR2. В мировой научной литературе в настоящее время недостаточно исследований, посвященных СП, с чем связаны трудности постановки диагноза и дальнейшее ведение пациентов. Лечение включает в себя хирургическую коррекцию существующих пороков и консервативную терапию нарушений со стороны внутренних органов и систем. Качество жизни пациентов с СП зависит от срока диагностики и обеспечения своевременной медицинской помощи.

Ключевые слова: синдром Пфайффера, краниосиностоз, синдактилия, генетика, фенотип

Olesya V. Pravoslavnyaya¹, Heghine A. Sarkisyan¹ ✉, Lyubov D. Vorona^{1,2}, Lyudmila A. Levchenko¹, Svetlana S. Kantutis¹, Yulia L. Ishutina², Peter V. Shumilov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russia

A Modern View of the Peculiarities of Managing Children with Pfeiffer Syndrome (A Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Olesya V. Pravoslavnyaya – collection and analysis of scientific material, writing the text of the article; Heghine A. Sarkisyan – development of the concept and design, final approval of the version of the article for publication; Lyubov D. Vorona – development of the concept and design of the article, scientific editing of the article; Lyudmila A. Levchenko – development of the concept and design, scientific editing of the article; Svetlana S. Kantutis – analysis of scientific material; Yulia L. Ishutina – analysis of scientific material, scientific editing of the article; Peter V. Shumilov – development of the concept and design of the article, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, scientific editing of the article.

Submitted: 06.10.2023

Accepted: 20.11.2023

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Pfeiffer syndrome (SP, acrocephalosyndactyly type V, Q87.0) is a rare hereditary disease with a wide range of clinical manifestations related to craniostenosis. It occurs in 1 in 100,000 newborns, regardless of gender or nationality. It is manifested by hypertelorism and proptosis of the eyes, hypoplasia of the upper jaw, hearing impairment, abnormal development of the limbs and, in severe cases, a violation of neuropsychic development. Decreased intelligence is often associated with delayed diagnosis. It is possible to predict the birth of a child with SP only in 50% of cases, otherwise it is the result of a de novo mutation. A crucial diagnostic measure is the conduct of molecular genetic testing and the detection of defects in the FGFR1 and/or FGFR2 genes. Currently, there are not enough studies on SP in the world scientific literature, which is why it is difficult to diagnose and further manage patients. Treatment includes surgical correction of existing defects and conservative therapy of organ lesions. The quality of life of patients with SP depends on early diagnosis and provision of timely medical care.

Keywords: Pfeiffer syndrome, craniosynostosis, syndactyly, genetics, phenotype

■ ВВЕДЕНИЕ

Краниосиностоз – преждевременное сращение одного или нескольких черепных швов [1]. Изолированно встречается в 1 случае на 1400 новорожденных [2, 3]. Множественные синостозы входят в группу синдромов, для которых характерно не только раннее закрытие швов, но и пороки развития других органов [4]. Синдром Пфайффера (Pfeiffer syndrome, Q87.0), или акроцефалосиндактилия V типа, относится к одной из разновидностей данной группы и характеризуется черепно-лицевой дисплазией в сочетании со скелетными деформациями [5] и считается наиболее тяжелым фенотипом синдромального краниосиностоза [6]. СП наследуется аутосомно-доминантным способом или развивается как результат мутаций de novo. Впервые патология была

описана в 1964 году немецким педиатром Рудольфом Пфайффером (Rudolf Pfeiffer). Врач наблюдал семью из трех поколений, в которой у восьми человек отмечались признаки краниосиностоза, нарушения строения костей конечностей в виде широких больших пальцев и частичной синдактилии кистей и стоп [7]. По современным литературным данным, СП характеризуется широким спектром скелетных отклонений, проявляющихся уже в неонатальном периоде. Кроме краниосиностоза часто наблюдаются: экзофтальм, микрогнатия (узкая верхняя челюсть), нарушение роста и развития зубов, повышение внутричерепного давления из-за преждевременного сращения костей черепа, косоглазие [8]. Для данного синдрома характерны наличие коротких средних фаланг и неполная синдактилия пальцев рук и ног. При некоторых формах заболевания из-за аномалий наружного слухового прохода и среднего уха диагностируется глухота, нарушение речи и интеллектуального развития [9–12]. Качество дальнейшей жизни пациента и прогноз заболевания зависит от ранней диагностики и от времени начала лечения [9, 11–13].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Синдром Пфайффера встречается у 1 из 100 000 новорожденных [5]. Занимает второе место в мире по распространенности из группы синдромов акроцефалосиндактилии после синдрома Апера [5, 14]. Частота не зависит от расы, национальности и пола [7, 9].

