

Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей

М.А. Соколова¹, Е.А. Саркисян¹, П.В. Шумилов¹, Л.Д. Ворона^{1, 2}, Л.А. Левченко¹,
Ю.Л. Ишутина^{1, 2}, Е.И. Шабельникова¹, А.И. Крапивкин^{1, 2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
Москва, Россия

Crouzon syndrome: features of clinical manifestations, management and outcomes in children

M.A. Sokolova¹, E.A. Sarkisyan¹, P.V. Shumilov¹, L.D. Vorona^{1, 2}, L.A. Levchenko¹,
Yu.L. Ishutina^{1, 2}, E.I. Shabelnikova¹, A.I. Krapivkin^{1, 2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Voyno-Yasenevsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Среди наследственных патологий особую группу составляют синдромальные краниосиностозы. Один из них — синдром Крузона — наследуемая по аутосомно-доминантному типу патология первичного нарушения сращения черепных швов, которая встречается с частотой 1: 60 тыс. новорожденных. Заболевание ведет за собой целый ряд нарушений: экзофтальм, ортогнатические проблемы, нарушение зрения, слуха, дыхания, отставание в нейropsychическом развитии. Развитие синдрома Крузона связано с мутацией в гене рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*FGFR2*). В современной медицине также известен вариант синдрома Крузона с черным акантозом, развитие которого связано с мутацией в гене *FGFR3*. Схожесть клинических проявлений синдрома Крузона с другими синдромальными краниосиностозами, а также между двумя вариантами синдрома Крузона приводит к возникновению сложностей в дифференциально-диагностическом поиске. Осведомленность о полной клинической картине этого синдрома повышает возможность своевременной диагностики, лечения, предотвращения тяжелых осложнений и повышения качества жизни пациентам с синдромом Крузона. В настоящей статье приводится описание двух клинических случаев с мутациями в генах *FGFR2* и *FGFR3*.

Ключевые слова: дети, синдром Крузона, краниосиностоз, экзофтальм, гипертелоризм, микрогнатия верхней челюсти, ген *FGFR2*, ген *FGFR3*.

Для цитирования: Соколова М.А., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Ишутина Ю.Л., Шабельникова Е.И., Крапивкин А.И. Синдром Крузона: особенности клинических проявлений, ведения, диагностики и исходов у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 78–85. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–78–85

Syndromic craniosynostosis is a special group of hereditary pathologies. One of the syndromic craniosynostoses is Crouzon syndrome, an autosomal dominant pathology of the primary violation of the fusion of cranial sutures. It occurs with a frequency of 1:60,000 newborns. The disease leads to a number of secondary complications, such as exophthalmos, orthognathic problems, impaired vision, hearing, breathing, lag in neuropsychic development. The development of Crouzon syndrome is associated with a missense mutation in the fibroblast growth factor receptor-2 (*FGFR2*) gene. In modern medicine, a variant of Crouzon syndrome with black acanthosis is also known, the development of which is associated with a mutation in the *FGFR3* gene. The similarity of clinical manifestations as with others syndromic craniosynostoses, also between 2 variants of Crouzon syndrome, leads to difficulties in differential diagnostic search. Knowledge and awareness of the full clinical presentation of this syndrome makes it possible to timely diagnose and treat, prevent possible severe complications and improve the quality of life of patients with Crouzon syndrome. This article describes 2 clinical cases with mutations in the *FGFR2* and *FGFR3* genes.

Key words: children, Crouzon syndrome, craniosynostosis, exophthalmos, hypertelorism, maxillary micrognathia, *FGFR2* gene, *FGFR3* gene.

