

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.009>



Саркисян Е.А.¹ ✉, Ворона Л.Д.^{1,2}, Кантутис С.С.¹, Шумилов П.В.¹, Левченко Л.А.¹,
Шатохина О.В.¹, Хохлова А.П.¹, Православная О.В.¹, Смольяникова А.Б.¹,
Соколова М.А.¹, Ишутина Ю.Л.¹, Морозов С.Л.¹, Крапивкин А.И.^{1,2}

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

Особенности клинической картины и диагностики синдрома Аперта у новорожденных детей: клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Шумилов П.В., Ишутина Ю.Л.; анализ и подготовка данных, написание текста – Кантутис С.С., Хохлова А.П., Православная О.В., Смольяникова А.Б., Соколова М.А.; научное редактирование – Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Левченко Л.А., Крапивкин А.И., Шатохина О.В., Морозов С.Л.

Информированное согласие: авторы имеют подписанные информированные согласия пациентов (их законных представителей), включенных в публикацию, на анонимное опубликование их данных в медицинском издании.

Для цитирования: Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Кантутис С.С., Шумилов П.В., Левченко Л.А., Шатохина О.В., Хохлова А.П., Православная О.В., Смольяникова А.Б., Соколова М.А., Ишутина Ю.Л., Морозов С.Л., Крапивкин А.И. Особенности клинической картины и диагностики синдрома Аперта у новорожденных детей: клиническое наблюдение. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(3):463–475. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.009>

Подана: 10.06.2024

Принята: 02.09.2024

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Синдром Аперта (СА, акроцефалосиндактилия I типа, Apert syndrome, МКБ-10 Q87.0, OMIM 101200) является одной из форм акроцефалосиндактилии и редким врожденным заболеванием, имеющим чрезвычайно специфический молекулярный механизм. СА – это аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов-2 (FGFR2). Большинство мутаций возникает *de novo* и чаще в гаметах отца. Ген синдрома Аперта локализован на длинном плече хромосомы 10 в локусе 10q26. Акроцефалосиндактилия I типа характеризуется краниосиностомозом, пороками развития средней части лица, тяжелой синдактилией кистей и стоп, а также различными аномалиями кожи, скелета и внутренних органов. Частота составляет от 1 до 65 000–200 000 новорожденных, с самым высоким уровнем распространенности среди азиатского населения, без различий в заболеваемости между полами. Во всем мире первый задокументированный случай синдрома Аперта был зафиксирован в 1894 г. Проблему лечения пациентов с данной патологией нельзя решить при помощи изолированной работы одного специалиста, наилучшие результаты достигаются при объединении усилий врачей различных специальностей. Некоторые молекулярные особенности формирования СА не получили научного объяснения до настоящего времени и нуждаются в дальнейшем изучении. В данной статье мы приводим описание собственного наблюдения

ребенка с синдромом Аперта, у которого типичные ультразвуковые признаки данного синдрома были обнаружены на сроке 11 недель беременности (по результатам УЗИ синдактилия кистей и стоп). После рождения обращали на себя внимание характерные для СА клинические особенности, черепно-лицевые аномалии и синдактилия кистей и стоп. Молекулярно-генетическое исследование в совокупности с вышеперечисленными анамнестическими данными и характерным симптомокомплексом подтвердили синдром Аперта. Данный диагноз пациенту был установлен в неонатальном периоде.

Ключевые слова: акроцефалосиндактилия I типа, краниосиностоз, пренатальная диагностика, синдром Аперта, синдактилия

Heghine A. Sarkisyan¹ ✉, Lyubov D. Vorona^{1,2}, Svetlana S. Kantutis¹, Peter V. Shumilov¹, Lyudmila A. Levchenko¹, Olga V. Shatokhina¹, Anastasia P. Khokhlova¹, Olesya V. Pravoslavnyaya¹, Anastasia B. Smolyaninova¹, Maria A. Sokolova¹, Yulia L. Ishutina¹, Sergey L. Morozov¹, Alexey I. Krapivkin^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

Features of the Clinical Picture and Diagnosis of Apert Syndrome in Newborn Children: Clinical Observation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Heghine A. Sarkisyan, Lyubov D. Vorona, Lyudmila A. Levchenko, Peter V. Shumilov, Yulia L. Ishutina; data analysis and preparation, text writing – Svetlana S. Kantutis, Anastasia P. Khokhlova, Olesya V. Pravoslavnyaya, Anastasia B. Smolyaninova, Maria A. Sokolova; scientific editing – Heghine A. Sarkisyan, Lyubov D. Vorona, Peter V. Shumilov, Lyudmila A. Levchenko, Alexey I. Krapivkin, Olga V. Shatokhina, Sergey L. Morozov.

Informed consent: the authors received signed informed consent of patients (their legal representatives) included in the publication for anonymous publication of their data in the medical journal.