■ ПАТОГЕНЕЗ

Выделяют несколько причин возникновения СП [9]. Чаще всего его развитие обусловлено дефектами в генах FGFR1 и FGFR2, которые отвечают за экспрессию рецепторов фактора роста фибробластов, участвующих в трансформации стволовых клеток в остеобласты во время эмбриогенеза [15]. Мутация в этих генах приводит к длительной передаче белковых сигналов, в результате чего происходит преждевременное сращение костей черепа и неправильное развитие конечностей [5]. В зависимости от того, в каком гене произошла мутация, СП подразделяется на 3 типа. Тип 1 вызывается мутациями либо в FGFR1, либо в FGFR2, считается фенотипически наиболее благоприятным. Типы 2 и 3 – мутация в гене FGFR2, в сравнении с типом 1 – тяжелое течение [16, 17]. В отдельную патогенетическую группу выделяют СП, причиной которого является мутация *de novo*. Риск ее возникновения повышается у детей, рожденных в семье, где возраст отца старше 35 лет [17, 18].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У пациентов происходит преждевременное сращение коронарного, лямбдовидного, а иногда и сагиттальных швов, что приводит к развитию главного признака СП – асимметричной форме черепа [16]. Вышеописанные клинические проявления можно увидеть на рис. 1, 2 (приведены иллюстрации из последних литературных источников и наших клинических наблюдений). Основные проявления заболевания зависят от его клинического подтипа. Так, брахицефалия (из-за бикоронарного синостоза), гипоплазия верхней челюсти, гипертелоризм глаз, аномалии зубов, широкие большие пальцы рук и ног, варьируемая брахидактилия, синдактилия и нормальный интеллект характеризуют СП 1-го типа. Проявления 2-го типа – череп в форме

листа клевера, который обычно сочетается с гидроцефалией, проптозом и анкилозом локтевых суставов [6]. По данным рентгенологического исследования черепа в двух проекциях обнаруживается: гипоплазия верхнечелюстных костей, изменение формы глазниц, краниостеноз черепных швов и усиление рисунка пальцевых вдавлений (сужение шва, склерозирование). При помощи компьютерной томографии с трехмерной реконструкцией головного мозга (рис. 3, 4 – данные литературы и нашего наблюдения) можно выявить: отсутствие визуализации швов, пороки развития



A



B



C



D

Рис. 1. Фенотип ребенка 1,5 месяца жизни с синдромом Пфайффера [1]: А, В – брахицефалия, гипоплазия средней части лица, гипертелоризм глаз; С, D – широкие большие пальцы рук и ног, отклонение большого пальца

Fig. 1. Phenotype of a child of 1.5 months of life, with Pfeiffer syndrome [1]: A, B – brachycephaly, hypoplasia of the middle part of the face, hypertelorism of the eyes; C, D – wide thumbs and toes, deviation of the big toe

мозга, атрезию хоан, увеличение желудочковой системы [9, 19]. При 2-м типе СП имеются также психические, неврологические нарушения, с плохим прогнозом и частой ранней смертью пациентов [6]. Клинические признаки СП 3-го типа аналогичны тем, которые наблюдаются при 2-м типе, за исключением деформации черепа в виде листа клевера [5]. Поражение конечностей при данной патологии чаще всего сводится к расширению первых пальцев кистей и стоп, частичной синдактилии. Дополнительно СП может включать в себя аномалии развития коленного сустава и костей таза. Рентгенологически может быть выявлено закрытие суставной щели – анкилоз. Отличительной особенностью заболевания является сохраненный интеллект, но его развитие зависит от своевременного лечения [10]. Если патология не обнаружена в неонатальном периоде, могут развиваться следующие неврологические нарушения: умственная отсталость, трудности в обучении, судороги [20]. Синостоз швов черепа становится причиной деформации головы и лица, повышения внутричерепного давления и сопутствующих этому признаков. Характерны офтальмологические нарушения: экзофтальм, гипертелоризм глаз, косоглазие, атрофия зрительного нерва [21]. Часто встречающиеся респираторные патологии, связанные с гипоплазией средней части лица, могут приводить к хронической гиповентиляции, гипоксии, которые являются одной из причин смерти пациентов, в том числе и в раннем неонатальном периоде [22]. Отдельная роль при синдроме Пфайффера отводится нарушениям слуха, которые встречаются в 50% случаев. При проведении аудиологического скрининга у новорожденного выявляются изменения отоакустической эмиссии [8, 23]. При осмотре наружный слуховой проход может быть значительно сужен, а барабанная перепонка не визуализироваться. На компьютерной томографии выявляются следующие признаки: костная атрезия наружных слуховых проходов, гипоплазия барабанных полостей и антрума. Тугоухость, вызванная деформацией наружного и среднего уха, приводит к недостаточному речевому развитию и, вторично, к замедленному развитию интеллекта [8]. Следует отметить, что клинические признаки могут быть