For citation: Sokolova M.A., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D., Levchenko L.A., Ishutina Yu.L., Shabelnikova E.I., Krapivkin A.I. Crouzon syndrome: features of clinical manifestations, management and outcomes in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 78–85 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–78–85

Существует множество наследственных заболеваний, требующих комплексного подхода с участием различных врачей-специалистов в диагностике, лечении и реабилитации. Среди таких заболеваний особую группу составляют синдромальные краниосиностозы [1]. Синдром Крузона (Crouzon syndrome, черепно-лицевой дизостоз Крузона, «попугайная» болезнь, МКБ 10 — Q75.1) — наследственный синдром, основным проявлением которого служит краниосиностоз, приводящий к деформациям мозгового и лицевого черепа [2]. Синдром

впервые описан в 1912 г. французским врачом Октавом Крузоном (Octave Crouzon) после того, как он выявил у своих пациентов так называемый черепно-лицевой дизостоз. Благодаря трудам ученого была описана характерная триада: деформации черепа, лицевые аномалии и экзофтальм. Впоследствии в научной медицинской литературе синдром стал известен под его именем [2–4].

Выявлены генетические и молекулярные причины развития заболевания [2]. Синдром Крузона наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызывается

мутациями в гене рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*FGFR2*), который связан с хромосомным локусом 10q25–10q26 [5, 6]. Синдром Крузона с черным акантозом (CAN, МКБ 10 — Q75.1) в настоящее время рассматривается как отдельное заболевание, вызванное высокоспецифичной мутацией рецептора *FGFR3*, и отличается от синдрома Крузона дополнительным наличием аномалий кожи — толстой, темной, бархатистой кожей в складках тела (acanthosis nigricans), аномальной дерматоглификой пальцев [7]. В отличие от синдрома Крузона наличие черного акантоза облегчает раннюю диагностику, но иногда характерные кожные проявления могут отсутствовать [7]. Синдром Крузона с черным акантозом встречается у 1 из 60 тыс. новорожденных [2]. Это второй по распространенности синдром краниосиностозов, уступающий по частоте синдрому Мюнке. Считается наиболее легкой и благоприятной формой среди всех краниосиностозов [2, 8]. Патология с одинаковой вероятностью поражает как мальчиков, так и девочек [2].

Обычный физикальный осмотр делает возможным обнаружение характерных клинических проявлений

синдрома Крузона. Наиболее часто встречаются брахицефалия (уменьшение размеров черепа в передне-заднем направлении), гипертелоризм, экзофтальм, уплощенный лоб, крючковатый нос и гипоплазия верхней челюсти. Перечисленные симптомы образуют медицинское понятие «крузоноидное лицо» [2]. При синдроме Крузона брахицефалия служит наиболее распространенным проявлением деформации черепа, вследствие сращения коронарного шва. Однако нередко тригоноцефалия (килевидная, треугольная деформация черепа), скафоцефалия (уменьшение поперечного и компенсаторное увеличение переднезаднего размера черепа, ладьевидная деформация), акроцефалия (вытянутая башнеобразная форма черепа) [9, 10]. Микрогнатия верхней челюсти часто приводит к развитию прогнатии. Гипоплазия верхней челюсти наиболее выражена в предчелюстной области и обычно вызывает скученность зубов [6, 11]. Такое недоразвитие средней части лица часто приводит к функциональным и эстетическим проблемам, включая неадекватное смыкание век и вторичный кератит, неврологическую дисфункцию, обструкцию верхних дыхательных путей, с частыми респираторными инфекциями, а также апноэ во сне, легочное сердце, повреждения головного мозга, серозный отит и ортогнатические проблемы. Глазное яблоко, выходящее за пределы неглубокой глазницы, также подвержено риску травмирования, нередко встречается косоглазие [5, 8]. Помимо перечисленных патологий, у пациентов с синдромом Крузона могут встречаться расщелины верхней губы и неба, так как гены *FGF–FGFR* принимают участие в генезе небных структур. В 5% случаев генетические мутации в генных группах *FGF* могут способствовать развитию аномалий челюстей [12].

Важная деталь, на которую следует обратить внимание, — это нормальные кисти и ступни у пациентов с синдромом Крузона, что отличает их от пациентов с синдромом Аперта (аналогичным, но более тяжелым синдромом краниосиностоза, при котором наблюдается выраженная синдактилия конечностей) [13–15]. Синдром Пфайффера — другой краниосиностоз, характеризующийся короткими широкими большими пальцами на ногах в отличие от ранее упомянутых нормальных пальцев у пациентов с синдромом Крузона [8, 16–18].

