

Синдром Барде–Бидля

Е.А. Потрохова, М.Л. Бабаян, Л.С. Балева, М.П. Сафонова, А.Е. Сипягина

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Bardet–Biedl Syndrome

Е.А. Potrokhova, M.L. Babayan, L.S. Baleva, M.P. Safonova, A.E. Sipyagina

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Синдром Барде–Бидля – редкое ауtosомно-рецессивное заболевание из группы цилиопатий, имеющее полиморфные клинические симптомы, включая дистрофию сетчатки, ожирение, полидактилию, задержку психического развития, гипогонадизм, дисфункцию почек. Плейотропные эффекты вызваны дефектами генов, кодирующих белки, ответственные за функционирование ресничек. В статье затрагиваются вопросы клинических особенностей, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения данного заболевания. Клинический случай демонстрирует пациента с синдромом Барде–Бидля, проявляющимся дистрофией сетчатки, ожирением, брахи-, син- и клинодактилией, гипогенитализмом, задержкой психического развития и сопутствующим гипотиреозом. По результатам молекулярно-генетического исследования у ребенка выявлены мутации в экзоне 2 гена *BBS10* с.271dupT и с.583G>A (p.G180E) в компаунд-гетерозиготном состоянии, унаследованные соответственно от отца и матери – здоровых носителей.

Ключевые слова: дети, синдром Барде–Бидля, цилиопатия, ген *BBS10*, клинический случай.

Для цитирования: Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С., Сафонова М.П., Сипягина А.Е. Синдром Барде–Бидля. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 76–83. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–76–83

The Bardet–Biedl syndrome is a rare autosomal recessive disease of the group of ciliopathies with polymorphic clinical symptoms including the retinal degeneration, obesity, polydactyly, mental retardation, hypogonadism, and renal dysfunction. The Pleiotropic effects are caused by the defects in genes encoding the proteins responsible for the functioning of cilia. The Article addresses the issues of the clinical features, diagnosis, differential diagnosis and treatment of this disease. The clinical case demonstrates the patient with Bardet–Biedl syndrome, manifested by the retinal degeneration, obesity, brachydactyly, syndactyly and clinodactyly, hypogenitalism, mental retardation and concomitant hypothyroidism. As per results of the molecular genetic testing, the child was found having the mutations in exon 2 of *BBS10* gene с.271dupT and с.583G>A (p.G180E) in the compound heterozygous condition, inherited from the father and mother, respectively, that are the healthy carriers.

Key words: children, Bardet–Biedl syndrome, ciliopathy, *BBS10* gene, clinical case.

For citation: Potrokhova E.A., Babayan M.L., Baleva L.S., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Bardet–Biedl Syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 76–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–76–83

Синдром Барде–Бидля (англ. Bardet–Biedl syndrome, OMIM 209900) – клинически и генетически гетерогенная, наследуемая по ауtosомно-рецессивному типу цилиопатия, характеризующаяся дистрофией сетчатки, ожирением, полидактилией, задержкой психического развития, гипогонадизмом,

дисфункцией почек. Первое упоминание об этом заболевании относится к 1866 г., когда английский офтальмолог J.Z. Laurence и американский офтальмолог R.C. Moon описали семью с пигментным ретинитом, ожирением и умственными нарушениями, у пострадавших членов которой впоследствии развился спастический парализ [1]. В 1920 и 1922 гг. соответственно французский врач G. Bardet [2] и венгерский эндокринолог A. Biedl [3] независимо друг от друга описали две семьи с ожирением, пигментным ретинитом и полидактилией. С 1925 г. считалось, что перечисленные случаи относятся к одному заболеванию, получившему эпонимическое название «синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля». На протяжении нескольких десятилетий в мировой литературе велась полемика о клиническом и генетическом полиморфизме синдрома. В конце XX века было принято решение о выделении двух вариантов: синдрома Лоуренса–Муна и синдрома Барде–Бидля. При этом клиническими особенностями первого служат спастическая параплегия и отсутствие полидактилии [4, 5]. Вместе с тем следует отметить,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Потрохова Елена Александровна – д.м.н., проф., зав. педиатрическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, e-mail: potrokhova@pedklin.ru