Рис. 2. Фенотип ребенка 2 месяцев жизни с синдромом Пфайффера (из личного архива авторов статьи, фотография сделана и опубликована с согласия родителей)

Fig. 2. Phenotype of a child of 2 months of life, with Pfeiffer syndrome (from the personal archive of the authors of the article, photo taken and published with parental consent)

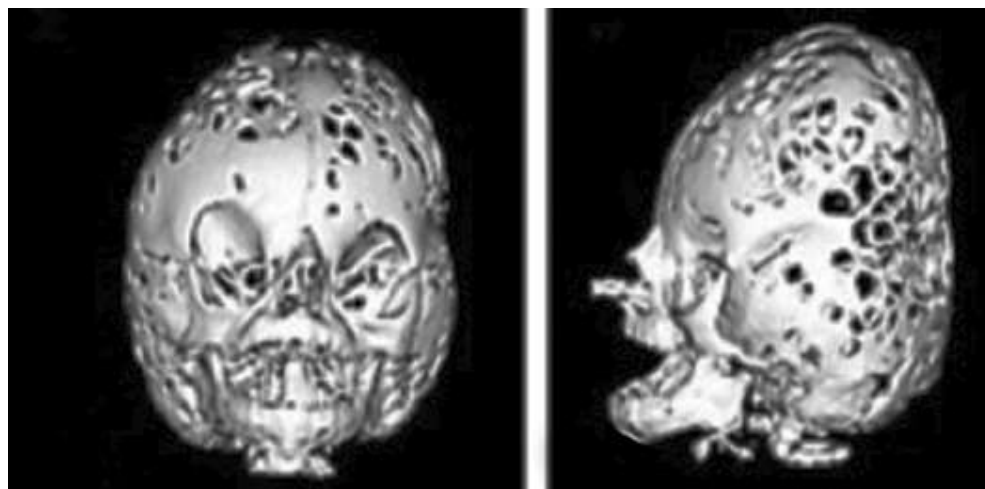


Fig. 3. Computed tomography of a child of 1.5 months of life, with Pfeiffer syndrome, illustrating paninostosis [1]

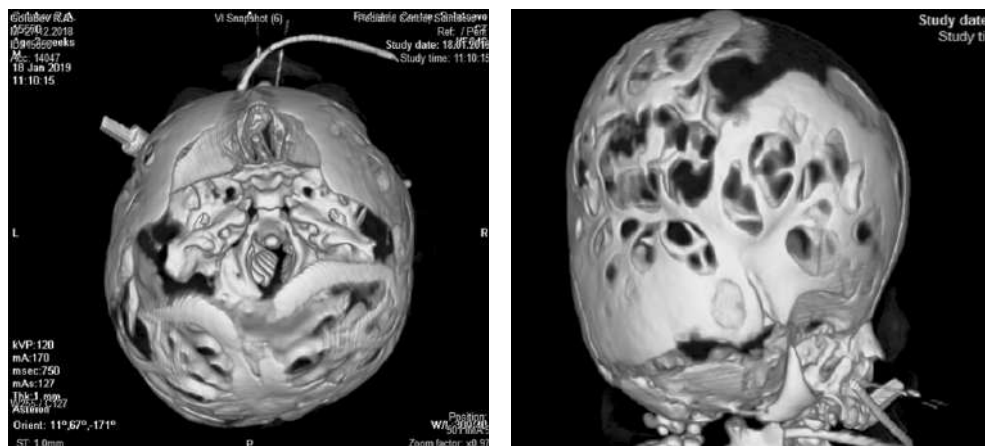


Fig. 4. Computed tomography of a child of 2 months of life, with Pfeiffer syndrome (from the personal archive of the authors of the article)

достаточно вариабельными даже в пределах одной семьи. Различия колеблются от внешне нормального черепа и конечностей до характерной брахицефалии и аномалий пальцев. Такая особенность значительно затрудняет диагностику, особенно СП 1-го типа (с наиболее благоприятными клиническими проявлениями) [24].

■ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Стремительное развитие ультразвуковых технологий сделало возможным заподозрить синдром Пфайффера уже на этапе внутриутробного развития. Впервые это произошло в 1996 году. Наиболее часто пренатально выявляется аномальная форма черепа плода (72,2% случаев), проптоз и гипертелоризм (44,4%), пороки развития больших пальцев рук (33,3%) и ног (38,9%) [25, 26]. К сожалению, качественных УЗИ-снимков в имеющейся литературе и нашем личном архиве не найдено. Диагностика в основном проводится в конце второго или начале третьего триместра, но оценка строения плода возможна уже в конце первого триместра. Описан случай повышения прозрачности затылка, утолщения затылочных складок и вентрикуломегалии у плода на 12-й неделе гестации. На 22-й неделе гестации был подтвержден синдром Пфайффера [25]. Данные ультразвуковые находки могут быть обусловлены аномальным накоплением жидкости в задней ямке в результате пороков развития кровеносных и лимфатических сосудов [25, 27]. В настоящее время заподозрить СП можно по следующим ультразвуковым признакам: брахицефалия, акроцефалия, краниосиностоз, гипертелоризм, маленький нос и низкая переносица, синдактилия, широкий большой палец и большой палец ноги [5, 28]. Но даже при современных технологиях с точностью установить диагноз на ранних сроках беременности достаточно трудно. Это происходит из-за широкой вариабельности клинических признаков, которые могут быть связаны и с другими состояниями [29]. При подозрении на СП по результатам ультразвукового скрининга рекомендовано выполнение забора пуповинной крови с помощью кордоцентеза с последующей молекулярной диагностикой ДНК плода [25]. Но в настоящее время данное исследование не является единственным. Широкое распространение набирает неинвазивный пренатальный тест (НИПТ), который является наиболее предпочтительным в связи с низким риском для матери и плода (необходим только забор венозной крови беременной женщины) [30]. Генетические аномалии плода выявляют путем исследования бесклеточной ДНК плаценты в крови матери [31]. Проведение обследования возможно уже в первом триместре, а его точность составляет 99%. СП нет в списке стандартной панели НИПТ [30]. Однако есть данные о том, что в лаборатории «Натера» (Natera Inc., США) была разработана особая панель неинвазивного пренатального теста – Vistara, принцип действия которой не отличается от стандартной, но с ее помощью можно выявить уже 25 аутосомно-доминантных заболеваний, в том числе и синдром Пфайффера. К сожалению, в настоящее время практически нет достоверных литературных источников, подтверждающих эти данные. Пренатальная диагностика играет ключевую роль в планировании способа родоразрешения, наиболее благоприятного для ребенка и матери, а также для оказания полного объема необходимой помощи ребенку сразу после рождения [2].

■ ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Установить предварительный диагноз возможно у новорожденного при наличии характерного фенотипа, выявляемого при физикальном осмотре [2]. Из общих клинических исследований основополагающим для пациентов с краниосиностозами является компьютерная томография, которая помогает уточнить синостозирование швов, определить особенности лицевого скелета и пороки развития головного мозга. Также проводится рентгенографическое исследование конечностей, выявляющее

изменение формы костей больших пальцев рук и ног [5]. В лабораторных исследованиях следует обращать внимание на изменения щелочной фосфатазы, которая обычно отражает активность остеобластов. У детей с СП данный показатель значительно превышает норму [32]. Точку в подтверждении диагноза СП ставит проведение молекулярно-генетического исследования. В случаях, когда после осмотра неонатолога и генетика почти не остается сомнений в диагнозе, достаточно проведения прямого

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся краниосиностомозом
Differential diagnosis of diseases accompanied by craniosynostosis