Ранняя диагностика — важный фактор своевременной организации лечебных мероприятий для предотвращения характерных неблагоприятных исходов синдрома Крузона [2]. Обычно диагноз «синдром Крузона» ставится в неонатальном и/или раннем детском возрасте, в некоторых случаях клиническая картина проявляется позже и диагноз ставится в более старшем возрасте [2].

Хирургическое лечение признано методом выбора для пациентов с синдромом Крузона. Оно позволяет выполнить коррекцию лицевого черепа и глазниц с целью оптимизации мозгового кровотока, предот-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Соколова Мария Алексеевна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0003–6463–2576

Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7305–9036

e-mail: heghinesarg@gmail.com

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–9567–6761

Ворона Любовь Дмитриевна — к.м.н., врач-неонатолог, педиатр, вед. науч. сотр. научного отдела Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0336–5761

Левченко Людмила Анатольевна — д.м.н., доц., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0172–0520

Иштутина Юлия Леонидовна — неонатолог, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–2561–7491

Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0001–1938–8346

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., дир. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–4653–9867

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

вращения последствий повышенного внутричерепного давления, слепоты и умственной отсталости [19].

В статье приведено описание двух клинических синдромов с мутациями в генах *FGFR2* и *FGFR3* и диагностированных в разные периоды детства. Цель работы — демонстрация особенностей клинических проявлений синдрома Крузона и синдрома Крузона с черным акантозом, особенностей диагностических и лечебных мероприятий, а также сравнение полученных данных с источниками литературы.

Клинический случай 1. Девочка А. в возрасте 7 лет в плановом порядке поступила в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» с жалобами на затрудненное носовое дыхания в связи с искривлением носовой перегородки, гнусавый оттенок голоса, экзофтальм, отек век и покраснение глаз.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от здоровой матери. Данная беременность вторая по счету, протекала с острой респираторной вирусной инфекцией в I триместре и завершилась вторыми своевременными самопроизвольными родами (40 нед). Масса тела при рождении 3600 г, длина 56 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. По таблицам INTERGROWTH-21st рост и масса тела ребенка при рождении соответствовали возрастным нормам. Диагноз «краниосиностоза синостозная лобная плагиоцефалия справа» был поставлен в неонатальном периоде, оперативное лечение не проводилось. Наличие синдромальных краниосиностозов в семейном анамнезе родители отрицали.

При осмотре нейрорасовое развитие соответствовало возрасту. Отмечались нарушение конфигурации черепа по типу синостозной лобной плагиоцефалии справа (подтвержденное результатом компьютерной томографии), сглаженность и деформация лобной области в виде уплощения, смещение лобного бугра вверх и наружу. Наблюдались уменьшение, укорочение и подъем верхнего края глазницы, смещение ушной раковины вперед и вниз по отношению к контралатеральной стороне, справа отмечалось компенсаторное выбухание лобно-височной области.

Ребенку было выполнено оперативное вмешательство в объеме краниопластики с фиксацией титановыми минипластинами. Вторым этапом оперативного лечения было удаление металлоконструкции через 6 мес. Были выявлены и офтальмологические проблемы: конъюнктивит, эрозия роговицы правого глаза, экзофтальм. Рекомендована блефаропластика для профилактики ксероза, кератита, вторичных инфекционных осложнений и потери зрения в дальнейшем.

На основании характерного симптомокомплекса (деформация черепа, аномалии лица и экзофтальм) и проведенного молекулярно-генетического исследования в генетической лаборатории ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» (в 9-м экзоне гена *FGFR2* обнаружена пато-

генная мутация с. 1127A>G, р.Тур376Cys) поставлен диагноз: синдром Крузона. Ребенок выписан домой. На момент выписки физическое и нейрорасовое развитие ребенка 7 лет соответствовало возрасту. Было рекомендовано наблюдение педиатра, невролога, оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга в поликлинике и специализированных учреждениях по месту жительства.

Клинический случай 2. Девочка Б. в возрасте 2 сут жизни госпитализирована в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» с предварительным диагнозом: синдром Крузона для дообследования и лечения.

