

Синдром Апера: современные аспекты диагностики и лечения

С.С. Кантутис¹, Е.А. Саркисян^{1,2}, П.В. Шумилов¹, Л.Д. Ворона^{1,3}, О.В. Православная¹,
Л.А. Левченко¹, Е.И. Шабельникова¹, М.А. Соколова¹, А.И. Крапивкин^{1,3}

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

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия

Apert syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment

S.S. Kantutis¹, E.A. Sarkisyan^{1,2}, P.V. Shumilov¹, L.D. Vorona^{1,3}, O.V. Pravoslavnyaya¹,
L.A. Levchenko¹, E.I. Shabelnikova¹, M.A. Sokolova¹, A.I. Krapivkin^{1,3}

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

²Speransky Children's City Clinical Hospital No.9, Moscow, Russia;

³Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Цель обзора — повышение осведомленности медицинских специалистов об особенностях клинической картины, возможностях диагностики (в том числе пренатальной) и терапии пациентов с синдромом Апера для дальнейшего улучшения прогноза и повышения качества их жизни. Акроцефалосиндактилии — группа редких врожденных синдромов, характеризующихся наличием акроцефалии, черепно-лицевых аномалий, синдактилии кистей и стоп. По данным литературы, наиболее распространенная форма акроцефалосиндактилии — синдром Апера (acrocephalosyndactyly I типа, Apert syndrome, МКБ-10 Q87.0, OMIM 101200), генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Синдром Апера вызывается мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*fibroblast growth factor receptor 2* — *FGFR2*), расположенного на длинном плече хромосомы 10, что приводит к усилению костного метаболизма и нарушению костного синтеза. Частота синдрома Апера составляет около 15 случаев на 1 млн живорожденных. Впервые Уитон (Wheaton) в 1894 г. сообщил об этой патологии, а в 1906 г. французский педиатр Эжен Аперт (Eugène Apert) опубликовал серию из 9 клинических случаев с характерной триадой симптомов. Синдром Апера характеризуется краниосиностомозом, двусторонней симметричной синдактилией конечностей и дисморфическими чертами лица. Гипоплазия верхней челюсти и бикорональный синостомоз — два заметных черепно-лицевых дефекта, которые приводят к плоскому, углубленному виду лба и средней части лица. Часто наблюдаются гипертелоризм и чрезмерная орбитальность, низко посаженные уши, плоский нос и расщелина неба. Могут иметься аномалии сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем. Диагностика базируется на клинических критериях и молекулярно-генетическом тестировании. Существует возможность пренатального выявления синдрома Апера.

Ключевые слова: дети, синдром Апера, краниосиностомоз, акроцефалосиндактилия I типа, челюстно-лицевой дизостоз, синдактилия, гипоплазия средней части лица.

Для цитирования: Кантутис С.С., Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Ворона Л.Д., Православная О.В., Левченко Л.А., Е.И. Шабельникова, Соколова М.А., Крапивкин А.И. Синдром Апера: современные аспекты диагностики и лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(2): 107–116. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–107–116

The purpose of this review is to raise awareness of medical professionals about the features of the clinical picture, the possibilities of diagnosis (including prenatal) and therapy of patients with Apert syndrome to further improve the prognosis and improve the quality of life. Acrocephalosyndactyly is a group of rare congenital syndromes characterized by the presence of acrocephaly, craniofacial anomalies, syndactyly of the hands and feet. According to the literature, the most common form of acrocephalosyndactyly is Apert syndrome (acrocephalosyndactyly type I, Apert syndrome, ICD 10 Q 87.0, OMIM 101200). This is a genetic disease inherited by an autosomal dominant type. CA is caused by a mutation of the fibroblast growth factor receptor type 2 gene (*FGFR2*) located on the long arm of chromosome 10, which leads to increased bone metabolism and impaired bone synthesis. The frequency of Apert syndrome is about 15 cases per 1,000,000 live births. Wheaton first reported this pathology in 1894, and in 1906 the French pediatrician Eugene Apert published a series of nine clinical cases with a characteristic triad of symptoms. Apert syndrome is characterized by craniosynostosis, bilateral symmetrical limb syndactyly and dysmorphic facial features. Hypoplasia of the upper jaw and bicoronal synostosis are two noticeable craniofacial defects that lead to a flat, deepened appearance of the forehead and the middle part of the face. Hypertelorism and excessive orbitality, low-set ears, flat nose and cleft palate are often found. Cardiovascular, neurological and genitourinary abnormalities may be present. Diagnosis is based on clinical criteria and molecular genetic testing. There is a possibility of prenatal detection of Apert syndrome.