Бабаян Маргарита Леоновна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Балева Лариса Степановна – д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Сафонова Манушак Петросовна – к.м.н., врач-педиатр педиатрического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Сипягина Алла Евгеньевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

что известные мутации одних и тех же генов нередко встречаются при обоих вариантах, и это позволяет усомниться в правильности принятого решения. В настоящее время заболевание известно как синдром Барде–Бидля [6].

Распространенность заболевания значительно варьирует в различных группах населения. Наиболее часто синдром Барде–Бидля встречается в закрытых популяциях острова Ньюфаундленд и кланах бедуинов Кувейта и Саудовской Аравии – 1: 13 500 и 1: 16 000 соответственно [7, 8], среди арабов его распространенность составляет 1: 65 000 [9], наиболее редко – с частотой 1: 140 000 и 1: 160 000 – синдром регистрируется среди жителей Северной Америки и Европы [10, 11].

Синдром Барде–Бидля относится к цилиопатиям – группе заболеваний, связанных с нарушением функции ресничек. Оно развивается вследствие дефектов в генах *BBS*, которые кодируют белки, регулирующие функцию ресничек. Реснички широко представлены в различных органах и тканях организма млекопитающих, в том числе человека, и делятся на первичные (ранее так называемые неподвижные) и вторичные (подвижные). Вторичные реснички представлены аксонемой, состоящей из 9 пар микротрубочек по периферии и двух пар центральных микротрубочек. У первичных ресничек центральная пара микротрубочек, необходимая для мобилизации, отсутствует, их двигательная активность ограничена движением вокруг своей оси. Несмотря на отсутствие дренажной функции, первичные реснички участвуют в клеточной передаче сигналов, ориентации плоскости деления, органогенезе и гомеостазе [12].

При синдроме Барде–Бидля нарушается функционирование первичных ресничек. Большое содержание неподвижных ресничек в различных органах и тканях (фоторецепторы, киноцилии, остециты, клетки почечного эпителия, клетки желчевыводящих и панкреатических протоков) и их многофункциональность объясняют большое разнообразие клинических симптомов при данном заболевании (в скобках указана распространенность некоторых симптомов согласно E. Forsythe и соавт. [6]):

- поражение глаз – дистрофия сетчатки (93%), миопия, астигматизм, косоглазие, катаракта;
- изменения конечностей – полидактилия (63–81%), брахидактилия (46–100%), синдактилия (8–95%);
- эндокринные нарушения – ожирение (72–92%), гипогонадизм мужской (59–98%), сахарный диабет (6–48%), гиперхолестеринемия, низкий рост, несхарный диабет;
- снижение интеллекта (53%), задержка речевого развития (59–91%), дефекты речи (54–81%);
- дисфункция почек – поликистоз, гидронефроз, аномалии почки (68%);
- неврологические нарушения – атаксия/нарушения координации (40–86%), анозмия/гипосмия (60%);

- аномалии зубов (51%);
- фиброз печени;
- врожденные пороки сердца (7%).

Широкий спектр клинических симптомов при синдроме Барде–Бидля демонстрирует клинический случай пациента А., 2008 года рождения, поступившего в Институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельгитцева в 2016 г. с жалобами на запоры, избыточную массу тела, отставание в умственном развитии, снижение остроты зрения.

Ребенок от здоровых родителей, I, благоприятно протекавшей беременности, срочных физиологических родов, масса при рождении 3800 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Родословная отягощена по ряду заболеваний: у матери диагностированы миопия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, полиноз, у отца – сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, узлы щитовидной железы; по линии матери у бабушки – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, подагра; по линии отца у бабушки – сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, узлы щитовидной железы; у дедушки – рак простаты.