Ребенок от матери с отягощенным соматическим анамнезом (хронический пиелонефрит). Данная беременность вторая. В I триместре протекала с острой респираторной вирусной инфекцией без подъема температуры тела. На сроке гестации 28 нед диагностирован врожденный порок развития плода — краниосиностоз. Ребенок от вторых своевременных самопроизвольных родов на 39-й неделе гестации в заднем виде затылочного предлежания. Масса тела новорожденного 3200 г, длина 52 см, окружность головы 35 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Физическое развитие соответствовало 50-му перцентилю таблицы INTERGROWTH-21st. При рождении имелись нарастающие признаки дыхательных расстройств в виде втяжения уступчивых мест грудной клетки и стридозного дыхания. Носовое дыхание было затруднено. В связи с несостоятельностью внешнего дыхания осуществлены интубация трахеи и перевод ребенка на принудительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в триггерных режимах. При ультразвуковом исследовании подтверждено наличие синостоза коронарных и ламбдовидных швов (acrocephaly). Согласно семейному анамнезу синдромальных краниосиностозов не встречалось.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям общее состояние пациента оценивалось как тяжелое. Определялись неврологические признаки синдрома угнетения (реакция на осмотр минимальной двигательной активацией). Наблюдалась дистония мышечного тонуса: его повышение в разгибателях верхних конечностей и ослабление в нижних. На болевые раздражители реакция хаотичная. Фиксация взора отсутствовала. Отмечалось нарушение глотания. Аускультативно выслушивалось небольшое количество проводных влажных хрипов на фоне продолжающейся аппаратной ИВЛ. Отмечались множественные врожденные пороки развития: башенная форма черепа с вытянутой лобно-теменной частью, короткая шея, гипертелоризм, экзофтальм, низкорасположенные ушные раковины, врожденная узость носовых ходов с подозрением на атрезию хоан

(частичная односторонняя атрезия хоан, не требующая хирургической коррекции), гипоплазия средней части лица, короткая широкая спинка носа с утолщенными ноздрями и расширенным основанием носа, anomальная дерматоглифика. По данным нейросонографии отмечалась выраженная дилатация передних рогов боковых желудочков. Диагностировано сопутствующее органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора.

Ввиду наличия врожденного краниосиностоза с формированием деформации черепа и развитием относительного дефицита внутричерепного пространства в плановом порядке было проведено черепно-лицевое оперативное пособие, направленное на поэтапное устранение врожденной деформации черепа. Проведены двусторонняя линейная краниотомия, теменно-затылочная краниоэктомия. По данным повторной нейросонографии, после оперативного лечения отмечалась дилатация передних рогов боковых желудочков с положительной динамикой (в сравнении с предоперационным исследованием), также визуализированы гигромы теменных областей, больше выраженные справа.

Синдромальный характер краниосиностоза подтвердило проведенное в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» молекулярно-генетическое исследование: в 9-м экзоне гена *FGFR3* обнаружена патогенная мутация с. 1172C>A, p.Ala391Glu.

На основании физикального осмотра, инструментальных и молекулярно-генетических исследований сформировано заключение: множественные пороки

развития, синдром Крузона с черным акантозом, множественный краниосиностоз, врожденная компенсированная гидроцефалия, anomальная дерматоглифика. В результате операции был удален синостозированный сагиттальный шов черепа, выполнена краниопластика, была устранена компрессия головного мозга, созданы условия для дальнейшего свободного роста и развития головного мозга (см. рисунок). Умеренные субдуральные гигромы с двух сторон носили компенсаторный характер, были транзиторными в результате увеличения объема черепа. На данном этапе нейрохирургическое лечение завершено. На момент выписки у ребенка в возрасте 2 мес в неврологическом статусе в динамике отмечалось нарастание общей двигательной и эмоциональной активности, улучшение мышечного тонуса, увеличение периода бодрствования, сохранялись признаки синдрома вегетативной дисфункции смешанного генеза, мышечная дистония, гипорефлексия.

Рекомендовано наблюдение педиатра, невролога, оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга в поликлинике и специализированных учреждениях по месту жительства. Среди рекомендаций оценка увеличения окружности головы и нейросонография в динамике с целью своевременного обнаружения признаков нарастающей гидроцефалии.

