

А. В. Сукало, Л. Б. Жидко, В. С. Жогальская

СИНДРОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В публикации мы приводим клиническое наблюдение пациента с синдромом Корнелии де Ланге. Показано, что заболевание характеризуется множественными пороками развития, особенностями фенотипа, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии, снижением иммунитета.

Ключевые слова: синдром Корнелии де Ланге, клиническое наблюдение, множественные пороки развития.

A. V. Sukalo, L. B. Zhydko, V. S. Zhogalskaya

CORNELIA DE LANGE SYNDROM

In this publication we adduced the clinical observing a child with Cornelia de Lange syndrome. It is demonstrated that the disease characterized by multiple malformations, peculiarities of phenotype, lag in physical and psychological development, as well as a reduced immunity.

Key words: Cornelia de Lange syndrome, clinical observation, multiple malformations.

Синдром Корнелии де Ланге – редкая генетическая патология, проявляющаяся отставанием физического развития, множественными пороками развития со стороны внутренних органов и задержкой умственного развития ребёнка. Популяционная частота синдрома – 1:10000–1:30000 рождений с одинаковой частотой у мальчиков и девочек (1:1) [2, 3]. Большинство случаев являются спорадическими [4, 5]. Повторный

эмпирический риск появления синдрома равен 2–5%. Доказано, что синдром обусловлен мутацией в гене Nipred – В (608667). Ген картирован на хромосоме 5p13.1. У некоторых больных с типичными клиническими проявлениями синдрома Корнелии де Ланге наблюдались субмикроскопические делеции в длинном плече 3 или 10 хромосомы. Наличие таких изменений коррелирует с мягкой формой заболевания [1].

Под нашим наблюдением в течение первого года жизни находилась девочка 19.09.2014 г.р., закрепленная за одной из детских поликлиник города Минска.

Ребенок от II беременности, протекавшей на фоне эрозии шейки матки, хронического аднексита, хламидиоза, гарднереллёза. В 21–22 недели беременности отмечался кольпит. Роды вторые в сроке 39–40 недель. В родах из лекарственных средств применялся 2% раствор пентоксифиллина. Масса при рождении 2920,0 г, длина тела – 49,0 см, окружность головы – 32,0 см, окружность груди – 33,0 см. Показатели физического развития по длине и массе тела ниже среднего относительно нормы по сроку гестации, и особенно выражено отставание в размере окружности головы. Оценка новорожденной по шкале Апгар составила 8–9 баллов.

Из внешних признаков у ребёнка наблюдались множественные стигмы дизэмбриогенеза: сглаженность носогубных складок, деформированные ушные раковины, микрогнатия, сросшиеся брови, широкая переносица и порок развития в виде расщелины твёрдого и мягкого нёба. В первые сутки девочка была переведена в педиатрическое отделение для новорожденных с перинатальной патологией в связи с врождённым пороком развития (расщелина твёрдого и мягкого нёба).

При лабораторном обследовании ребенка в общем анализе крови в первые дни после рождения: эритроциты – $4,55 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 173 г/л, лейкоциты – $26,25 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные нейтрофилы – 61%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 15%, моноциты – 17%, СОЭ – 15 мм/час, тромбоциты – $197 \times 10^9/л$. При выписке: эритроциты – $4,75 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 178 г/л, лейкоциты – $14,23 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 5%, сегментоядерные нейтрофилы – 52%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 22%, моноциты – 19%, базофилы – 1%, СОЭ – 10 мм/час, тромбоциты – $176 \times 10^9/л$. Отмечались изменения в виде моноцитоза, уровня тромбоцитов на нижней границе нормы, которые сохранялись и к моменту выписки.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание низкий уровень общего белка (до 49,1 г/л), повышение содержания билирубина (до 166,5 мкмоль/л) и лактатдегидрогеназы (до 1244 ЕД/л). Остальные показатели имели следующие значения: глюкоза – 4,55 ммоль/л, мочевины – 3,49 ммоль/л, креатинин – 39,8 мкмоль/л, СРБ – 1,3 г/л, АЛТ – 30,8 ЕД/л, АСТ – 39,6 ЕД/л, ГГТП – 121,2 ЕД/л, натрий – 140,1 ммоль/л, калий – 3,79 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,08 ммоль/л, магний – 1,0 ммоль/л.