Key words: children, Apert syndrome, craniosynostosis, acrocephalosyndactyly type I, maxillofacial dysostosis, syndactyly, hypoplasia of the middle part of the face.

For citation: Kantutis S.S., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Vorona L.D., Pravoslavnyaya O.V., Levchenko L.A., Shabelnikova E.I., Sokolova M.A., Krapivkin A.I. Apert syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69(2): 107–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–107–116

Краниосиностомоз — черепно-лицевая аномалия, приводящая к нарушению развития мозга и аномальной форме черепа [1]. Общая заболеваемость составляет от 1:2000 до 1:3000 живорожден-

ных. Краниосиностомозы могут быть изолированными (несиндромальными) или входить в состав синдромов множественных врожденных аномалий (синдромальные краниосиностомозы) [2]. Послед-

ние представляют собой небольшую группу редких наследственных заболеваний, которые характеризуются преждевременным сращением черепных швов, сопровождаются деформациями костей лица и часто сочетаются с пороками развития конечностей и/или осевого скелета [3]. Синдром Апэра (acrocephalosyndactylia I типа, Apert syndrome, МКБ-10 Q87.0, OMIM 101200) — один из наиболее распространенных краниосиностозов, на который приходится 4,5% всех случаев краниосиностозов [4]. Синдром Апэра — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, обусловленное мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*FGFR2*). Большинство мутаций возникает *de novo*, чаще в гаметах отца. Ген синдрома Апэра локализован на длинном плече хромосомы 10, в локусе 10q26 [5–7]. Синдром характеризуется многошовным краниосиностозом, гипоплазией средней части лица, аномальным развитием основания черепа и симметричной синдактилией всех конечностей [5]. Синдром Апэра ассоциирован с широким спектром врожденных аномалий, затрагивающих головной мозг, сердце, конечности и другие органы и системы [5, 8–10]. Черепно-лицевые изменения при указанном синдроме характеризуются башнеобразным черепом, орбитальным гипертелоризмом, экзорбизмом и другими признаками костного недоразви-

тия верхней челюсти. Перечисленные проявления возникают в результате преждевременного зарастания швов свода и основания черепа — поликраниосиностаза. В результате нарушения роста костей черепа и лица происходит увеличение внутричерепного давления, что требует своевременной хирургической коррекции, направленной на нормализацию краниocereбральных пропорций [11]. Комбинированные дефекты, характерные для синдрома Апэра, часто приводят к инвалидности, поэтому вопросы диагностики, лечения и реабилитации пациентов данного контингента имеют важное медицинское и социальное значение [12].

Частота рождения детей с синдромом Апэра составляет от 9,9 до 15,5 случая на 1 млн живорожденных [4]. Существуют значительные национальные различия в заболеваемости, с высокой распространенностью среди азиатов и самой низкой — среди испанцев, без преобладания пола [3, 13].

Этиология синдрома Апэра

Синдром Апэра наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызывается мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 2-го типа (*fibroblast growth factor receptor 2* — *FGFR2*) [3, 9, 14, 15]. Наиболее часто заболевание вызывается одной из двух миссенс-мутаций гена *FGFR2*: с.755C>G (p.Ser252Trp) и с.758C>G (p.Pro253Arg), вовлекающих две смежные аминокислоты — замена серина на триптофан в 252-м положении аминокислотной цепи и замена пролина на аргинин в 253-м положении соответственно. Синдактилия кистей и стоп в большей степени выражена у пациентов с мутацией p.Pro253Arg. Напротив, расщелины неба более характерны для пациентов с мутацией p.Ser252Trp [9, 16].

Каждый ребенок человека с синдромом Апэра имеет 50% шанс унаследовать патогенный вариант *FGFR2* [16]. Семейные случаи — крайняя редкость, так как пациенты с синдромом Апэра почти никогда не вступают в брак и не оставляют потомства в связи с частой социальной неадаптированностью из-за грубых косметических дефектов и задержки психического развития. Это объясняет то, что большинство зарегистрированных случаев заболевания являются спорадическими [12, 16].

Клиническая картина

Синдром Апэра характеризуется наличием многошовного краниосиностаза, ретрозии средней зоны лица и синдактилии кистей и стоп [15–18]. Вышеописанные клинические проявления представлены на рис. 1–4 (приведены иллюстрации как собственных клинических наблюдений, так и из последних источников литературы).