Обсуждение

Краниосиностозы — обширная группа патологии преждевременного сращения черепных швов. Синдром Крузона — лишь одна из синдромальных



Рисунок. Фенотип ребенка Б. с синдромом Крузона с черным акантозом в 1,5 мес жизни до операции (а) после операции (б).
Figure. Phenotype of a babies B. with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans in 1.5 months of life before surgery (a) and after surgery (б).

Информированное согласие.

Авторы получили информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Фотографии проведены и опубликованы с разрешения родителей.

Informed consent.

The authors have received informed consent from the legal representatives of patients to publish information about them in a medical publication, copies of which are in the editorial office.

наследственных форм. Важны как ранняя диагностика, так и правильный подход в дифференциальной диагностике при данном заболевании. В табл. 1 и 2 приведены основные дифференциально-диагностические особенности наблюдаемых детей, сходства и отличия от данных, приведенных в мировой научной литературе.

При постановке диагноза «синдром Крузона» семейный анамнез — первый пункт, на который лечащий врач должен обратить внимание [2]. Это обусловлено аутосомно-доминантной моделью наследования данного синдрома. Оценка синдрома Крузона относительно проста при наличии подобной патологии в родословной, поскольку характерные результаты физикального обследования подтверждают диагноз [2]. У представленных нами пациентов данные о семейном наследовании данного синдрома отсутствуют.

Таблица 1. Сравнительная характеристика генетических и фенотипических характеристик ребенка А., имеющего синдром Крузона, с данными научной литературы [1, 5–8, 16, 20]

Table 1. Comparative characteristics of the genetic and phenotypic characteristics of child A. having Crouzon syndrome with the data of scientific literature [1, 5–8, 16, 20]

Данные анализа литературы		Ребенок А.
Сходства		
Наличие аутосомно-доминантной мутации в гене <i>FGFR-2</i>		
«Крузоноидное лицо» — гипертелоризм, экзофтальм, уплощенный лоб, крючковатый нос и гипоплазия верхней челюсти		
Нормальное развитие конечностей		
Отсутствие кожных проявлений		
Различия		
Изменение формы черепа по типу брахицефалии		Лобная плагиоцефалия справа
Обструкция верхних дыхательных путей вследствие гипоплазии верхней челюсти и атрезии хоан		Затруднение носового дыхания за счет искривления носовой перегородки
Наличие неврологической дисфункции		Отсутствие неврологической дисфункции

Таблица 2. Сравнительная характеристика генетических и фенотипических характеристик ребенка Б., имеющего синдром Крузона с черным акантозом, с данными научной литературы [1, 5–8, 16, 20]

Table 2. Comparative characteristics of the genetic and phenotypic characteristics of child B. having Crouzon syndrome with black acanthosis [1, 5–8, 16, 20]

Данные анализа литературы		Ребенок Б.
Сходства		
Наличие аутосомно-доминантной мутации в гене <i>FGFR3</i>		
«Крузоноидное лицо» — гипертелоризм, экзофтальм, гипоплазия верхней челюсти		
Обструкция верхних дыхательных путей вследствие гипоплазии верхней челюсти с частичной односторонней атрезией хоан, не требующей хирургической коррекции		
Наличие неврологической дисфункции		
Нормальное развитие конечностей		
Различия		
Изменение формы черепа по типу брахицефалии		Акроцефалия (аномальная вытянутая башнеобразная форма черепа)
Наличие кожного проявления — <i>acanthosis nigricans</i>		Отсутствие <i>acanthosis nigricans</i> . Наличие аномальной дерматоглифики

зом [7]. Однако при этом наблюдается полное отсутствие основного кожного проявления — *acanthosis nigricans*, что затрудняет точную постановку предварительного диагноза.