Из анамнеза известно, что манифестация признаков заболевания происходила постепенно: при рождении были диагностированы множественные аномалии развития – брахидактилия, частичная синдактилия, клинодактилия, высокое небо, гипертелоризм сосков, короткая шея, монголоидный разрез глаз, гипоспадия. С раннего возраста отмечались запоры, задержка психоречевого развития (речь по слогам с 3 лет, фразовая – с 4 лет), избыточная масса тела, достигшая стадии ожирения легкой степени к возрасту 4 лет и неуклонно прогрессирующая впоследствии. В 3 года проведено оперативное лечение гипоспадии. В возрасте 4 лет диагностирован гипотиреоз, назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 37,5 мкг/сут, которая в возрасте 5 лет была снижена до 25 мкг/сут, в возрасте 7 лет препарат отменен. С 6 лет наблюдается снижение остроты зрения.

По данным объективного осмотра обращали внимание множественные перечисленные аномалии развития; ожирение умеренной степени: масса 37,5 кг; >97-го перцентиля; рост 123 см; 50-й перцентиль; индекс массы тела (ИМТ) 24,8 кг/м², SDS ИМТ +3,6; костные деформации (вальгусная деформация нижних конечностей, гиперлордоз, плоскостопие); аномалии развития зубов; гипогенитализм; патология органов зрения; отставание умственного развития.

По результатам лабораторных методов исследования выявлены дислипидемия (повышение уровня триглицеридов до 2,16 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – 3,83 ммоль/л, коэффициента атерогенности до 3,3), незначительное повышение уровня тиреотропного гормона до 5,65 мкМЕ/мл при референсных значениях до 5,57 и нормальных уровнях свободных

T3 и T4; по данным глюкозотолерантного теста определена нормогликемия, уровень инсулина в норме. Исследование функций почек (фильтрационной, концентрационной, выделительной, секреторной) не выявило отклонений, уровень микроальбумина в моче соответствовал референсным значениям.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек диагностированы гепатомегалия, участки стеатоза, диффузные изменения поджелудочной железы, единичные кальцинаты в паренхиме обеих почек (немногочисленные гиперэхогенные включения до 0,3 см). УЗИ щитовидной железы: объем железы 3,8 см³. Магнитно-резонансная томография головного мозга – очаговых изменений интенсивности сигнала от вещества головного мозга не выявлено. Данные электроэнцефалографии – в пределах возрастной нормы. При эхокардиографии признаки пороков сердца не выявлены, обнаружены диагональные трабекулы в левом желудочке. По результатам суточного мониторинга артериального давления признаков систолидиастолической артериальной гипертензии не выявлено. При осмотре глазного дна: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды незначительно сужены; по всей сетчатке, включая макулу, выраженное нарушение пигментации в виде крапчатости, рефлекс в макулярной области нечеткие.

Проводилась дифференциальная диагностика, включающая группу наследственных заболеваний, сопровождающихся ожирением, умственной отсталостью и патологией органов зрения, прежде всего синдром Прадера–Вилли и синдром Барде–Бидля. Согласно данным молекулярного цитогенетического анализа выявлен вариант нормального кариотипа – 46 XY 1qh+ 9phqh 16qh-. С целью исключения синдрома Прадера–Вилли было проведено молекулярно-генетическое исследование промоторной области гена *SNRPN* (хромосома 15q11.2), в результате которого аномальное метилирование в изучаемой зоне не обнаружено. Для диагностики синдрома Барде–Бидля применяли метод прямого автоматического секвенирования с исследованием образца ДНК в гене *BBS1* (экзон 12) и гене *BBS10* (экзон 2), где, по данным литературы, локализуются наиболее частые мутации, ассоциированные с заболеванием. По результатам исследования были обна-