Клинический признак	Синдром Пфайффера	Синдром Апера	Синдром Крузона	Синдром Мюнке	Синдром Сетре – Чотзена	Синдром Джексона – Вейсса
Краниосино- стоз	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Череп в форме листа клевера	✓	✓	–	–	–	–
Синдактилия конечностей	✓	✓	–	✓	✓	✓
Широкие пальцы рук и ног	✓	✓	–	✓	–	✓
Гипертело- ризм глаз	✓	✓	✓	–	–	–
Проптоз	✓	✓	✓	–	✓	–
Косоглазие	✓	✓	✓	✓	✓	–
Снижение слуха	✓	✓	✓	✓	–	–
Отклонение больших паль- цев рук и ног	✓	✓	–	–	–	✓
Признаки, выявляемые с помощью ком- пьютерной томографии	Отсутствие визуализа- ции швов, пороки раз- вития мозга, атрезия хоан, расширение желудочно- вой системы	Отсутствие визуализа- ции швов, пороки раз- вития мозга, атрезия хоан, расширение желудочно- вой системы	Отсутствие визуализа- ции швов, расшире- ние желу- дочковой системы	Отсутствие визуализа- ции швов	Отсутствие визуализа- ции швов, мелкие орбиты, вы- ступающее ухо	Отсутствие визуализации швов
Поражение других орга- нов и систем	Могут по- ражаться трахея, поч- ки, сердце, кишечник	Пороки сер- дца и сосудов, почек, под- желудочной железы	Акантокера- тодермия*	–	Пороки развития сердца (редко)	–
Прогноз	Относи- тельно благо- приятный для жизни при своевремен- ном лечении	Относи- тельно благо- приятный для жизни при своевремен- ном лечении	Относи- тельно благо- приятный для жизни при своевре- менном лечении	Относи- тельно благо- приятный для жизни при своевре- менном лечении	Относи- тельно благо- приятный для жизни при своевре- менном лечении	Относи- тельно благо- приятный для жизни при своевре- менном лечении

Примечание: * кожное заболевание, характеризующееся потемнением участков кожи.

секвенирования экзона, в ходе которого анализируются практически все гены человека, в том числе и FGFR1, FGFR2. У более сложных в плане диагностики пациентов с множественными аномалиями других органов и систем проводится кариотипирование или FISH для дальнейшего диагностического поиска [5, 9, 16, 33].

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Основной дифференциальный диагноз проводится с другими краниосиностозными синдромами, такими как синдром Апера, Крузона, Мюнке, Сетре – Чотзена и Джексона – Вейсса [9, 16]. Нами была составлена таблица признаков, способных помочь в проведении дифференциально-диагностического поиска между указанными патологиями (см. таблицу) [5, 16, 34–37].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия в настоящее время отсутствует [9]. Но лечение синдромальных форм краниосиностоза, в том числе и СП, достигло значительного успеха, благодаря мультидисциплинарному подходу с участием пластических хирургов, нейрохирургов, неврологов, педиатров и генетиков [37]. Для предотвращения тяжелых осложнений и улучшения качества жизни пациентов применяют как консервативные, так и хирургические методы [9]. Основными аспектами являются: обеспечение декомпрессии головного мозга, снижение внутричерепного давления, устранение деформации лица. Это достигается путем хирургической реконструкции костей черепа [5]. Операция, как правило, включает в себя несколько этапов, первый из которых возможен уже в первые недели жизни [2]. Поэтому каждый врач должен быть нацелен на раннее выявление генетической патологии. Сначала проводят рассечение синостозов, а далее осуществляют краниопластику [5, 37]. Также оперативное вмешательство проводят в отношении синдактилии и других пороков развития, при их наличии [9].

■ ПРОФИЛАКТИКА

Основная роль отводится пренатальной диагностике. При выявлении признаков, подозрительных в отношении синдрома Пфайффера по данным УЗИ-скрининга, необходимо медико-генетическое консультирование родителей. В случае рождения в семье ребенка с СП вектор профилактических мероприятий перенаправляется на предотвращение осложнений и включает в себя регулярные (не реже 1 раза в 6 месяцев) осмотры педиатра и хирурга. Также при дальнейшем планировании беременности рекомендована консультация генетика, поскольку риск передачи СП в одной семье составляет 50% [9, 16, 37].