For citation: Sarkisyan H., Vorona L., Kantutis S., Shumilov P., Levchenko L., Shatokhina O., Khokhlova A., Pravoslavnyaya O., Smolyaninova A., Sokolova M., Ishutina Yu., Morozov S., Krapivkin A. Features of the clinical picture and diagnosis of Apert syndrome in newborn children: clinical observation. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(3):463–475. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.009> (in Russian)

Submitted: 10.06.2024

Accepted: 02.09.2024

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Apert syndrome (CA, acrocephalosyndactyly type I, Aperture syndrome, ICD-10 Q87.0, OMIM 101200) is a form of acrocephalosyndactyly and a rare congenital disease with an extremely specific molecular mechanism. CA is an autosomal dominant disease caused by mutation of the fibroblast growth factor receptor-2 (FGFR2) gene. Most mutations occur de novo and more often in the gametes of the father. The Apert syndrome gene is localized on the long arm of chromosome 10, at the 10q26 locus. Acrocephalosyndactyly type I is characterized by craniosynostosis, malformations of the middle part of the face, severe syndactyly of the hands and feet, as well as various abnormalities of the skin, skeleton

and internal organs. The frequency ranges from 1 to 65,000–200,000 newborns, with the highest prevalence among the Asian population, with no differences in incidence between the sexes. Worldwide, the first documented case of Apert syndrome was recorded in 1894. The problem of treating patients with this pathology cannot be solved by the isolated work of one specialist, the best results are achieved by combining the efforts of doctors of various specialties. Some molecular features of CA formation have not been scientifically explained to date and need further study. In this article, we describe our own observation of a child with Apert syndrome, in whom typical ultrasound signs of this syndrome were detected at 11 weeks of pregnancy (according to the results of ultrasound syndactyly of the hands and feet). After birth, the clinical features characteristic of SA, craniofacial anomalies and syndactyly of the hands and feet attracted attention. A molecular genetic study, combined with the above anamnestic data and a characteristic symptom complex, confirmed the Apert syndrome. This diagnosis was made to the patient in the neonatal period.

Keywords: type I acrocephalosyndactyly, craniosynostosis, prenatal diagnosis, Apert syndrome, syndactyly

■ ВВЕДЕНИЕ

Аномальные формы черепа известны с древности и были описаны Гиппократом и Галеном. В 1851 г. Рудольф Вирхов впервые связал аномальные формы черепа с преждевременным сращением черепных швов [1]. Синдром Аперта относится к синдромальным краниосиностозам, представляющим собой группу дискраний, при которых различные пороки развития и ossification костей лицевого и мозгового черепа комбинируются с аномалиями других органов [1, 2]. СА был клинически описан Уитоном (Wheaton) в 1894 г. Позднее, в 1906 г., данный синдром был подробно рассмотрен французским педиатром Эженом Апертом (Eugène Apert) на основе исследования 9 клинических наблюдений [2, 3]. Синдром Аперта имеет значительную клиническую вариабельность [4]. Патогномоничными клиническими признаками СА являются черепно-лицевой дизостоз и симметричная синдактилия кистей и стоп [5]. Диагностика акроцефалосиндактилии I типа основана на выявлении классических клинических признаков и идентификации гетерозиготного патогенного варианта FGFR2 с помощью молекулярно-генетического тестирования [6, 7]. Пренатальная диагностика синдромов краниосиностозов затруднена до третьего триместра. Многие случаи остаются недиагностированными до родов или диагностируются на поздних сроках беременности, когда черепно-лицевые деформации становятся более очевидными [8, 9]. Специфического лечения СА на сегодняшний день не существует, однако паллиативные и симптоматические мероприятия могут значительно облегчить состояние пациента и улучшить качество его жизни [10].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Демонстрация особенностей клинической картины (врожденных аномалий развития, как краниальных, так и экстракраниальных) и диагностики синдрома Аперта на примере собственного клинического наблюдения.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка Б. от матери 34 лет с отягощенным соматическим (поллиноз, гипотиреоз (медикаментозно компенсирован)) и гинекологическим (синдром поликистозных яичников) анамнезом. От первой беременности, протекавшей на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с повышением температуры тела до фебрильных цифр в I триместре, гестационным сахарным диабетом (ГСД) со II триместра с проведением инсулинотерапии. В III триместре отмечалось многоводие, в 36–37 недель гестационная артериальная гипертензия (стационарное лечение), ОРВИ. На сроке гестации 11 недель по данным УЗИ выявлена синдактилия кистей и стоп. По результатам проведенной инвазивной диагностики на 36-й неделе гестации – кариотип 46 XX. Риск хромосомных аномалий низкий. Ребенок от первых срочных родов путем операции кесарева сечения в 40 недель. Масса тела при рождении составляла 3020 г, длина 49 см, оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. По шкале INTERGROWTH-21st физическое развитие ребенка было гармоничным, соответствующим сроку гестации. Мать и отец состояли в неродственном браке. Профессиональные вредности отсутствовали.