ружены патогенные варианты в экзоне 2 гена *BBS10* с.271dupT и с.583G>A (p.G180E) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать у пациента синдром Барде–Бидля. С целью валидации результатов молекулярно-генетического исследования проводилось секвенирование по Сэнгеру указанных генов у членов семьи (табл. 1). Родители ребенка оказались здоровыми носителями двух различных мутаций в гене *BBS10*, младшая сестра пробанда, родившаяся в 2018 г., унаследовала мутацию отца в гетерозиготном состоянии и также является здоровым носителем.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, результатов молекулярно-генетического исследования ребенку выставлен диагноз: синдром Барде–Бидля (*BBS10*: с.539G>A, с.271dupT): ожирение III степени, дистрофия сетчатки, единичные кальцинаты в паренхиме обеих почек, снижение интеллекта, гипогенитализм, оперированная гипоспадия, брахидактилия, клинодактилия, синдактилия. Осложнения: стеатогепатоз. Дислипидемия. Сопутствующий диагноз: гипотиреоз, медикаментозная субкомпенсация. Хронические запоры, компенсированная форма. Ребенку были рекомендованы гипокалорийная диета, соблюдение питьевого режима, дозированная физическая нагрузка, контроль массы тела, с гепатопротекторной целью назначена урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 10 мг/кг/сут, возобновлена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут.

Как указывалось ранее, синдром Барде–Бидля относится к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время описан 21 ген, ответственный за развитие этого заболевания (табл. 2).

Мутации в генах *BBS1–BBS18* составляют 70–80% [13] всех случаев развития синдрома Барде–Бидля (рис. 1). Частота мутаций в описанных генах различается в популяциях. Так, у пациентов северо-европейского происхождения удельный вес мутаций, локализованных в генах *BBS1* и *BBS10*, составляет 40–50% [15], в то время как в азиатской популяции наиболее часто затронуты гены *BBS3* и *BBS9* [16, 17].

Гены, ответственные за развитие синдрома Барде–Бидля, могут также вызывать другие цилиопатии. Классическим примером служит ген *BBS14* (белок CEP290), мутации в котором встречаются не только

Таблица 1. Результаты генетического исследования членов семьи
Table 1. The results of a genetic study of family members

Члены семьи	<i>BBS1</i>	<i>BBS10</i>	Примечание
Отец	---	с.271dupT	Гетерозиготное состояние
Мать	---	с.539G>A	Гетерозиготное состояние
Пробанд	---	с.539G>A с.271dupT	Компаунд-гетерозиготное состояние
Сестра	---	с.271dupT	Гетерозиготное состояние

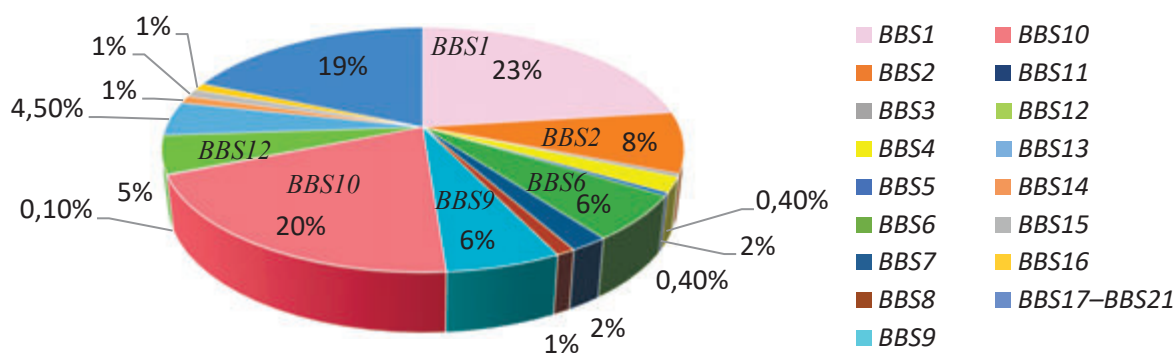


Рис. 1. Частота мутаций в генах *BBS* при синдроме Барде–Бидля в европейской популяции [14].