Черепно-лицевая область. Акроцефалия («башенный череп») — следствие раннего синостоза многих швов черепа (см. рис. 1). Наиболее часто вовлекаются

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7305–9036
e-mail: heghinesarg@gmail.com

Кантутис Светлана Сергеевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–8617–0024

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

Православная Олеся Витальевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3713–4286

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 РНИМУ 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 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0172–0520

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

Соколова Мария Алексеевна — студент VI курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0003–6463–2576
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

110619 Москва, ул. Авиаторов, д. 38



Рис. 1. Фенотип ребенка с синдромом Апера (а, б): акроцефалия («башенный череп»), орбитальный гипертеллоризм, запавшая переносица, короткий нос с уплощенной спинкой и с широким кончиком, глубокие носогубные складки, рот трапециевидной формы. (Из личного архива авторов статьи, фотографии сделаны и опубликованы с согласия родителей.)

Fig. 1. Phenotype of a child with Apert syndrome (a, б): acrocephaly (“tower skull”), orbital hypertelorism, sunken nose bridge, short nose with flattened back and wide tip, deep nasolabial folds, trapezoidal mouth. (From the personal archive of the authors of the article, the photos were taken and published with the consent of the parents).

следующие швы: коронарный (около 100%), сагитальный (85%), лямбдовидный (81%) [16]. Преждевременное зарастание одного или нескольких швов препятствует росту костей черепа перпендикулярно пораженным швам и приводит к компенсаторному росту в параллельном направлении, что обуславливает черепно-лицевой дисморфизм [9, 19]. У многих отмечается многошовный краниосиностоз, или пансиностоз, приводящий к черепу типа клеверного листа [16, 18].

Черепно-лицевые изменения при синдроме Апера характеризуются гипертелоризмом, экзофтальмом в результате сфенозтмоидомаксиллярной гипоплазии и уплощения глазниц, антимонголоидным разрезом глазных щелей. Переносица часто запавшая, нос короткий с уплощенной спинкой и с широким кончиком, со стенозом или атрезией хоан, носогубные складки глубокие [16, 18, 20]. У большинства детей с синдромом Апера большой родничок смещен вперед на лоб [15]. Недоразвитие верхнечелюстных структур приводит к нарушению прикуса и появлению относительного прогнатизма нижней челюсти [15]. Рот в состоянии покоя имеет трапециевидную форму. Характерно высокое аркообразное небо, твердое небо короче, чем в норме, мягкое небо длиннее и толще, верхнечелюстная зубная дуга имеет V-образную форму [16]. У 76% пациентов с синдромом Апера имеется расщелина язычка или мягкого неба [3]. Ретрузия средней зоны лица может быть умеренной и тяжелой, когда вертикальное сдавлива-

ние средней зоны лица происходит в большей степени [21].

Конечности и скелет. Синдактилия кистей и стоп — основной признак синдрома, практически всегда она полная, центральные три пальца подвергнуты сращению в 100 % случаев (см. рис. 4, а и 4, б) [15, 16, 21]. Большой палец и мизинец также вовлечены в процесс сращения. Степень их вовлечения определяет классификацию порока по тяжести. При легкой степени (1-й тип) большой палец и часть мизинца отделены от основной сращенной массы. При 2-м типе большой палец может быть присоединен кожной складкой, но имеет свой ноготь. В случаях, когда большой палец стоит отдельно, кисть напоминает варежку. При тяжелой степени нарушений срастаются все пальцы и имеется единый ноготь (3-й тип), кисть в этих случаях напоминает копыто [11]. Часто встречается синонихия (слияние ≥ 2 ногтей) со II по IV пальцы. Синдактилия пальцев ног может затрагивать три боковых пальца, пальцы II–V или все пальцы [11, 15]. Как правило, верхняя конечность поражается сильнее, чем нижняя [15, 16].

У детей с синдромом Апера могут наблюдаться прогрессирующие деформации стопы, приводящие к боли и затруднениям при ходьбе. Со временем первая плюсневая кость становится относительно короткой, что приводит к смещению опорной функции первой плюсневой кости на вторую, а большие пальцы ног становятся все более короткими и угловатыми [22].