При рождении девочка закричала после тактильной стимуляции. При зондировании желудка было получено небольшое количество околоплодных вод, окрашенных меконием. В неврологическом статусе отмечалось умеренное снижение мышечного тонуса, рефлексы вызывались, но быстро истощались. На вторые сутки жизни было отмечено нарастание симптомов инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности, лейкоцитоз со сдвигом влево по лабораторным данным, повышение СРБ до 33 мг/л, признаки пневмонии по данным рентгенографии органов грудной клетки. Проводилась антибактериальная терапия с положительным эффектом, пневмония разрешилась клинически и рентгенологически, лабораторные показатели нормализовались на 12-е сутки жизни. В возрасте 13 суток жизни ребенок был переведен в профильный стационар для дальнейшего выхаживания, уточнения диагноза, определения тактики лечения. Общее состояние при поступлении расценивалось как средней степени тяжести за счет наличия врожденной синдромальной патологии в виде коронарного краниосиностоза на фоне сопутствующей патологии. При осмотре отмечалось расхождение костей черепа по сагиттальному шву до 1,5 см, по лобному шву до 1,5 см, ламбдовидному 0,5 см. Фенотипические особенности: деформация черепа за счет синостоза коронарных швов с 2 сторон, брахицефалия, гипоплазия орбит и средней трети лица, запавшая переносица, клювовидный нос, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины (рис. 1), арковидное нёбо, полная синдактилия кистей и стоп (рис. 2, 3). Присутствовали неврологические признаки синдрома угнетения (реакция на осмотр минимальной двигательной активацией), фиксация взора отсутствовала. Сохранялись признаки синдрома «вялого» ребенка: гипотония и гипорефлексия. Рефлексы новорожденного вызывались нестойкие; хватательный, ладонно-ротовой были выражены слабо.

Ребенку было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. По данным нейросонографического исследования визуализировались эхо-признаки дилатации боковых желудочков. По результатам эхокардиографии – открытое овальное окно (2 мм), небольшая аневризма межпредсердной перегородки (L-тип), дополнительная хорда в левом желудочке. При осмотре врача-невролога рефлексы периода новорожденности вызывались с нарушением



Рис. 1. Фенотип у девочки Б. с синдромом Аперта (деформация черепа за счет синостоза коронарных швов с 2 сторон, брахицефалия, большой родничок смещен кпереди на лоб, гипоплазия орбит и средней трети лица, западающая переносица, клювовидный нос, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины)

Fig. 1. The phenotype of the girl B. with Apert syndrome (deformation of the skull due to synostosis of coronary sutures on both sides, brachycephaly, a large fontanel shifted anteriorly to the forehead, hypoplasia of the orbits and the middle third of the face, sunken bridge of the nose, beak-shaped nose, micrognathia, low-lying auricles)



**Рис. 2. Синдактилия стоп у ребенка Б.
Fig. 2. Syndactyly of the feet in child B.**



Рис. 3. Синдактилия кистей у ребенка Б.
Fig. 3. Syndactyly of the hands in child B.

реализации кистевых и стопных двигательных сегментов на фоне синдактилий. Офтальмологическое обследование показало отсутствие каких-либо патологических изменений, в том числе в области глазного дна. По данным расширенного неонатального скрининга патологии не выявлено. Аудиологический тест пройден с обеих сторон.

В микробиологических посевах из разных локусов был выявлен золотистый стафилококк. ДНК герпес-вирусов разных групп не выявлено. Проводилась коррекция изменений в газовом кислотно-основном статусе, инфузионная терапия, антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Девочка была консультирована генетиком. Проведение молекулярно-генетического исследования выявило мутации в гене *FGFR2*, которое в совокупности с вышеперечисленными анамнестическими данными, характерным симптомокомплексом (краниосиностоз, пороки развития средней части лица, тяжелая синдактилия рук и ног) подтвердило наличие синдрома Аперта.

Наличие синдромальных краниосиностозов в семейном анамнезе родители отрицали. Ребенок был выписан домой. На момент выписки физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту. Было рекомендовано наблюдение педиатра, невролога, оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга в поликлинике и специализированных учреждениях по месту жительства.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Краниосиностоз – процесс преждевременного сращения одного или нескольких черепных швов, вызывающий черепно-лицевые аномалии. В большинстве случаев (85%) краниосиностоз проявляется в виде спорадической аномалии