Fig. 1. The frequency of mutations in the *BBS* genes with Bardet–Biedl syndrome in the European population [14].

при синдроме Барде–Бидля, но и при синдроме Жубера, врожденном амаврозе Лебера, синдромах Меккеля и Сениора–Локена [18]. В то же время недавние генетические исследования показали, что мутации в генах, участвующих в формировании других цилиопатий, также могут вызывать синдром Барде–Бидля.

В частности, мутации гена *ALMS1*, ассоциированные с синдромом Альстрема, встречаются у 4,2% пациентов с синдромом Барде–Бидля [17, 19].

В недавних исследованиях показаны роль триаллелизма [20], эпистаза [21] и доминантно-негативного эффекта [22], которые предполагают отличные

Таблица 2. Гены, ответственные за развитие синдрома Барде–Бидля (база OMIM)

Table 2. Known genes causing Bardet–Biedl Syndrome (OMIM)

№ п/п	Символ гена	Хромосомный локус	Белок	Функция
1	<i>BBS1</i>	11q13.2	BBS1	Формирование BBSome-комплекса ¹
2	<i>BBS2</i>	16q13	BBS2	Формирование BBSome-комплекса
3	<i>BBS3</i>	3q11.2	ARL6	Регуляция внутриклеточного транспорта
4	<i>BBS4</i>	15q24.1	BBS4	Формирование BBSome-комплекса
5	<i>BBS5</i>	2q31.1	BBS5	Формирование BBSome-комплекса
6	<i>BBS6</i>	20p12.2	MKKS	Формирование BBSome-комплекса
7	<i>BBS7 (BBS2L1)</i>	4q27	BBS7	Формирование BBSome-комплекса
8	<i>BBS8 (RP51)</i>	14q31.3	TTC8	Формирование BBSome-комплекса
9	<i>BBS9</i>	7p14.3	PTHB1	Формирование BBSome-комплекса
10	<i>BBS10 (C12orf58)</i>	12q21.2	–	Формирование шаперонового комплекса
11	<i>BBS11</i>	9q33.1	TRIM32	Е3 убиквитин-комплекс
12	<i>BBS12 (C4orf24)</i>	4q27	–	Шапероновый комплекс
13	<i>BBS13</i>	17q22	MKS1	Формирование ресничек и эпителиальный морфогенез
14	<i>BBS14</i>	12q21.32	CEP290/NPHP6/LCA10	Ассоциированный с микротрубочками белковый транспорт
15	<i>BBS15</i>	2p15	WDPCP/FRITZ	Регулирование клеточной полярности и клеточной миграции
16	<i>BBS16</i>	1q43–q44	SDCCA/G8	Регулирование клеточной полярности
17	<i>BBS17</i>	3p21.31	LZTFL1	Негативная регуляция BBSome-транспорта
18	<i>BBS18</i>	10q25.2	BBIP1/10	Цилиогенез, стабилизация микротрубочек
19	<i>BBS19</i>	22q12.3	IFT27	Внутрижутиковыи транспорт, деление клеток
20	<i>BBS20</i>	9p21.2	IFT27	Цилиогенез, капиллярный морфогенез
21	<i>BBS21 (C8orf37)</i>	8q22.1	–	Внутриклеточный транспорт

Примечание: BBSome – транспортный белковый комплекс ресничек.

от классического варианты наследования и объясняют в ряде случаев здоровое носительство гомозиготных мутаций в клинически значимых генах, с одной стороны, и манифестацию заболевания у гетерозиготных носителей мутаций гена *BBS*, с другой стороны.

При изучении корреляций между генотипом и фенотипом было отмечено, что больные, имеющие мутации в гене *BBS10*, характеризуются выраженным прогрессирующим ожирением, урогенитальными аномалиями и тяжелым поражением почек [23, 24]. У пациента, представленного в данной публикации, мутации в гене *BBS10* сопровождалась прогрессирующим ожирением, аномалией урогенитального тракта, но отсутствием тяжелой патологии почек, что, вероятно, связано с компаунд-гетерозиготным состоянием.