У пациентов с данной патологией есть тенденция к прогрессирующему сращению костей в несколь-

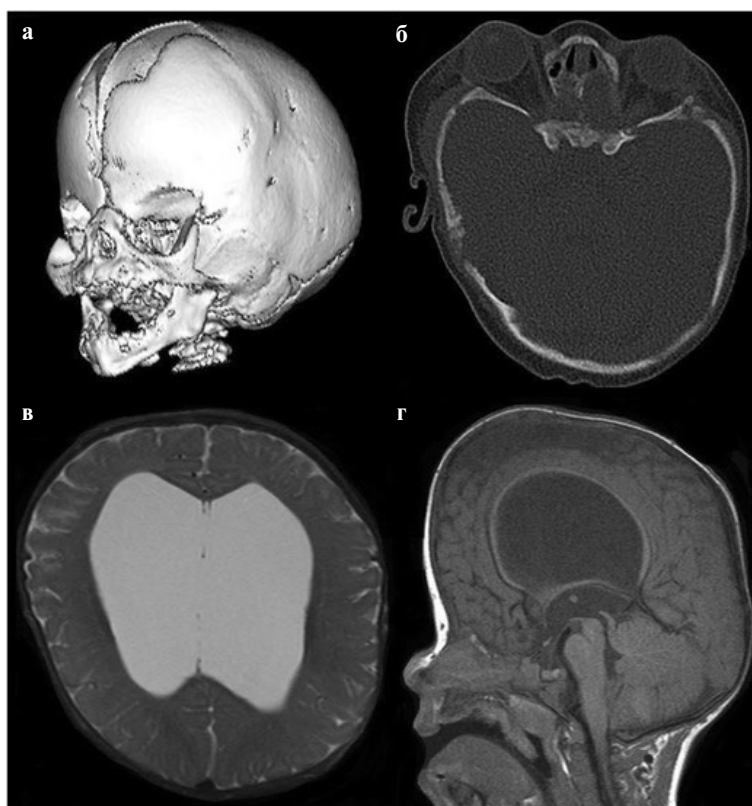


Рис. 2. Компьютерные томограммы (КТ) ребенка с синдромом Апера [5].

а — на 3D-КТ широко распространенный метопический шов и передний родничок, бикорональный синостоз, наблюдается гипоплазия средней части лица; б — на аксиальной КТ двусторонний экзофтальм, вторичный по отношению к неглубоким орбитам; в — аксиальное T2-взвешенное изображение вентрикуломегалии и генерализованного уменьшения объема белого вещества; г — сагиттальное T1-взвешенное изображение увеличения боковых желудочков и относительно нормального размера III и IV желудочков. Отмечается диффузное истончение мозолистого тела.

Fig. 2. Computed tomography (CT) of a child with Apert syndrome [5].

а — 3D CT image demonstrates a widely patent metopic suture and anterior fontanelle, along with bicoronal synostosis. Midface hypoplasia is also observed; б — axial CT image shows bilateral exophthalmos secondary to shallow orbits; в — axial T2-weighted image demonstrates ventriculomegaly and generalized reduction of white matter bulk; г — sagittal T1-weighted image shows enlargement of the lateral ventricles and relatively normal size of the third and fourth ventricles. Diffuse thinning of the corpus callosum is noted.

ких местах (например, прогрессирующий краниосиностоз, сращение шейных позвонков, костей рук и ног, запястья и предплюсны). Слияния шейных позвонков обнаруживаются у 68% людей с синдромом Апера, чаще всего с вовлечением C_V-C_{VI} . Аномалии шейного отдела позвоночника включают атлантоаксиальный подвывих (7%) и скрытую расщелину позвоночника C_I (7%) [15].

Среди стоматологических аномалий агенезия зубов и помутнение эмали встречаются более чем у 40% детей с синдромом Апера. Распространены эктопические прорезывания первых моляров верхней челюсти. Другие ортодонтические проявления включают задержку прорезывания зубов, отсутствие зубов, их скученность и аномальные окклюзионные соотношения [23].

Офтальмологические аномалии. Нередко встречаются первичные офтальмологические аномалии: косоглазие (60%), анизометропия (19%). Вторичные офтальмологические проявления, которые могут развиться с течением времени, включают экспозицион-

ную кератопатию и рубцевание роговицы (8%), атрофию зрительного нерва (8%) [15, 24].

Потеря слуха/аномалии внутреннего уха. Потеря слуха у пациентов с синдромом Апера встречается часто (80%) и обычно является кондуктивной, вызванной заболеванием среднего уха, аномалиями косточек и стенозом или атрезией наружного слухового прохода [25]. Аномалии полукружных каналов обнаруживаются у 70% больных [15].