(несиндромальный краниосиностоз), а в остальных случаях (15%) в составе синдромов (синдромальный краниосиностоз) [11]. К наиболее часто ассоциированным с краниосиностозом синдромам относятся синдромы Аперта, Крузона, Пфайффера, Карпентера и Сетре – Чотзена. Синдромальные краниосиностозы часто носят спорадический характер и являются результатом *de novo* аутосомно-доминантных мутаций с участием рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и генов TWIST. Общими признаками этих состояний являются аномалии основания черепа, гипоплазия средней части лица и аномалии конечностей [12]. Синдром Аперта, или акроцефалосиндактилия I типа (CA, акроцефалосиндактилия I типа, Apert syndrome, МКБ-10 Q87.0, OMIM 101200), является редким генетическим заболеванием, характеризующимся краниосиностозом, черепно-лицевой дисморфией и симметричной синдактилией рук и ног [4]. На долю CA приходится от 4 до 5% всех синдромов краниосиностозов [4, 2, 13]. Частота CA оценивается в 1 случае на каждые 65 000–200 000 живорождений, с одинаковой частотой поражает как мальчиков, так и девочек. Интересно, что у азиатов частота встречаемости самая высокая – 22,3 на 1 млн живорождений, а у испанцев, напротив, самая низкая – 7,6 на 1 млн живорождений [13, 14]. Каждый ребенок человека с CA имеет 50% шанс унаследовать патогенный вариант FGFR2 [7]. Наследование CA происходит по аутосомно-доминантному типу и вызывается мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (fibroblast growth factor receptor 2 – FGFR2), расположенного на длинном плече хромосомы 10. Большинство мутаций возникает *de novo* и чаще в гаметах отца, а риск их появления увеличивается пропорционально возрасту родителя [14]. Семейство факторов роста фибробластов (FGF), состоящее из 18 структурно связанных белков, играет центральную роль в росте и дифференцировке мезенхимальных и нейроэктодермальных клеток. FGFR состоят из 4 тирозинкиназ, которые связывают FGF и играют существенную роль в передаче сигнала. FGFR регулируют сращение черепных швов на макроскопическом уровне [12]. Ген FGFR2 состоит из 20 экзонов. В экзоне 7 гена обнаружены 2 частые мутации, приводящие к синдрому Аперта: S252W (замена серина на триптофан в 252-м положении) и P253R (замена пролина на аргинин в 253-м положении аминокислотной цепи), которые встречаются в 71 и 26% случаев заболевания соответственно. Кроме того, при CA возникает аномальная экспрессия гена KGF, расположенного на 10-й хромосоме, данный ген кодирует последовательность белка, являющегося рецептором к фактору роста кератицитов. Результатом аномальной экспрессии этого гена становятся фенотипические нарушения формирования конечностей (синдактилия) [10].

Представленное наблюдение интересно как случай редко встречающегося синдрома акроцефалосиндактилии I типа, подтвержденного результатами молекулярно-генетического исследования.

Наличие специфических черепно-лицевых характеристик и аномалий кисти и стопы позволяет в большинстве случаев заподозрить диагноз синдром Аперта. В табл. 1 приведена сравнительная характеристика клинических особенностей наблюдаемого ребенка и данных мировой литературы о CA [7, 10, 15–17].

Физикальный осмотр играет существенную роль в диагностике синдрома. У пациентов с акроцефалосиндактилией I типа наиболее часто встречается прогрессирующий синостоз нескольких костей (прогрессирующий краниосиностоз, спондилодез шейных позвонков, костей рук и ног, запястья и предплюсны). Со стороны

Таблица 1
Сравнительная характеристика проявлений синдрома Аперта у наблюдаемого ребенка Б. и
данных научной литературы [7, 10, 15–17]
Table 1
Comparative characteristics of the manifestations of Apert syndrome in the observed patient B. and
scientific literature data [7, 10, 15–17]

Характеристика	Проявления синдрома Аперта и частота их встречаемости по данным научной литературы	Клинические проявления у ребенка Б.
Черепно-лицевая область	Наиболее часто встречается коронарный краниосиностоз, приводящий к акроцефалии, брахицефалии, турри-брахицефалии. Часто вовлекаются следующие швы: коронарный (около 100%), сагиттальный (85%), ламбдовидный (81%). Аномалия черепа в виде трилистника регистрируется приблизительно у 4% младенцев. У большинства детей большой родничок смещается кпереди на лоб. Характерна гипоплазия средней части лица, плоский или выступающий лоб, глубокие кожные складки над бровями, мелкие глазницы, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, маленький нос с уплощенной спинкой и широким кончиком, верхняя микрогнатия, низко посажены ушные раковины	Коронарный краниосиностоз, расхождение костей черепа по сагиттальному шву до 1,5 см, по лобному шву до 1,5 см, ламбдовидному 0,5 см. Деформация черепа за счет синостоза коронарных швов с 2 сторон, брахицефалия, большой родничок смещен кпереди на лоб, гипоплазия орбит и средней трети лица, запавшая переносица, клювовидный нос, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины
Стоматологические аномалии	Агенезия зубов и помутнения эмали встречаются более чем у 40% детей. Часто встречаются эктопические прорезывания верхнечелюстных первых моляров. Другие ортодонтические особенности включают позднее прорезывание зубов, отсутствие зубов, скученность зубов, аномалии положения отдельных зубов, лопатообразные резцы, неправильный прикус. Высокое аркообразное нёбо, расщелина мягкого нёба и язычка в 76% случаев. Волчья пасть часто присутствует при СА	Высокое аркообразное нёбо
Конечности и скелет	Синдактилия кистей и стоп практически всегда полная, центральные 3 пальца подвергнуты сращению в 100% случаев. Большой палец и мизинец также вовлечены в процесс сращения. Часто встречаются синдактилии (слияние ≥ 2 ногтей) со II по IV палец. Другие аномалии конечностей, которые встречаются реже, включают: синостоз лучевой и плечевой костей, преаксиальную и/или постаксиальную полидактилию кистей и/или стоп, широкую дистальную фалангу большого пальца. Слияния шейных позвонков обнаруживаются у 68% людей, чаще всего с вовлечением CV–CVI. Аномалии шейного отдела позвоночника включают атлантоаксиальный подвывих (7%) и C1 spina bifida occulta (7%)	Полная синдактилия кистей и стоп
Органы зрения	Первичные офтальмологические аномалии: косоглазие (60%), аномалия рефракции (34%), анизометропия (19%). Вторичные офтальмологические признаки, которые могут развиваться со временем, включают экспозиционную кератопатию и рубцевание роговицы (8%), атрофию зрительного нерва (8%)	–
Органы слуха	Потеря слуха встречается часто (80%) и, как правило, является кондуктивной, вызванной заболеванием среднего уха, аномалиями слуховых косточек, стенозом или атрезией наружного слухового прохода. Аномалии полукружных каналов обнаруживаются у 70% пациентов	–