Все описанные в настоящее время гены, ассоциированные с синдромом Барде–Бидля, участвуют в функционировании ресничек, мутации этих генов ведут к снижению активности кодируемых белков, определяя широкий спектр клинических проявлений.

В 2006 г. J.L. Vadano и соавт. [25] разработали диагностические критерии синдрома Барде–Бидля, позволяющие диагностировать заболевание по клиническим признакам. К основным критериям отнесены дистрофия сетчатки, изменения конечностей (поли-, брахи-, синдактилия), ожирение, снижение интеллекта, гипогонадизм мужской, дисфункция почек; к дополнительным – фиброз печени, эндокринные нарушения (сахарный диабет), гиперхолестеринемия, низкий рост, задержка речевого развития, дефекты речи. Для постановки диагноза

необходимо иметь 3 основных и 2 дополнительных или 4 основных признака.

Дифференциальная диагностика синдрома Барде–Бидля проводится в двух диагностических рядах: в ряду заболеваний с учетом ведущего клинического синдрома – ожирения (табл. 3) и в ряду заболеваний, относящихся к группе цилиопатий. Среди заболеваний, проявляющихся ожирением, наиболее часто приходится дифференцировать с синдромом Прадера–Вилли, имеющим много общих с синдромом Барде–Бидля клинических признаков: гипогонадизм, патология органов зрения, умственная отсталость. Среди основных отличительных признаков синдрома Прадера–Вилли выраженная мышечная гипотония, более частая низкорослость, отсутствие полидактилии и пигментного ретинита. Более трудоемкий процесс – дифференциация заболевания внутри группы цилиопатий, сопровождающихся поражением скелета, почек и глаз (рис. 2, табл. 4).

Лечение больных с синдромом Барде–Бидля в настоящее время остается симптоматическим. Ведущая роль принадлежит борьбе с ожирением и метаболическим синдромом. Пациентам рекомендуются постоянный контроль массы тела, гипокалорийное питание, дозированная физическая нагрузка. Лекарственная терапия ожирения у детей ограничена, с 12 лет разрешен препарат орлистат – ингибитор желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. При развитии сахарного диабета, наряду с диетологической коррекцией, предполагающей ограничение употреб-

Таблица 3. Дифференциальная диагностика синдрома Барде–Бидля
Table 3. Differential diagnosis of Bardet–Biedl syndrome

Симптом	Синдром Барде–Бидля	Синдром Прадера–Вилли	Синдром Биомонда II	Синдром Коэна	Экзогенно-конституциональное ожирение
Ожирение	+	+	+	+	+
Манифестация ожирения	С рождения	С раннего возраста		Со школьного возраста	С раннего возраста
Аномалии скелета	Полидактилия	Долихоцефалия, клинодактилия, синдактилия, сколиоз	Кифосколиоз, пороки развития таза, полидактилия, синдактилия	Гипоплазия верхней челюсти, узкие кисти и стопы, сколиоз	–
Патология почек	+	–	–	–	–
Гипогонадизм	+	+	+	–	–
Патология зрения	Пигментный ретинит	Страбизм	Колобома, атрофия стромы радужки	Прогрессирующая миопия, дистрофия сетчатки	–
Умственная отсталость	+	+	+	+	–
Низкорослость	–/+	+	–	+	–
Неврологические расстройства	Атаксия	Мышечная гипотония, эпилепсия	Головокружения, эпилепсия	Мышечная гипотония, эпилепсия	–

ления продуктов, богатых легкоусвояемыми углеводами, рассматривается вопрос о назначении детям старше 10 лет лекарственного препарата метформин гипогликемического действия.