Важнейшее звено в диагностике — молекулярно-генетическое тестирование, направленное на выявление патогенных мутаций (в данном случае в генах *FGFR2* и *FGFR3*). *FGFR* относится к группе трансмембранных белковых рецепторов фактора роста фибробластов, ответственных за их дифференцировку во время эмбриологического развития [21, 22]. Мутации в генах *FGFR2* и *FGFR3* приводят к запуску целого каскада передачи сигналов, усилению функции остеобластов и последующему ускорению их дифференцировки [23]. Именно этот процесс расценивается как ведущий фактор, участвующий в преждевременном сращении швов. По данным молекулярно-генетического исследования у пациентки А. в 9-м экзоне гена *FGFR-2* обнаружена патогенная мутация в гетерозиготном состоянии, что соответствует классическому синдрому Крузона, а у пациентки Б. — патогенная мутация в 9-м экзоне гена *FGFR-3*, что соответствует синдрому Крузона с черным акантозом. Помимо данных, характеризующих синдром Крузона, в научной медицинской литературе появились данные о генно-инженерных препаратах, ингибирующих эффект мутации в системе гена *FGFR*. Но, к сожалению, препараты тирозинкиназы пока протестированы только на животных [24].

Важно отметить необходимость использования инструментальных методов исследования при постановке диагноза. В специализированных учреждениях могут быть использованы пренатальное генетическое тестирование и углубленное ультразвуковое исследование плода в целях выявления краниосиностоza. Кроме того, для пренатальной диагностики могут быть выполнены амниоцентез и забор ворсинок хориона [20]. Следует подчеркнуть, что при наличии высокого риска передачи синдрома Крузона потомству (болен один из родителей) имеется возможность использования вспомогательных репродуктивных технологий с генетическим тестированием на самых ранних стадиях развития эмбриона. В таком случае исчезнет необходимость решения сложного вопроса о прерывании беременности (при поражении плода) и хирургическом лечении при пролонгировании беременности. В случае пролонгирования беременности с помощью ультразвукового исследования можно визуализировать характерную дисморфологию голени и сделать вывод о наличии преждевременного сращения швов [19]. Ультразвуковые признаки краниосиностоza следующие: 1) потеря гипозоженной волокнистой щели между гиперзоженными пластинками тела; 2) неправильный, утолщенный внутренний шовный край; 3) потеря скошенного края; 4) асимметричные

роднички [9]. Увеличение ширины черепных швов может свидетельствовать о возможном повышении внутричерепного давления — основном осложнении краниосиностоza [9].

У пациентки Б. в III триместре при гестационном возрасте 28 нед при ультразвуковом исследовании диагностирован краниосиностоz и после рождения тем же методом подтверждено наличие синостоza коронарных и ламбдовидных швов. У пациентки А. в диагностике синдрома Крузона была применена компьютерная томография, по результату которой подтверждена правосторонняя лобная синостозная плагиоцефалия. Диагностическая визуализация необходима для установления сросшегося шва и оценки сопутствующих деформаций черепа, внутричерепной патологии и других осложнений. Преждевременно сросшийся шов на обычной рентгенографии черепа или при компьютерной томографии визуализируется как периостальный склероз, линейность, уменьшенная зубчатость, костные перемычки или полное отсутствие шва. В тяжелых случаях наблюдаются вторичные признаки повышенного внутричерепного давления, например так называемый медный оттенок — результат множественной рентгенопросветности костей черепа [9].

При синдроме Крузона, как и при всех краниосиностозах, развиваются психомоторные нарушения. Но их частота при синдроме Крузона колеблется от 35 до 50% и они имеют сравнительно более благоприятные исходы [25]. В клиническом случае №1 при наличии классической клинической симптоматики нейropsychические нарушения у ребенка не выявлены. В клиническом случае №2 к моменту операции у пациента была констатирована выраженная неврологическая симптоматика (оглушенное сознание, дистония мышечного тонуса, нарушение глотания, гидроцефалия с расширением передних рогов боковых желудочков).