Окончание таблицы 1

Цен- тральная нервная система (ЦНС)	Яремный фораминальный стеноз наблюдается у 93% пациентов. У 60% людей наблюдается непрогрессирующая вентрикуломегалия, у 6–13% – гидроцефалия. Структурные пороки развития головного мозга: аномалии мозолистого тела (23%), отсутствие septum pellucidum (17%), мальформация Киари I и/или низко расположенные миндалины мозжечка (17%), арахноидальная киста задней черепной ямки (7%), лимбические пороки развития, хроническая грыжа миндалин (2%)	Эхо-признаки дилатации боковых желудочков по данным нейросонографического исследования
Сердечно- сосудистая система	Примерно 10–20% детей с СА имеют структурные аномалии сердца, к наиболее распространенным относятся дефект межжелудочковой перегородки и аортальные пороки	Открытое овальное окно (2 мм), небольшая аневризма межпредсердной перегородки (L-тип), дополнительная хорда в левом желудочке
Дыха- тельная система	Аномальные хрящи трахеи, трахеопищеводный свищ, легочная аплазия, отсутствие средней доли легкого, отсутствующие междольевые борозды	–
Желудоч- но-ки- шечная система	Наиболее часто встречается мальротация. Пилоростеноз, атрезия пищевода, эктопия заднего прохода, частичная атрезия или недоразвитие желчного пузыря встречаются у 1,5%	–
Мочеполо- вая система	Аномалии мочеполовой системы (поликистоз почек, добавочные почечные лоханки, гидронефроз, стеноз шейки мочевого пузыря, крипторхизм) выявляются у 9,6%	Признаки каликоэктазии с обеих сторон по данным ультразвукового исследования почек
Кожа и ее придатки	Гипергидроз является характерной чертой синдрома Аперта. Часто наблюдаются обширные угревые высыпания на лице, груди, спине и плечах. У некоторых пациентов развиваются чрезмерное сморщивание кожи лба, дистрофия ногтей, отмечается гипопигментация кожи и волос	Гипергидроз

внутренних органов у части детей диагностируются: структурные аномалии сердца (20–10%), аномалии мочеполовой системы (9,6%) и желудочно-кишечного тракта (1,5%) [15]. В литературе упоминаются патологические изменения дыхательной системы, может наблюдаться многоуровневая обструкция дыхательных путей, которая часто обусловлена сужением носовых ходов или аномалиями трахеи. При нейровизуализации у большинства пациентов встречается непрогрессирующая вентрикуломегалия [7]. Для детей с СА характерны кожные проявления в виде гипергидроза, часто наблюдаются обширные угревые высыпания [10]. Умственное недоразвитие разной степени выраженности может наблюдаться при данном синдроме. Самым распространенным объяснением умственной отсталости является повышение внутричерепного давления, возникающее при раннем синустозировании швов черепа. Другие авторы причиной считают пороки развития головного мозга. Третьим фактором, влияющим на уровень интеллекта, считают социальную среду, в которой растет ребенок [14].

Диагноз синдрома Аперта устанавливается у ребенка с классическими клиническими проявлениями (многошовный краниосиностоз, гипоплазия средней части лица, аномальное развитие основания черепа и симметричная синдактилия всех конечностей) и подтверждается при идентификации гетерозиготного патогенного

варианта FGFR2 с помощью молекулярно-генетического тестирования [6, 7, 10]. Когда фенотипические данные соответствуют СА, подходы к молекулярно-генетическому тестированию могут включать тестирование 1 гена или использование мультигенной панели [7]. При отсутствии четких клинических признаков синдрома Аперта для дифференциального диагноза с другими генетическими краниосиностозами рекомендуется использовать методы экзомного/геномного секвенирования ДНК [15].