В общем анализе мочи отмечалась незначительная протеинурия (белок – 0,17 г/л) при относительно нормальных значениях остальных показателей: удельный вес – 1018, цвет – желтый, реакция – кислая, сахар – отрицательный, плоский эпителий – 2–3 в поле зрения, эритроциты – 0–1 в поле зрения.

При ультразвуковом исследовании сердца (УЗИ) выявлен открытый артериальный проток; функционирующее овальное окно; минимальная регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах; аномально расположенная хорда левого желудочка. Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. По результатам ультразвукового исследования органов

брюшной полости – изгиб желчного пузыря в области тела. Печень, поджелудочная железа и селезёнка без особенностей. При ультразвукографии головного мозга патологических изменений не выявлено. По данным рентгенографии органов грудной клетки отмечалась кардиомегалия.

Ребёнок консультирован специалистами. При осмотре офтальмологом роговица прозрачна, глазное дно в пределах нормы. Оториноларингологом констатированы острый ринит, врождённый порок развития (расщелина твёрдого и мягкого нёба). Стоматологом выставлен диагноз: врождённый порок развития лица (расщелина твёрдого и мягкого нёба), укорочение уздечки языка. Рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Неврологом диагностирован синдром угнетения ЦНС на фоне врождённых пороков и малых аномалий развития. Рекомендовано генетическое обследование.

Заключение генетика: врождённые особенности развития; врождённый порок сердца? Нельзя исключить хромосомную патологию. Рекомендовано исследование кариотипа. У ребенка был взят анализ крови на кариотип. Также девочка консультирована сотрудниками кафедры неонатологии и медицинской генетики Бел МАПО.

Диагноз при выписке: врождённый порок развития лица (расщелина твёрдого и мягкого нёба). Врождённые особенности развития. Внутриутробная инфекция. Конъюнктивит. ВПС (открытый артериальный проток). Малые аномалии развития (открытое овальное отверстие, дополнительная хорда левого желудочка). Синдром угнетения центральной нервной системы.

Девочка выписана из стационара на 8-ые сутки с массой 2780,0 г (дефицит массы тела составил 5,8% от исходной массы тела). В роддоме привита от гепатита В (Эувакс), вакцинация БЦЖ-М отложена до 1 месяца.

В возрасте 27 дней ребенок повторно госпитализирован в отделение патологии новорожденных 3-й городской детской клинической больницы с диагнозом: двухсторонняя внебольничная пневмония, справа очагово-сливная, острое течение. ДН₀₋₁.

Жалобы на момент поступления на повышение температуры тела до 38°C, кашель. Состояние девочки средней степени тяжести.

В отделении ребенок обследован. Общий анализ крови при поступлении с невыраженными изменениями воспалительного характера: эритроциты – $3,72 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты – $10,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 10%, сегментоядерные нейтрофилы – 31%, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 49%, моноциты – 5%, СОЭ – 15 мм/час, тромбоциты – $229 \times 10^9/л$. При выписке наблюдалось снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, все остальные показатели нормализовались: эритроциты – $3,08 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 94 г/л, лейкоциты – $7,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 26%, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 65%, моноциты – 3%, СОЭ – 10 мм/час, тромбоциты – $380 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови без видимых отклонений.

В общем анализе мочи при поступлении отмечалась лейкоцитурия лёгкой степени (лейкоциты – 7–9

в поле зрения, скопления до 10–15 в поле зрения), повышение удельного веса мочи – 1025, при сохранённых в пределах нормы остальных параметрах: цвет – желтый, реакция – кислая, белок и сахар – отрицательные, плоский эпителий – 2–4 в поле зрения. К выписке произошла нормализация показателей общего анализа мочи; анализ мочи по Нечипоренко был также без отклонений (лейкоциты – $0,5 \times 10^6/\text{л}$).

На рентгенограмме грудной клетки при поступлении картина двусторонней, справа - очагово-сливной пневмонии; при выписке - признаки обратного развития процесса, однако со стороны сердца отмечено удлинение дуги левого желудочка (что свидетельствует о перегрузке левых отделов сердца).