Большую проблему для пациентов с синдромом Барде–Бидля в плане прогноза составляет прогрессирующая патология органов зрения и почек. Так, по данным литературы, слепота развивается у 98% пациентов к третьему десятилетию жизни [11], а у 8% пациентов диагностируется терминальная стадия хронической почечной недостаточности, при которой требуется диализ или трансплантация органа, при этом в большинстве случаев – в детском возрасте [27].

В настоящее время не существует эффективного лечения ассоциированной с синдромом Барде–Бидля дегенерации сетчатки и прогрессирующего снижения зрения, однако ведутся интенсивные разработки в этом направлении. Один из перспективных методов лечения ретинопатии при некоторых наследственных заболеваниях – генная терапия. В 2018 г. получено одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) применения препарата

«Лукстурна», представляющего аденоассоциированный вирусный вектор генной терапии для лечения пациентов с мутацией гена *RPE65*. Предполагается, что для отдельных пациентов с синдромом Барде–Бидля этот препарат будет также эффективным. Для лечения кистозной патологии почек по результатам экспериментальных исследований перспективным кандидатом считается рапамицин – ингибитор mTOR-сигнальных путей, приводящий к замедлению цистогенеза. Среди других возможностей таргетной терапии широко обсуждается использование агониста рецептора меланокортина в качестве потенциального терапевтического вмешательства против ожирения [6].

Таким образом, синдром Барде–Бидля как редкая наследственная цилиопатия имеет ряд клинических особенностей (плейотропность, вариабельность клинических симптомов) и особенностей наследования, что обуславливает трудность его диагностики. При медицинском наблюдении пациентов требуются мультидисциплинарный подход и использование молекулярно-генетических методов на ранних этапах диагностического поиска.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Laurence J.Z., Moon R.C. Four cases of 'retinitis pigmentosa' occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. *Obes Res* 1995; 3: 400–403. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00166.x
2. Bardet G. On congenital obesity syndrome with polydactyly and retinitis pigmentosa (a contribution to the study of clinical forms of hypophyseal obesity). *Obes Res* 1995; 3: 387–399. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00165.x
3. Biedl A. A pair of siblings with adiposo-genital dystrophy. *1922. Obes Res* 1995; 3: 404. DOI:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00167.x
4. Abdulla A.B., Niloy A.A., Shah T.A., Biswas S.K., Imran A.K., Murshed K.M. et al. Laurence Moon Bardet Biedl syndrome. *Mymensingh Med J* 2009; 18(1 Suppl): 124–128.
5. Blacque O.E., Leroux M.R. Bardet-Biedl syndrome: An emerging pathomechanism of intracellular transport. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2145–2161. DOI: 10.1007/s00018-006-6180-x
6. Forsythe E., Kenny J., Vacchelli C., Beales P.L. Managing Bardet–Biedl Syndrome – Now and in the Future. *Front Pediatr* 2018; 6(23): 1–8. DOI: 10.3389/fped.2018.00023
7. Farag T.I., Teebi A.S. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet* 1989; 36: 463–467. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb03378.x
8. Fan Y., Rahman P., Peddle L., Hefferton D., Gladney N., Moore S.J. et al. Bardet–Biedl syndrome 1 genotype and obesity in the Newfoundland population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 680–684. DOI: 10.1002/ajmg.a.30406
9. Cherian M.P., Al-Sanna'a N.A. Clinical spectrum of Bardet-Biedl syndrome among four Saudi Arabian families. *Clin Dysmorphol* 2009; 18: 188–194. DOI: 10.1097/MCD.0b013e32832e4657
10. Pearce W.G., Gillan J.G., Brosseau L. Bardet–Biedl syndrome and retinitis punctata albescens in an isolated northern Canadian community. *Can J Ophthalmol* 1984; 19(3): 115–118.
11. Beales P.L., Elcioglu N., Woolf A.S., Parker D., Flinter F.A. New criteria for improved diagnosis of Bardet–Biedl syndrome: Results of a population survey. *J Med Genet* 1999; 36: 437–446.
12. Satir P., Pedersen L.B., Christensen S.T. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123(4): 499–503. DOI: 10.1242/jcs.050377
13. M'hamdi O., Ouertani I., Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet–biedl syndrome. *Mol Syndromol* 2014; 5: 51–56. DOI: 10.1159/000357054
14. Suspitsin E.N., Imyanotov E.N. Bardet–Biedl Syndrome. *Mol Syndromol* 2016; 7(2): 62–71. DOI: 10.1159/000445491
15. Harville H.M., Held S., Diaz-Font A., Davis E.E., Dipilas B.H., Lewis R.A. et al. Identification of 11 novel mutations in eight BBS genes by high-resolution homozygosity mapping. *J Med Genet* 2010; 47: 262–267. DOI: 10.1136/jmg.2009.071365
16. Abu Safieh L., Aldahmesh M.A., Shamseldin H., Hashem M., Shaheen R., Alkuraya H. et al. Clinical and molecular characterisation of Bardet–Biedl syndrome in consanguineous populations: the power of homozygosity mapping. *J Med Genet* 2010; 47: 236–241. DOI: 10.1136/jmg.2009.070755
17. Sathya Priya C., Sen P., Umashankar V., Gupta N., Kabra M., Kumaramanickavel G. et al. Mutation spectrum in BBS genes guided by homozygosity mapping in an Indian cohort. *Clin Genet* 2015; 87: 161–166. DOI: 10.1111/cge.12342
18. Mitchison H.M., Valente E.M. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. *J Pathol* 2017; 241(2): 294–309. DOI: 10.1002/path.4843
19. Aliferis K., Hellé S., Gyapay G., Duchatelet S., Stoetzel C., Mandel J.L. et al. Differentiating Alström from Bardet–Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet* 2012; 33: 18–22. DOI: 10.3109/13816810.2011.620055