Большое значение имеет пренатальная диагностика. Используют УЗИ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и генетическое тестирование [18]. Пренатальная диагностика СА основана на визуализации аномалий формы черепа, аномалий лица, отсутствия отчетливых и отдельных движений пальцев рук и ног. Симметричная синдактилия, или «руки-варежки», признана надежным индикатором синдрома Аперта при ультразвуковом сканировании. Этот симптом особо значим, когда наблюдается вместе с аномальной формой черепа. МРТ может быть полезна для оценки ассоциированных внутричерепных состояний, таких как вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела и аномалии перегородки [1, 19]. Следует отметить, что пороки развития сердечно-сосудистой или центральной нервной системы, такие как дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, вентрикуломегалия или агенезия мозолистого тела, соответственно, могут быть визуализированы у некоторых плодов с СА до того, как будут выявлены патогномичные изменения скелета. Таким образом, несмотря на то, что СА характеризуется специфическим набором пороков развития, гетерогенность клинической картины и трудности в его раннем выявлении сдвигают сроки постановки диагноза [8].

Синдром Аперта демонстрирует существенное совпадение с клиническими характеристиками, наблюдаемыми при других синдромах краниосиностоза. С учетом схожести клинических проявлений проведен широкий дифференциально-диагностический поиск. В табл. 2 приведены отличительные характеристики синдромов краниосиностоза FGFR [7, 10, 14, 20].

Поскольку симптомы синдрома Аперта демонстрируют большую вариабельность, требуется мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению заболевания. Необходимо привлечение следующих врачей-специалистов: нейрохирурга, пластического и реконструктивного хирурга, ортопеда, оториноларинголога, офтальмолога, психиатра, невролога, неонатолога, педиатра и генетика [17]. Хирургическое лечение направлено на увеличение объема черепа и коррекцию синдактилии [21]. Лечение СА остается одной из наиболее сложных областей черепно-лицевой хирургии. Сроки операции и необходимость дополнительных нейрохирургических вмешательств, таких как шунтирование, являются темой дискуссий [22]. Борьба с внутричерепной гипертензией играет центральную роль в паллиативном лечении СА [10].

В настоящее время изучается влияние генной терапии на предотвращение/уменьшение осложнений СА. Растет интерес к ингибированию молекулярных путей, участвующих в развитии краниосиностоза при СА. Несмотря на то, что на данный момент химические ингибиторы сигнального пути FGFR доступны только в лабораториях, известно, что они восстанавливают нормальную передачу сигналов FGFR и предотвращают связанные с ними дефекты скелета. Необходимы дальнейшие исследования и разработка эффективных методов раннего лечения и профилактики синдромов краниосиностоза [16].

Таблица 2
Отличительные характеристики синдромов краниосиностоза FGFR [7, 10, 14, 20]
Table 2
Distinctive characteristics of craniosynostosis syndromes FGFR [7, 10, 14, 20]

Синдром	Краниосино- стоз	Черепно-лице- вые и дыхательные проявления	Особенности конечностей	Неврологиче- ские особен- ности	Другие характерные проявления
Синдром Аперта Apert syndrome (OMIM 101200)	Многошовный краниосино- стоз, включаю- щий венечные швы	Ретрузия сред- ней зоны лица, экзофтальм, расщелина нёба, стоматологиче- ские аномалии. Многоуровневая обструкция ды- хательных путей	Мягкотканная и костная синдактилия с полидактилией пальцев рук и ног или без нее, синонихия	Умственная от- сталость (~50%). Стабильная вен- трикуломегалия (>50%). Киари I, отсутствие прозрачной пере- городки, агенезия мозолистого тела	Сращения позвонков (часто C5–C6). Гипергидроз, акне, дистро- фия ногтей
Синдром Крузона Crouzon syndrome (OMIM 123500)	Вариабельный многошовный краниосино- стоз	Вариабельная ретрузия сред- ней зоны лица и экзофтальм, обструкция ды- хательных путей	Обычно норма	Гидроцефалия, Киари I	Сращения позвонков в 25% случаев (чаще C2–C3)
Синдром Пфайффера Pfeiffer syndrome (OMIM 101600)	Многошовный краниосино- стоз, некото- рые с черепом в виде клевер- ного листа	Ретрузия сред- ней зоны лица, экзофтальм. Многоуровневая обструкция ды- хательных путей. Восприимчивы к центральному апноэ во сне	Широкие медиально отклоненные большие паль- цы ног. Брахидактилия	Гидроцефалия Киари I. Умственная от- сталость	± сращения в локтях и коленях ± крестцовый придаток
Синдром Карпентера Carpenter syndrome (OMIM 201000)	Краниосино- стоз (много- шовный, чаще коронарный)	Верхнечелюст- ная гипоплазия, обструктивное апноэ сна, гипертелоризм, глазной экзоф- тальм	Брахидакти- лия, кожная синдактилия пальцев рук и ног, полидак- тилия всегда преаксиальная	Задержка интел- лектуального развития	Тугоухость, пороки серд- ца, гипопла- зия наружных половых органов, ожирение
Синдром Се- тре – Чотзена Saethre – Chotzen syndrome (OMIM 101400)	Краниосино- стоз односто- ронний или двусторонний коронарный	Верхнечелюст- ная гипоплазия, нёбо с высоким сводом, гипер- телоризм, опу- щение глазных щелей, асимме- трия черепа и лица, обструктивное апноэ сна	Частичная синдактилия 2–3 пальцев, удвоенная дистальная фа- ланга первого пальца стопы	Большинство с нормальным интеллектом	Низкая пе- редняя линия роста волос, характерное ухо (малень- кая ушная раковина с выступающей ножкой), по- теря слуха
Синдром Бере – Стивен- сона извили- стая кожа Beare – Stevenson cutis gyrata syndrome (OMIM 123790)	Многошовный краниосино- стоз, череп клеверного листа у большинства пациентов	Выраженная ретрузия сред- ней зоны лица с экзофтальмом, расщелина нёба. Натальные зубы. Многоуровневая обструкция ды- хательных путей	Норма	Умственная отста- лость (100%). Гидроцефалия. Киари I	Высокий уровень нео- натальной смертности Cutis gyrata. Черный акантоз, гирсутизм