Исследование крови на внутриутробные инфекции методом полимеразной цепной реакции позволило исключить инфицирование вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, токсоплазмой, вирусом Эпштейн-Барр.

В мазке из носоглотки на флору выделен *Enterococcus faecalis*. Мазок на патогенную кишечную флору отрицательный.

При исследовании молока матери на стерильность – *St. aureus* и другие возбудители не выделены.

По результатам инструментального обследования на электрокардиограмме отмечался синусовый, ускоренный ритм; отклонение электрической оси сердца вправо. При ультразвуковом исследовании сердца подтверждено наличие функционирующего овального отверстия, аномально расположенной хорды левого желудочка. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – без особенностей, почек - гипотония лоханки справа. При ультразвуковом исследовании головного мозга выявлены признаки локального перивентрикулярного отёка.

Функциональное исследование желудка с использованием диагностического раствора позволило за время исследования зарегистрировать признаки гастроэзофагеального рефлюкса, данных за пилоростеноз нет.

Генетиком выставлен диагноз: синдром де Ланге.

В течение 7 дней девочка находилась в ОИТР, затем в отделении для детей младшего возраста. Получала: инфузионную терапию, антибактериальные препараты, муколитики, пробиотики, физиотерапевтическое лечение.

Выписана из стационара в возрасте 1,5 месяца с диагнозом: двухсторонняя внебольничная пневмония, справа очагово-сливная, острое течение. ДН₀₋₁. Острая респираторная инфекция: ринофарингит, двусторонний конъюнктивит. Врождённый дакриоцистит обоих глаз. Врождённый порок развития (расщелина твёрдого и мягкого нёба), укорочение уздечки языка. Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка). Морфофункциональная незрелость. Лёгкий синдром двигательных нарушений с мышечной дистонией. Анемия лёгкой степени тяжести, смешанного генеза, период обострения. Синдром де Ланге.

Состояние при выписке удовлетворительное, масса тела составила 3680,0 г.

В 3 месяца девочка осмотрена неврологом, выставлен диагноз: синдром двигательных нарушений в виде повышенного гипертонуса конечностей. Рекомен-

довано провести курс L-карнитина в течение 1 месяца, массаж. Также, вследствие сохранения проявлений дакриоцистита, ей проведено зондирование слёзного канала левого глаза в детской областной клинической больнице, но слезотечение левого глаза и периодически гнойное отделяемое сохранялись.

В возрасте 4 месяцев ребёнок осмотрен гинекологом в связи с изменениями в общем анализе мочи (лейкоциты 25–28 в поле зрения, бактерии). Поставлен диагноз: острый вульвовагинит. На фоне проводимого лечения изменения в анализах мочи сохранялись. Получила курс цефуроксима, фуразидина, канефрона. Осмотрена нефрологом во 2 городской детской клинической больнице, выставлен диагноз: инфекция мочевыводящих путей. На УЗИ почек патологии не выявлено. При проведении ультразвукового обследования органов брюшной полости обнаружены мелкие кальцинаты в селезёнке, что может свидетельствовать о перенесённой внутриутробной инфекции (ВУИ). Однако по результатам лабораторных исследований установить ее этиологию не удалось.

В возрасте 6 месяцев девочка повторно находилась на лечении в детской инфекционной клинической больнице с диагнозом: внебольничная правосторонняя полисегментарная (S5, S8–10) пневмония, острое течение. Инфекция мочевыводящих путей. Острый двусторонний катаральный средний отит. Врождённый порок развития (расщелина твёрдого и мягкого нёба). Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка). Дакриоцистит левого глаза. Гемангиома печени.

В отделении в результате проведённого лабораторного обследования выявлены изменения воспалительного характера в общем анализе крови (лейкоциты – $29,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 24 мм/час). При выписке в общем анализе крови все показатели нормализовались. Биохимический анализ крови на момент поступления без видимых отклонений.