■ ПРОГНОЗ

Пациенты с СП имеют неоднозначный прогноз, который зависит от типа заболевания. Первый тип относительно благоприятен. Обычно у таких детей сохранен интеллект, что облегчает их социализацию. Поражения внутренних органов минимальны или отсутствуют, поэтому по продолжительности жизни пациенты с СП 1-го типа не отличаются от населения в целом [5, 16]. Намного сложнее ситуация у пациентов со 2-м и 3-м типом синдрома. При отсутствии своевременной диагностики и лечения

смерть от развившихся осложнений наступает в раннем детском возрасте. Основные ее причины: аспирационная пневмония, обструктивное апноэ во сне, гидроцефалия [5].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По распространенности среди синдромальных форм краниосиностоза синдром Пфайффера уступает лишь синдрому Апера. В большинстве случаев дети рождаются жизнеспособными, с потенциально сохраненным интеллектом, потеря которого происходит при несвоевременно оказанной помощи. Этот факт необходимо учитывать при проведении дифференциального поиска. К сожалению, данных о СП немного, поэтому осведомленность медицинских работников, несмотря на характерные клинические проявления, остается невысокой. Таким образом, разработка специального плана по выявлению детей с краниосиностозами на этапе внутриутробного развития очень важна. Это может помочь в подготовке семьи к рождению ребенка и составлении схемы необходимого лечения и реабилитации с целью предотвращения ранней детской смертности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Hara J., Ruggiero F., Wilson L. Syndromic Craniosynostosis: Complexities of Clinical Care. *Mol Syndromol*. 2019;10(1–2):83–97. doi: 10.1159/000495739. Epub 2019 Jan 16.
2. Christine A. Gleason, Taylor Sawyer. *Avery's Diseases of the Newborn The eleventh issue*. Philadelphia, PA: Elsevier. March 20, 2023; 1849 p.
3. Cornelissen M., Ottelander B., Rizopoulos D. Increase of prevalence of craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(9):1273–1279. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.007>
4. Casteleyn T., Horn D., Henrich W. Differential diagnosis of syndromic craniosynostosis: a case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(1):49–57. doi: 10.1007/s00404-021-06263-9. Epub 2021 Oct 11.
5. Das J.M., Winters R. *Pfeiffer syndrome*. [Updated January 3, 2023]. In: StatPearls [Internet].
6. Rai R., Iwanaga J., Dupont G. Pfeiffer type 2 syndrome: review with updates on its genetics and molecular biology. *Childs Nerv Syst*. 2019;35:1451–1455. doi: 10.1007/s00381-019-04244-7
7. Harb E., Crane B. Pfeiffer syndrome: systemic and ocular consequences. *Optometry*. 2005;76(7):352–62. doi: 10.1016/j.optom.2005.05.002
8. Pashkov A., Svistushkin V., Gadaeva S. Anomaly of ear development in a child with Pfeiffer syndrome. *Russian otorhinolaryngology*. 2019;18(5):102–105. Available at: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-102-105> (in Russian)
9. *Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of Pfeiffer syndrome*. Year of approval: 2017. Association of Geneticists and Neurologists. (in Russian)
10. Koltunov D. Pfeiffer syndrome: clinical manifestations and etiology. *Diagnostic issues in pediatrics*. 2010;3:42–46. (in Russian)
11. Kozlova S., Demikova N. *Hereditary syndromes and medical-genetic counseling*. M.: KMK, 2007. 448 p. (in Russian)
12. Kenneth L. Jones. *Hereditary syndromes according to David Smith. Atlas-handbook*. Moscow, Praktika, 2011. (in Russian)
13. Aikardi J. (ed.) *Diseases of the nervous system in children: In 2 volumes*. Trans. from English. M.: Panfilov Publishing House; BINOM. Laboratory of Knowledge, 2013;568. (in Russian)
14. Herman T.E., Siegel M.J. Pfeiffer syndrome, type II. *J Perinatol*. 2001;21(8):565–7.
15. Jang M.J., Ahn M.B. Effect of Growth Hormone Therapy on a 4-Year-Old Girl with Pfeiffer Syndrome and Short Stature: A Case Report. *Children (Basel)*. 2022;9(4):547. doi: 10.3390/children9040547.
16. Vogel S.A., Ahrens J.P. Pfeiffer syndrome. *Orphanet J Rare Disease*. 2006;1:19. Available at: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-19>
17. Mosalli R., Fatma A., Almatrafi M.A. De Novo Heterozygous Mutation in FGFR2 Causing Type II Pfeiffer Syndrome. *Case Rep Genet*. 2022;2022:4791082. doi: 10.1155/2022/4791082
18. Chokdeemboon C., Mahatamarat C., Rojvachiranonda N. FGFR1 and FGFR2 mutations in Pfeiffer syndrome. *J Craniofac Surg*. 2013;24(1):150–2. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182646454
19. Duggal N., Omer A., Jupalli S. Pfeiffer syndrome in an adult with previous surgical correction: A case report of CT findings. *Radiol Case Rep*. 2021;16(9):2463–2468. doi: 10.1016/j.radcr.2021.06.003. Erratum in: *Radiol Case Rep*. 2023;18(3):1394–1395.
20. Mavridis I.N., Rodrigues D. Nervous system involvement in Pfeiffer syndrome. *Childs Nerv Syst*. 2021;37(2):367–374. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04934-7>
21. Clark J.D., Compton C.J., Tahiri Y. Ophthalmic considerations in patients with Pfeiffer syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2016;2:1–3. doi: 10.1016/j.joc.2016.04.001. Erratum in: *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;6:88.
22. Soundaram V., Ramesh Bhat Y., Lewis L.E. Pfeiffer Syndrome with Extreme Proptosis, Hypothyroidism and Tail like Appendage. *Oman Med J*. 2014;29(5):e080. doi: 10.5001/omj.2014.105
23. *Order of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation No. 108 dated 29.03.1996 "On the introduction of audiological screening of newborns and children of the 1st year of life"*. (in Russian)