Внутренние органы и системы. Описаны пороки развития трахеи в виде отсутствия мембранозной части с формированием замкнутых хрящевых колец, что приводит к образованию замкнутой хрящевой трубки. Данные нарушения, как и другие назофарингеальные и орофарингеальные мальформации, могут приводить к тяжелому респираторному дистрессу [3]. Около 10–20% пациентов с синдромом Апера имеют структурные аномалии сердца; наиболее распространенные — дефект межжелудочковой перегородки и аортальные пороки [15, 17, 21]. Среди желудочно-кишечных аномалий наиболее часто встречается мальротация. Есть



Рис. 3. Компьютерные томограммы (КТ) и рентгенограмма ребенка с синдромом Апера [5].

а — мозолистое тело, состоящее из четырех основных сегментов (G, B, S). Столбики свода (длинная стрелка) проходят медиально и сходятся по средней линии, чуть ниже перешейка мозолистого тела; б, в — 3D-КТ демонстрируют широко распространенные метопические и сагиттальные швы, а также бикорональный синостоз. Гипоплазия средней части лица с неглубокими орбитами; г — на аксиальном T2-взвешенном изображении видна параллельная конфигурация боковых желудочков, наряду с легкой кольпоцефалией; д — срединное сагиттальное T1-взвешенное изображение подтверждает полное отсутствие мозолистого тела и поясной извилины. Характерный «спицеобразный» вид борозд на медиальной поверхности полушария головного мозга; е — на рентгенограмме правой руки видны синдактилия мягких тканей и сращение костей IV и V пястных костей.

Fig. 3. Computed tomography of a child with Apert syndrome [5]: а. The corpus callosum comprises of four main segments, the rostrum (short arrow), genu (G), body (B), and splenium (S), all of which are expected to be formed by 20 weeks of gestation. Columns of the fornix (long arrow) run medially and meet in the midline, just beneath the isthmus of the corpus callosum. б, в. 3D CT images demonstrate widely patent metopic and sagittal sutures, along with bicoronal synostosis. Midface hypoplasia is also noted with shallow orbits. г. Axial T2-weighted image shows parallel configuration of the lateral ventricles along with mild colpocephaly. д. Midline sagittal T1-weighted image confirms the complete absence of corpus callosum and cingulate gyrus. Characteristic “spoke-like” appearance of the sulci on the medial surface of the cerebral hemisphere. е. Plain radiograph of the right hand shows soft tissue syndactyly and osseous fusion of the fourth and fifth metacarpals.

сообщения о дистальном стенозе пищевода, стенозе привратника, атрезии пищевода и эктопии заднего прохода [21]. Аномалии мочеполового тракта выявляют у 9,6% детей с синдромом Апера, чаще всего гидронефроз или крипторхизм [12, 15].

Кожа и ее придатки. Среди дерматологических проблем 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 [12].

Центральная нервная система. Приблизительно 60% людей с синдромом Апера имеют непрогрессирующую вентрикуломегалию и 6–13% — гидроцефалию [15, 21]. Структурные пороки развития головного мозга при синдроме Апера включают аномалии мозолистого тела (23%), отсутствие прозрачной перего-

родки (17%), аномалию Киари I и/или низко расположенные миндалины мозжечка (17%), паутинную кисту задней черепной ямки (7%), лимбические пороки развития, хроническую грыжу миндалин (2%) [21].

У большинства детей отмечается нормальный интеллект [15, 21]. К возможным факторам, связанным с повышенным риском умственной отсталости, относятся отсрочка первой краниэктомии до годовалого возраста, наличие структурных пороков развития головного мозга [15]. У детей с многошовным краниосиностозом раннее хирургическое вмешательство с целью устранения повышенного внутричерепного давления может предотвратить умственную отсталость [26].

У людей с синдромом Апера могут быть затронуты артикуляция, резонанс, развитие речи, процесс приема пищи и глотание. Характерно нарушение общей