Общий анализ мочи при поступлении: удельный вес – 1020, цвет – желтый, реакция – 5,5, белок - отрицательный, сахар - отрицательный, лейкоциты – 0–2 в поле зрения, плоский эпителий – 1–2 в поле зрения. Анализ мочи по Нечипоренко при поступлении: лейкоциты – $4,5 \times 10^6/\text{л}$, в лейкоцитограмме мочи – нейтрофилы 100%. При выписке в анализе мочи по Нечипоренко отмечалась нормализация показателей: лейкоциты – $0,75 \times 10^6/\text{л}$, в лейкоцитограмме мочи нейтрофилы – 37%, лимфоциты -66%. Посев мочи на флору: *E. coli* 10^{15} колоний/мл, что является диагностически значимым.

Кровь на внутриутробные инфекции методом полимеразной цепной реакции: ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК вируса простого герпеса I и II типа, ДНК цитомегаловируса - не обнаружены, исследования на HBs Ag, антитела и РНК к HCV – отрицательные.

Анализ кала на патогенную кишечную флору – отрицательный. В копрограмме лёгкие проявления диспанкреатизма и признаки воспалительного процесса в толстом кишечнике: рН – 6,5; нейтральные мыла +, лейкоциты 5–10 в поле зрения, простейшие и яйца гельминтов не обнаружены.

Рентгенография грудной клетки при поступлении: рентгенологическая картина правосторонней полисегментарной (S5, S8–10) пневмонии. При выписке: рен-

тгенологические данные в пользу обратного развития пневмонии.

Электрокардиография: синусовая тахикардия. ЧСС 150–166/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Выраженные изменения в миокарде. При ультразвуковом обследовании сердца – функционирующее овальное окно, аномально расположенная хорда левого желудочка; камеры сердца не расширены; клапанный аппарат не изменён; сократительная функция миокарда удовлетворительная. УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия, ультразвуковые признаки очаговых образований в печени; особенность развития желчного пузыря. По данным УЗИ почек – атония чашечек слева.

Оториноларингологом выставлен диагноз: острая респираторная инфекция. Острый двусторонний катаральный средний отит. Врождённый порок развития (расщелина твёрдого и мягкого нёба).

В 7 месяцев при осмотре неврологом констатирована задержка темпов развития, преимущественно моторного, вероятно, как проявления синдрома де Ланге, так и перинатального поражения ЦНС вследствие внутриутробного инфицирования. Рекомендованы: магнев В6 и гапонтеновая кислота (курс 1 месяц), массаж.

В 8,5 месяцев повторно проведено зондирование слёзного канала левого глаза в детской областной клинической больнице.

При осмотре в 9 месяцев девочка диспропорционального телосложения, пониженного питания, значительно отстает в физическом развитии. Зубов нет. В 9 месяцев масса тела – 6100,0 г, длина – 64,0 см (физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное). Самостоятельно не сидит, упор на ножки хороший. До семи месяцев находилась на вскармливании сцеженным грудным молоком, затем получала смесь «Фрисолак». Каши и овощное пюре ела мало (отказ ребёнка от их приёма).

В 9 месяцев генетиком выставлен диагноз: синдром Корнелии де Ланге на основании проведенного исследования методом Fish. Кариотип 46 XX, что соответствует женскому полу.

В 10 месяцев девочка повторно перенесла острую респираторную инфекцию, лечилась амбулаторно.

Она регулярно наблюдалась ортопедом, которым выставлен диагноз: тугоподвижность в тазобедренных суставах, вальгусная деформация стоп. Получала лечение в «Минском городском центре медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями», а также в физиотерапевтическом отделении детской поликлиники.

Ребёнок не привит. Аллергологический анамнез не отягощен. В семье растёт старшая здоровая девочка 6 лет. Родители и старшая девочка прошли медико-генетическое обследование, по результатам анализов – здоровы.