Ранняя хирургическая коррекция дефектов на первом году жизни (что и было сделано в клиническом случае №2), как правило, сводит к минимуму когнитивные нарушения, позволяет предотвратить обструкцию дыхательных путей, нарушение зрения и приводит к хорошим прогностическим результатам [2]. В клиническом случае №1 иллюстрируется классический поэтапный подход к хирургическому лечению краниосиностозов. Большинство черепно-лицевых хирургов в настоящее время считают, что одношовный краниосиностоz может быть устранен только одной операцией, в то время как при краниосиностозах с несколькими швами требуется поэтапный подход, чтобы в процессе коррекции соответствовать темпам роста лицевого черепа. Если скорректировать аномалии развития свода, то в дальнейшем у пациентов с синдромом Крузона будут нормально развиваться когнитивные функции, зрение и слух [2, 16].

Заключение

Синдром Крузона — наследственная патология, требующая врачебной настороженности с антенатального периода развития ребенка. Нередко заболевание манифестирует в неонатальном периоде. Имеются случаи более поздней диагностики. Раннее начало более характерно для тяжелых форм краниосиностозов. Положительный семейный анамнез помогает постановке диагноза. Однако заболевание нередко развивается в результате мутаций *de novo*, и ребенок с синдромом Крузона может быть первым и единственным в семье при здоровых родителях, братьях и сестрах.

Не всегда заболевание протекает только с классическими симптомами. При синдроме Крузона, наряду с брахицефалией, могут выявляться и другие варианты деформаций черепа, а при синдроме Крузона с черным акантозом кожные проявления могут проявляться только в виде нарушений дерматоглифики. Наличие характерных черепных патологий, наряду с другими врожденными пороками развития и/или стигмами дизэмбриогенеза, служит

показанием к молекулярно-генетическому исследованию. Психомоторное развитие ребенка зависит от характера костно-шовных аномалий, степени поражений головного мозга в результате повышенного внутричерепного давления из-за раннего сращения черепных костей. При этом чем раньше манифестирует заболевание, тем выше возможность последующих нарушений нейropsychического развития, более выраженных при синдроме Крузона с черным акантозом.