20. Beales P.L., Badano J.L., Ross A.J., Ansley S.J., Hoskins B.E., Kirsten B. et al. Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet–Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1187–1199. DOI:10.1086/375178
21. Xu L., Jiang H., Chen H., Gu Z. Genetic architecture of growth traits revealed by global epistatic interactions. *Genome Biol Evol* 2011; 3: 909–914. DOI: 10.1093/gbe/evr065
22. Zaghoul N.A., Liu Y., Gerdes J.M., Gascue C., Oh E.C., Leitch C.C. et al. Functional analyses of variants reveal a significant role for dominant negative and common alleles in oligogenic Bardet–Biedl syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 10602–10607. DOI: 10.1073/pnas.1000219107
23. Feuillan P.P., Ng D., Han J.C., Sapp J.C., Wetsch K., Spaulding E. et al. Patients with Bardet–Biedl syndrome have hyperleptinemia suggestive of leptin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 528–535. DOI: 10.1210/jc.2010-2290
24. Imhoff O., Marion V., Stoetzel C., Durand M., Holder M., Sigaudy S. et al. Bardet–Biedl syndrome: a study of the renal and cardiovascular phenotypes in a French cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 22–29. DOI: 10.2215/CJN.03320410
25. Badano J.L., Leitch C.C., Ansley S.J., May-Simera H., Lawson S., Lewis R.A. et al. Dissection of epistasis in oligogenic Bardet–Biedl syndrome. *Nature* 2006; 439: 326–330. DOI: 10.1038/nature04370
26. Quinlan R.J., Tobin J.L., Beales P.L. Modeling Ciliopathies: Primary Cilia in Development and Disease. New York, 2008; 249–310.
27. Forsythe E., Sparks K., Best S., Borrows S., Hoskins B, Sabir A. et al. Risk factors for severe renal disease in Bardet–Biedl syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3): 963–970. DOI: 10.1681/ASN.2015091029

Поступила: 28.08.20

Received on: 2020.08.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.