При осмотре в 11,5 месяцев состояние девочки средней тяжести за счет основного диагноза. В сознании, обращенную к ней речь не понимает, не говорит, произносит отдельные звуки. Ребёнок сидит, но самостоятельно не садится, не ползает, ходит с поддержкой. На лицо задержка нервно-психического развития. При внешнем осмотре выраженная микроцефалия, упло-

щённый затылок, короткая шея. Обращают на себя внимание выраженный синофронтальный гребень, длинные загнутые ресницы, широкая переносица, вывернутые наружу ноздри, тонкая верхняя губа и опущенные углы рта, короткая уздечка языка, расщелина твёрдого и мягкого неба, а также деформированные, низко расположенные ушные раковины. Также отмечается гипоплазия сосков, четырёхпальцевая ладонная борозда, микромелия. Большой родник 1,5×1,5 см. Зубов 6. Девочка сложена диспропорционально, пониженного питания, значительно отстает в физическом развитии от сверстников. Масса тела составила 6900,0 г, длина – 67,0 см, окружность головы – 40,5 см, окружность груди – 44,5 см. Индекс массы тела составил 15,37. Физическое развитие оценено как резко сниженное – задержка физического развития. Задержка нервно-психического развития.

Подытоживая вышеизложенное, следует отметить, что ребёнок на первом году жизни дважды перенёс пневмонию, имел частые эпизоды острых респираторных заболеваний, инфекцию мочевыводящих путей. Это свидетельствует о выраженном снижении иммунного статуса. На настоящий момент девочка находится под наблюдением участкового педиатра и соответствующих специалистов.

Наш пример клинического наблюдения подтверждает, что это генетическое заболевание проявляется отставанием в физическом и нервно-психическом развитии, множественными пороками. По данным литературы в 50% случаев при синдроме Корнелии де Ланге имеются пороки сердца и сосудов, наиболее частыми из которых являются стеноз легочной артерии и дефект межжелудочковой перегородки [1].

Это дети в 100% случаев с задержкой умственного развития различной степени в зависимости от варианта заболевания. Встречаются случаи как очень тяжелой олигофрении, так и пограничной умственной отсталости. Очень характерны для рассматриваемого синдрома расстройства речи. Он назван «умственная отсталость с гипертрихозом и речевым недоразвитием». Речевые нарушения выражены больше, чем обычно при олигофрении. Иногда речевой дефект является ведущим симптомом в психическом статусе (особенно при неглубоком снижении интеллекта). Всем детям свойственны вялость, апатичность, медлительность, а также выраженные колебания психического состояния. Диагноз устанавливают на основании характерного фенотипа [6].

Малыши с синдромом де Ланге очень восприимчивы к различным заболеваниям верхних дыхательных путей. В этом случае разумно сочетание закаливания и медикаментозной профилактики острых респираторных заболеваний, исключение переохлаждений.

Диагноз синдрома Корнелии де Ланге не прост для диагностики, так как встречаются умственно отсталые дети с небольшим числом аномалий, входящих в данный синдром. При отсутствии биологического метода диагностики трудно сказать, можно ли такие случаи относить к синдрому Корнелии де Ланге. Этот вопрос касается и других заболеваний, диагностика которых осуществляется на основе клинического своеобразие. Вследствие редкой встречаемости синдрома Корнелии

де Ланге и немногочисленной информации о нем мы ставили своей целью обратить внимание читателей на ведущие клинические проявления данной патологии, чтобы своевременно её диагностировать, комплексно оценить имеющуюся симптоматику и принять все возможные меры по коррекции пороков развития, присутствующих у вышеназванного заболевания. Это позволит улучшить прогноз для жизни и достичь оптимально возможного физического и нервно-психического развития у данных пациентов.

Литература

1. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология (наследственные синдромы). – Элиста: ЗАОр «НПП «Джангар». – 2008. – 400 с.
2. *On the molecular etiology of Cornelia de Lange syndrome* / D. Dorsett, I. D. Krantz // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1151. – P. 22–37.

3. *Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance* / A. D. Kline, I. D. Krantz, A. Sommer et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 143. – P. 1287–1296.

4. *Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 pre-viously reported familial recurrences* / K. L. Russell, J. E. Ming et al. // *A. J. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 104. – P. 267–276.

5. *An Irish three-generation family of Cornelia de Lange syndrome displaying autosomal dominant inheritance* / V. McConnell, T. Brown, P. J. Morrison / *Clin. Dysmorph.* – 2003. – Vol. 12. – P. 241–244.

6. *Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome* / T. P. Berney, M. Ireland, J. Burn / *Arch. Dis. Child.* – 1999. – Vol. 81. – P. 333–336.

Поступила 28.03.2016 г.