Окончание таблицы 2

Крузон с черным акантозом Crouzon with acanthosis nigricans (OMIM 612247)	Вариабельный многошовный краниосино-стоз	Вариабельная ретрузия средней зоны лица и экзофтальм, обструкция дыхательных путей	Норма	Гидроцефалия, Киари I	Черный акантоз
Синдром Джексона – Вейса Jackson – Weiss syndrome (OMIM 123150)	Многошовный краниосино-стоз	Экзофтальм, многоуровневая обструкция дыхательных путей	Широкие медиальные отклонения больших пальцев стопы, синдактилия на 2/3, сращение предплюсны и/или плюсны. Нормальные руки	Большинство с нормальным интеллектом	Х-образные ноги
Синдром Мюнке Muenke syndrome (OMIM 602849)	Уни- или бикоронарный краниосино-стоз (85%)	Вариабельная ретрузия и экзофтальм средней зоны лица	Брахидактилия, запястные и предплюсневые сращения	Задержка развития ребенка (66%). Умственная отсталость (36%). СДВГ* (24%). Судороги (20%)	–
Изолированный коронарный синостоз Isolated coronal synostosis	Одно- или бикоронарный краниосино-стоз	Проптоз при бикоронарном краниосино-стозе. Вариабельная ретрузия средней зоны лица	Норма	Со временем могут развиваться признаки синдрома Крузона или Мюнке	–

Примечание: * СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности; ADHD – attention-deficit / hyperactivity disorder.

Прогноз для жизни, как правило, благоприятный (продолжительность жизни до 60 лет) [23]. Своевременно пролеченные дети могут рассчитывать на более легкую адаптацию в обществе. Минимальный комплекс послеоперационного наблюдения включает в себя: регулярные (не реже 1 раза в 6 месяцев) осмотры оперирующих хирургов, невролога, офтальмолога, педиатра [10]. Долгосрочное наблюдение необходимо для снижения риска развития осложнений, связанных с краниосиностозом, таких как косоглазие, апноэ во сне и повышенное внутричерепное давление [16].