При современном комплексном подходе к антенатальной диагностике возможно наиболее раннее выявление синдрома Крузона. При наличии высокого риска передачи синдрома Крузона потомству использование вспомогательных репродуктивных технологий с генетическим тестированием на самых ранних стадиях развития эмбриона поможет решать вопрос о пролонгировании беременности. В случае пролонгирования беременности для коррекции дефектов костей и швов черепа в дальнейшем, по всей вероятности, будут внедрены методы фетальной нейрохирургии, но будущее за ингибиторами тирозинкиназы при мутациях, связанных с *FGFR*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sawh-Martinez R., Steinbacher D.M. Syndromic Craniosynostosis. Clin Plast Surg 2019; 46(2): 141–155. DOI: 10.1016/j.cps.2018.11.009
2. Conrady C.D., Patel B.C. Crouzon Syndrome. StatPearls Publishing; 2023 Aug; PMID: 30085540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518998/> / Ссылка активна на 12.12.2023.
3. Кулаков А.А. Челюстно-лицевая хирургия. Под ред. А.А. Кулакова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 692 с. [Kulakov A.A. Maxillofacial surgery. Ed. A.A. Kulakov. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 692 p. (in Russ.)]
4. Cunningham M.L., Seto M.L., Ratisoonorn C., Heike C.L., Hing A.V. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. Orthod Craniofac Res 2007; 10(2): 67–81. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2007.00389.x
5. Pal U.S., Gupta C., Chellappa A.A. Crouzon syndrome with primary optic nerve atrophy and normal brain functions: A case report. J Oral Biol Craniofac Res 2012; 2(2): 116–118. DOI: 10.1016/j.jobcr.2012.03.011
6. Reardon W., Winter R.M., Rutland P., Pulleyn L.J., Jones B.M., Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nat Genet 1994; 8(1): 98–103.
7. Di Rocco F., Collet C., Legeai-Mallet L., Arnaud E., Le Merrier M., Hadj-Rabia S., Renier D. Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: a case-based update. Childs Nerv Syst 2011; 27(3): 349–354. DOI: 10.1007/s00381-010-1347-z
8. Mathijssen I.M. Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. J Craniofac Surg 2015; 26(6): 1735–1807. DOI: 10.1097/SCS.00000000000002016
9. Kim H.J., Roh H.G., Lee I.W. Craniosynostosis: Updates in Radiologic Diagnosis. J Korean Neurosurg Soc 2016; 59(3): 219–226. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.3.219
10. Ciurea AV, Toader C. Genetics of craniosynostosis: review of the literature. J Med Life 2009; 2(1): 5–17.
11. Vargervik K., Rubin M.S., Grayson B.H., Figueroa A.A., Kreiborg S., Shirley J.C. et al. Parameters of care for craniosynostosis: dental and orthodontic perspectives. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2012; 141(4 Suppl): S68–73. DOI: 10.1016/j.ajodo.2011.12.013
12. Raybaud C., Di Rocco C. Brain malformation in syndromic craniosynostoses, a primary disorder of white matter: a review. Childs Nerv Syst 2007; 23(12): 1379–1388. DOI: 10.1007/s00381-007-0474-7
13. Conrady C.D., Patel B.C., Sharma S. Apert Syndrome. StatPearls Publishing; 2023 Jan; PMID: 30085535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085535/> / Ссылка активна на 12.12.2023.
14. Wilkie A.O., Slaney S.F., Oldridge M., Poole M.D., Ashworth G.J., Hockley A.D. et al. Apert syndrome results from localized mutations of *FGFR2* and is allelic with Crouzon syndrome. Nat Genet 1995; 9(2): 165–172.
15. Fearon J.A. Treatment of the hands and feet in Apert syndrome: an evolution in management. Plast Reconstr Surg 2003; 112(1): 1–12. DOI: 10.1097/01.PRS.0000065908.60382.17
16. Betances E.M., Mendez M.D., Das J. Craniosynostosis. StatPearls Publishing 2023; PMID: 31335086. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335086/> / Ссылка активна на 12.12.2023.
17. Kalathia M.B., Parikh Y.N., Dhami M.D., Hapani P.T. Pfeiffer syndrome. J Pediatr Neurosci 2014; 9(1): 85–86. DOI: 10.4103/1817-1745.131499
18. Клинические рекомендации ассоциации генетиков и неврологов 2017 «Диагностика и лечение синдрома Пфайффера». [Clinical guidelines «Diagnostics and treatment of Pfeiffer syndrome» — Association of Genetics and Neurologists 2017. (in Russ.)] <https://med-gen.ru/docs/pfeiffer.pdf> / Ссылка активна на 12.12.2023.
19. Taylor J.A., Bartlett S.P. What's New in Syndromic Craniosynostosis Surgery? Plast Reconstr Surg 2017; 140(1): 82e–93e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003524

20. Azoury S.C., Reddy S., Shukla V., Deng C.X. Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis. *Int J Biol Sci* 2017; 13(12): 1479–1488. DOI: 10.7150/ijbs.22373
21. Graul-Neumann L.M., Klopocki E., Adolphs N., Mensah M.A., Kress W. Mutation c.943G>T (p.Ala315Ser) in FGFR2 Causing a Mild Phenotype of Crouzon Craniofacial Dysostosis in a Three-Generation Family. *Mol Syndromol* 2017; 8(2): 93–97. DOI: 10.1159/000455028
22. Kutkowska-Kaźmierczak A., Gos M., Obersztyn E. Craniosynostosis as a clinical and diagnostic problem: molecular pathology and genetic counseling. *J Appl Genet* 2018; 59(2): 133–147. DOI: 10.1007/s13353–017–0423–4
23. Snyder-Warwick A.K., Perlyn C.A., Pan J., Yu K., Zhang L., Ornitz D.M. Analysis of a gain-of-function FGFR2 Crouzon mutation provides evidence of loss of function activity in the etiology of cleft palate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(6): 2515–20. DOI: 10.1073/pnas.0913985107
24. Carter E.P., Fearon A.E., Grose R.P. Careless talk costs lives: fibroblast growth factor receptor signalling and the consequences of pathway malfunction. *Trends Cell Biol* 2015; 25(4): 221–233. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.003
25. Kapp-Simon K.A., Speltz M.L., Cunningham M.L., Patel P.K., Tomita T. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(3): 269–281. DOI: 10.1007/s00381–006–0251-z

Поступила: 20.12.23

Received on: 2023.12.20

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.