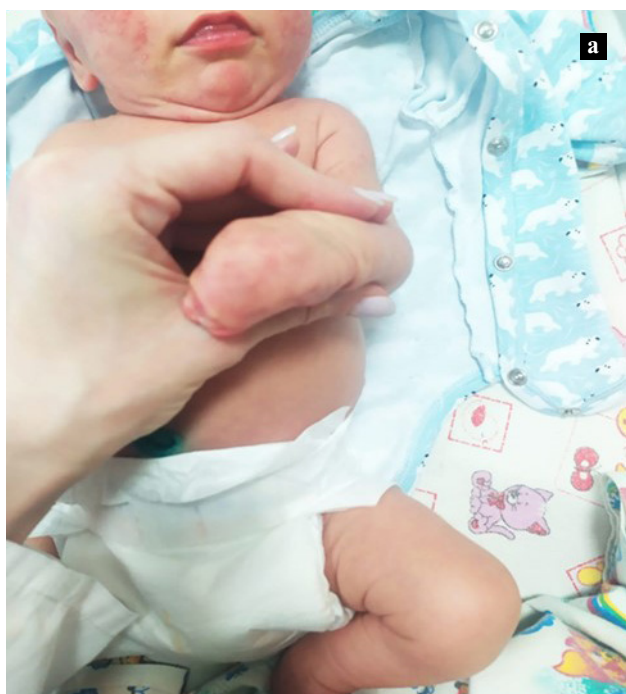


Рис. 4. Синдактилия кистей (а) и стоп (б) у ребенка с синдромом Апера. (Из личного архива авторов статьи, фотографии сделаны и опубликованы с согласия родителей.)

Fig. 4. Syndactyly of the hands (a) and feet (b) in a child with Apert syndrome. (From the personal archive of the authors of the article, photos were taken and published with parental consent.)

и мелкой моторики. Дети с синдромом Апера испытывают трудности с использованием рук для таких функций, как кормление, уход за собой, одевание и письмо [15].

Диагностика синдрома Апера

Пренатальное тестирование. Для пренатальной диагностики используются различные методы визуализации, включая ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию и генетическое тестирование [9]. Обычного ультразвукового исследования плода достаточно для беременностей низкого риска [9, 27]. Эхографическим маркером считается увеличение толщины воротникового пространства в I триместре беременности. На современном этапе в диагностике аномалий лица и конечностей применяется трехмерное ультразвуковое исследование в поверхностном режиме, которое позволяет установить диагноз [9, 17].

Пренатальная магнитно-резонансная томография часто используется для точной диагностики предполагаемых синдромов краниосиностоза. Результаты, обнаруживаемые с помощью магнитно-резонансной томографии, могут включать агенезию мозолистого тела, гидроцефалию, вызывающую увеличение бипариетального диаметра, или череп типа клеверного листа (см. рис. 2, 3) [5].

Молекулярно-генетическое исследование показано при беременности высокого риска с семейным анамнезом, значимым для краниосиностозов [9, 27]. В I триместре применяются неинвазивные методы, такие

как использование бесклеточной ДНК плода, содержащейся в материнской крови, для оценки известных патогенных генных мутаций. Амниоцентез и биопсия ворсин хориона — инвазивные процедуры, традиционно используемые для пренатального скрининга.

Риск для сибсов пробанда зависит от генетического статуса родителей пробанда. Если болен родитель пробанда, риск для сибсов составляет 50%. Если родители здоровы и/или у пробанда есть известный патогенный вариант *FGFR2*, который не может быть обнаружен в лейкоцитарной ДНК ни одного из родителей, вероятность возникновения заболевания у сибсов несколько выше, чем в общей популяции, из-за возможности мозаицизма родительской зародышевой линии [15].

Основные направления постнатальной диагностики. Диагноз синдрома Апера устанавливается у ребенка с классическими клиническими проявлениями (многочувствительный краниосиностоз, ретроузия средней части лица и синдактилия) и подтверждается при идентификации гетерозиготного патогенного варианта *FGFR2* с помощью молекулярно-генетического тестирования и фенотипических признаков, соответствующих синдрому Апера [27–29]. В случае если фенотипические данные соответствуют, подходы к молекулярно-генетическому тестированию могут включать тестирование одного гена или использование мультигенной панели. В отсутствие четких клинических признаков синдрома Апера для дифференциального диагноза с другими генетическими краниосиностозами рекомендуется использовать методы экзомного/геномного секвенирования ДНК [15].

Дифференциальная диагностика

Синдром Апера демонстрирует существенное совпадение с клиническими характеристиками, наблюдаемыми при других синдромах краниосиносто́за. Наличие специфических черепно-лицевых характеристик и аномалий кистей и стоп позволяет в большинстве случаев поставить клинический диаг-

ноз [15]. На основании ранее проведенных научных работ составлена таблица дифференциальной диагностики (табл. 1) [15, 21].