24. Bessenyei B., Tihanyi M., Hartwig M. Variable expressivity of Pfeiffer syndrome in a family with FGFR1 p.Pro252Arg mutation. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(12):3176–9. doi: 10.1002/ajmg.a.36774. Epub 2014 Sep 23.
25. Hu Z.Y., Lin S.M., Zhu M.J. Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome type 2 with increased nuchal translucency. *Clin Case Rep*. 2021;9(10):e05001. doi: 10.1002/ccr3.5001
26. Giancotti A., D'Ambrosio V., Marchionni E. Pfeiffer syndrome: Literature review of prenatal sonographic findings and genetic diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(18):2225–2231.
27. Rijken B.F., Leemans A., Lucas Y. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in children with craniosynostosis syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(8):1558–1564.
28. Koltunov D., Belchenko V. Diagnosis of syndromic forms of craniosynostosis. *Questions of practical pediatrics*. 2013;8(3):52–55. (in Russian)
29. Torres-Canchala L., Castaño D., Silva N. Prenatal Diagnosis of Pfeiffer Syndrome Patient with FGFR2 C.940-1G>C Variant: A Case Report. *Appl Clin Genet*. 2020;13:147–150. doi: 10.2147/TACG.S251581
30. Gullo G., Scaglione M., Buzzaccarini G. Cell-Free Fetal DNA and Non-Invasive Prenatal Diagnosis of Chromosomopathies and Pediatric Monogenic Diseases: A Critical Appraisal and Medicolegal Remarks. *J Pers Med*. 2022;13(1):1. doi: 10.3390/jpm13010001
31. Eggebø T.M. Non-invasive prenatal test (NIPT). *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2020;140(9). doi: 10.4045/tidsskr.20.0145 (in Norwegian)
32. Lee M.Y., Jeon G.W., Jung J.M. A case of Pfeiffer syndrome with c833_834GC>TG (Cys278Leu) mutation in the FGFR2 gene. *Korean J Pediatr*. 2010;53(7):774–7. doi: 10.3345/kjp.2010.53.7.774. Epub 2010 Jul 31.
33. Yapijakis C., Pachis N., Sotiriadou T. Molecular Mechanisms Involved in Craniosynostosis. *In Vivo*. 2023;37(1):36–46. doi: 10.21873/invivo.13052
34. Yasonov S. Syndromic craniosynostosis: justified clinical manifestations and appropriate rehabilitation opportunities. *Pediatrics*. 2012;5:108–116. (in Russian)
35. Conrady C.D., Patel B.C. *Crouzon syndrome*. April 3, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; January 2023.
36. Kruzhka P., Rollen M., Kale K.T. *Muenke syndrome*. May 10, 2006 [updated March 30, 2023]. Composed of: Adam M.P., Mirza G.M., Pogon R.A., Wallace S.E., Bean L.H., Gripp K.V., Amemia A. (eds) General Reviews [Internet]. Seattle (Washington): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
37. Azoury S.C., Reddy S., Shukla V. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int J Biol Sci*. 2017;13(12):1479–1488. doi: 10.7150/ijbs.22373