В нашем случае подозрение на типичные пороки развития рук и ног (на сроке гестации 11 недель по данным УЗИ выявлена синдактилия кистей и стоп) привело к своевременной диагностике синдрома Аперта. Данный случай подчеркивает особую важность квалифицированного проведения УЗИ плода. Семейный анамнез, как правило, не имеет значения, большинство случаев синдрома Аперта носят спорадический характер. Знание всех клинических проявлений СА позволяет выбрать правильную тактику ведения пациентов в пред- и послеоперационном периоде, помогает определить круг специалистов и исследований, необходимых для обследования пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Аперта демонстрирует большую клиническую вариабельность. Несмотря на характерное многосистемное поражение, включающее краниосиностоз, поражения конечностей и челюстно-лицевой области, врожденные пороки развития органов зрения и слуха, сердца, мочеполовой системы, встречаются клинические проявления только в виде брахицефалии и полной синдактилии. Различие клинических проявлений определяет необходимость широкого дифференциально-диагностического поиска среди наследственных краниосиностозов. В статье подчеркнута важность ранней диагностики, включающей анализ клинических симптомов, результатов молекулярно-генетического исследования и методов пренатальной визуализации. Ведение синдромального краниосиностоза оптимизируется междисциплинарным подходом. Результатом такого комплексного подхода становится улучшение качества жизни пациентов, снижение риска развития осложнений, связанных с краниосиностозом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Werner H, Castro P, Daltro P, Lopes J, Ribeiro G, Araujo Júnior E. Prenatal diagnosis of Apert syndrome using ultrasound, magnetic resonance imaging, and three-dimensional virtual/physical models: three case series and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2018 Aug;34(8):1563–1571. doi: 10.1007/s00381-018-3740-y. Epub 2018 Feb 13
2. López-Estudillo AS, Rosales-Bérber MA, Ruiz-Rodríguez S, Pozos-Guillén A, Noyola-Frías MÁ, Garrocho-Rangel A. Dental approach for Apert syndrome in children: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Nov 1; 22(6):e660–e668. doi: 10.4317/medoral.21628
3. Pettitt DA, Arshad Z, Mishra A, McArthur P. Apert syndrome: A consensus on the management of Apert hands. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Feb;45(2):223–231. Epub 2016 Dec 10. doi: 10.1016/j.jcms.2016.11.018
4. Partoune S, Masereel MC. Casclinique. Apert syndrome or acrocephalosyndactylia type I. *RevMedLiege*. 2021 Oct;76(10):715–718. PMID: 34632738. (in French)
5. Tibesar RJ, Scott AR. Syndromic Craniofacial Disorders. *Facial PlastSurgClin North Am*. 2024 Feb; 32(1):141–156. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37981410. doi: 10.1016/j.fsc.2023.07.002
6. Koltunov D.E, Belchenko V.A. Diagnosis of syndromic forms of craniostenosis. *Questions of practical pediatrics*. 2013;8(3):52–55. (in Russian)
7. Wenger TL, Hing AV, Evans KN. Apert Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 31145570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/>.
8. Vieira C, Teixeira N, Cadilhe A, Reis I. Apert syndrome: prenatal diagnosis challenge. *BMJ Case Rep*. 2019 Dec 9;12(12):e231982. doi: 10.1136/bcr-2019-231982
9. Chen L, Huang FX. Apert syndrome diagnosed by prenatal ultrasound combined with magnetic resonance imaging and whole exome sequencing: A case report. *World J Clin Cases*. 2021 Feb 6;9(4):912–918. doi: 10.12998/wjcc.v9.i4.912
10. *Clinical recommendations: Diagnosis and treatment of Apert syndrome*. Year of approval 2017. Association of Geneticists and Neurologists. (in Russian)
11. Yapijakis C, Pachis N, Sotiriadou T, Vaia C, Michopoulou V, Vassiliou S. Molecular Mechanisms Involved in Craniostenosis. *In Vivo*. 2023 Jan-Feb;37(1):36–46. doi: 10.21873/invivo.13052
12. Helen V Firth. *Craniostenosis syndromes*. Available at: <https://www.uptodate.com/index.html#/contents/craniostenosis syndrome> (accessed May 10, 2024).
13. Kakutani H, Sato Y, Tsukamoto-Takakusagi Y, Saito F, Oyama A, Iida J. Evaluation of the maxillofacial morphological characteristics of Apert syndrome infants. *CongenitAnom (Kyoto)*. 2017 Jan;57(1):15–23. doi: 10.1111/cga.12180
14. Yasonov S.A. Syndromic craniostenoses: the main clinical manifestations and modern possibilities of rehabilitation. *Rare pathology in pediatrics*. *Pediatrics*. 2012;91(5):108–116. (in Russian)
15. Kantutis S.S., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D., Pravoslavna O.V., Levchenko L.A., Shabelnikova E.I., Sokolova M.A., Krapivkin A.I. Apert syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(2):107–116. doi: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-107-116. (in Russian)
16. Conrady CD, Patel BC, Sharma S. Apert Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30085535
17. Koca TT. Apert syndrome: A case report and review of the literature. *NorthClinIstanb*. 2016 May 14;3(2):135–139. doi: 10.14744/nci.2015.30602
18. Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniostenosis. *IntBiolSci*. 2017 Nov 2;13(12):1479–1488. doi: 10.7150/ijbs.22373
19. Zhang W, Xue H, Huang D, Ye Y, Chen X. Apert syndrome: A case report of prenatal ultrasound, postmortem cranial CT, and molecular genetic analysis. *JClinUltrasound*. 2021 Mar;49(3):250–253. Epub 2020 Sep 21. doi: 10.1002/jcu.22927
20. Wenger T, Miller D, Evans K. FGFR Craniostenosis Syndromes Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/>.
21. Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Kuryaninova V.A., Pisisova N.N., Dolbnya S.V., Stoyan M.V., Atanesyan R.A., Aghajanyan M.E., Stremenkova I.A. The case of the Apert syndrome in a girl. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2012;4(4):98–101. (in Russian)
22. Breik O, Mahindu A, Moore MH, Molloy CJ, Santoreneos S, David DJ. Apert syndrome: Surgical outcomes and perspectives. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1238–45. Epub 2016 Jun 9. doi: 10.1016/j.jcms.2016.06.001
23. Belopasov V.V., Tkacheva N.V., Soprunova I.V. Acrocephalosyndactyl type I (Aper syndrome). *Russian Journal of Pediatric Neurology*. 2009;4(4):48–50. (in Russian)