Лечебные мероприятия

Специфического лечения синдрома Апера в настоящее время не существует, однако паллиативные и симптоматические мероприятия могут

Таблица 1. Отличительные характеристики синдрома Апера от других синдромальных краниосиносто́зов [15, 21]

Table 1. Distinctive characteristics of Apert Syndrome from other syndromic craniosynostoses

Синдром	Общие признаки с синдромом Апера	Неспецифические для синдрома Апера признаки
Синдром Пфайффера 1, 2, 3 типов (OMIM 101600)	Краниосино́стоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, трахеальный хрящевой рукав, гипертелоризм, глазной экзофтальм, отек диска зрительного нерва, косоглазие, опущение глазных щелей, атрезия слуховых проходов, кондуктивная тугоухость, гидроцефалия, слияния шейного отдела позвоночника, обструктивное апноэ во сне	Аномалия Киари I встречается чаще при синдроме Пфайффера, широкие медиально отклоненные большие пальцы ног, брахидактилия
Синдром Крузона (OMIM 123500)	Краниосино́стоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, трахеальный хрящевой рукав, гипертелоризм, глазной экзофтальм, отек диска зрительного нерва, косоглазие, атрезия слуховых проходов, кондуктивная тугоухость, гидроцефалия, слияния шейного отдела позвоночника, обструктивное апноэ сна	Аномалия Киари I встречается чаще, ретрузия средней зоны лица без вертикального удара
Синдром Антли–Бикслера, связанный с <i>FGFR2</i> (OMIM 207410)	Краниосино́стоз (венечный и ламбдовидный), глазной экзофтальм, опущение глазных щелей, лучеплечевой сино́стоз	Низко посаженные, оттопыренные уши, медиальный изгиб локтевой кости, искривление бедренных костей, контрактуры проксимальных межфаланговых суставов, переломы, аномалии женских половых органов, признаки врожденной гиперплазии надпочечников
Синдром Бере–Стивенсона (OMIM 123790)	Краниосино́стоз (наиболее распространен коронарный), гипоплазия средней зоны лица	Натальные зубы, пилоростеноз, морщинистые ладони и подошвы, широко распространенный cutis gyrate, черный акантоз
Синдром Джексона–Вейсса (OMIM 123150)	Краниосино́стоз (наиболее распространен коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, обструктивное апноэ сна, гипертелоризм, глазной экзофтальм, косоглазие	Сращение предплюсневой и плюсневой костей, широкие и медиально отклоненные I пальцы ног, короткие I плюсневые кости, широкие проксимальные фаланги
Синдром Сетре–Чотзена (OMIM 101400)	Краниосино́стоз (односторонний или двусторонний коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, обструктивное апноэ сна, небо с высоким сводом, гипертелоризм, опущение глазных щелей, потеря слуха	Асимметрия лица, низкая передняя линия роста волос, характерное ухо (маленькая ушная раковина с выступающей ножкой), частичная синдактилия 2–3 пальцев, удвоенная дистальная фаланга первого пальца стопы
Синдром Карпентера (OMIM 201000)	Краниосино́стоз (многошовный, чаще всего коронарный), верхнечелюстная гипоплазия, обструктивное апноэ сна, гипертелоризм, глазной экзофтальм	Брахидактилия без синдактилии
Синдром Мюнке (OMIM 602849)	Краниосино́стоз (односторонний или двусторонний коронарный), легкая гипоплазия верхней челюсти, опущение глазных щелей, слияния шейного отдела позвоночника	Нейросенсорная тугоухость, брахидактилия, запястно-тарзальное сращение, мальсегрегация костей запястья, конические эпифизы

значительно облегчить состояние пациента и улучшить качество его жизни. Ведение синдромального краниосиностоза оптимизируется междисциплинарным подходом [9]. В состав многопрофильной бригады, осуществляющей уход за ребенком с синдромом Апера, должны входить: педиатр, пластический и реконструктивные хирурги, нейрохирург, ортопед, генетик, офтальмолог, отоларинголог, уролог, нефролог, стоматолог, дерматолог, специалист по кормлению, аудиолог, логопед, психолог и др. [15].

Хирургическое лечение. С целью коррекции черепно-лицевых изменений проводят реконструктивные операции. Возраст их проведения остается дискуссионным, но предпочтительнее вмешательства в максимально раннем возрасте, что позволяет обеспечить нормальное развитие и функционирование мозга. В старшем возрасте ортопедические технологии направлены на улучшение качества жизни, расширение сфер самообслуживания больного [17].

Хирургические методы лечения направлены на увеличение объема черепа и коррекцию синдактилии [16]. Многошовный краниосиностоз следует лечить хирургическим путем на первом году жизни.

Конкретное время определяется анатомией ребенка, риском повышения внутричерепного давления и состоянием дыхания. Краниопластика заключается в освобождении сросшихся швов, изменении положения и реконструкции свода черепа с целью предотвращения повышения внутричерепного давления и уменьшения прогрессирующего аномального черепно-лицевого развития. В настоящее время используются несколько методов, в том числе эндоскопическая стрип-краниэктомия, продвижение путем задней distraction и традиционная краниопластика [15].

Помимо хирургического лечения патологии костей черепа, пациентам с синдактилией кистей и стоп проводится хирургическое лечение пальцев конечностей [16]. Синдактилия рук требует раннего лечения, так как важно восстановить мелкую моторику кисти, необходимую как для самообслуживания, так и для формирования интеллекта. При синдактилии 1-го и 2-го типов, при которой большой палец не включен в общую сросшуюся массу, лечение начинают с 2–3 лет, когда можно использовать свободные кожные лоскуты при формировании межпальцевых промежутков. При 3-м типе дефор-

Таблица 2. Принципы терапии клинических проявлений синдрома Апера [15, 21]

Table 2. Principles of therapy of clinical manifestations of Apert Syndrome

Проявление	Принцип лечения	Комментарий
Косоглазие	Косоглазие должно лечиться у офтальмолога, имеющего опыт выравнивания глаз у детей с краниосиностозом	Амблиопия служит основной причиной нарушения зрения
Потеря слуха	Установка тимпаностомических трубок	При наличии хронического выпота в среднем ухе
	Слуховые аппараты, звуковые процессоры костной проводимости, тимпаноластика и восстановление атрезии/стеноза слуха	Оптимизация слуха будет способствовать развитию речи и общения
Обструкция дыхательных путей	Осведомленность о потенциальном нарушении проходимости дыхательных путей	Специфическое воздействие на дыхательные пути при синдроме Апера будет зависеть от уровня и тяжести обструкции
	Временные меры по обходу обструкции дыхательных путей: установка носовых стентов, эндотрахеальная интубация, трахеотомия	Пациентам, нуждающимся в трахеотомии, также может потребоваться вентиляция с положительным давлением для нормализации газообмена и достижения нормального сна и роста
Апноэ во сне	Часто помогают хирургические вмешательства (аденэктомия, операции на носовых дыхательных путях, трахеостомия)	Избегать использования CPAP/BiPAP для длительного лечения апноэ во сне, поскольку давление на среднюю часть лица усугубляет ретрузию средней части лица
	Иногда требуется дополнительное снабжение кислородом через носовую канюлю	Уменьшение апноэ во сне и улучшение качества сна могут улучшить обучение, когнитивные способности и поведение
Синдактилия	Тип и сроки проведения операции зависят от наличия синдактилии большого пальца и степени дефицита мягких тканей	Общая цель: улучшить функцию кисти и стопы с наименьшим количеством операций
Эмоциональная и поведенческая адаптация	Психосоциальная оценка и поддержка психического здоровья на протяжении всего детства	—

мации сначала проводится разделение синдактилии I пальца. Лечение начинают с возраста одного года, чтобы как можно раньше восстановить одну из важнейших функций кисти, связанную с противопоставлением большого пальца, — функцию захвата и удержания. Полное возвращение функции пальцев невозможно из-за резкой гипопластичности костно-суставного и мышечно-связочного аппаратов кистей, однако руки могут функционировать, позволяя ребенку играть, рисовать, работать [11].

Генная терапия и ее перспективы. В последние годы в исследованиях, посвященных генной терапии синдромов краниосиностоза, достигнут большой прогресс, в нескольких исследованиях изучалось ее влияние на предотвращение/уменьшение осложнений синдрома Апера [4]. Растет интерес к ингибированию молекулярных путей, участвующих в развитии данного краниосиностоза. Необходимы дальнейшие исследования и разработка эффективных методов раннего вмешательства и профилактики [9]. В табл. 2 представлены принципы терапии некоторых клинических проявлений у пациентов с синдромом Апера на основании данных литературы [15, 21].

Прогноз при синдроме Апера

Несмотря на ограниченность симптоматической терапии прогноз для жизни благоприятный: продолжительность жизни до 60 лет [17]. По данным Т. Wenger (2020) [21], есть сообщения о многопоколенческих семьях с синдромами Крузона и Апера.

Отдельные пациенты с синдромом Апера полностью независимы, а у некоторых есть физические или когнитивные ограничения.

Заключение

Синдром Апера характеризуется наличием краниосиностоза, ретрузией средней части лица, тяжелой синдактилией, аномалиями кожи и внутренних органов. Имеет самый высокий уровень распространенности среди населения Азии. Пренатальная диагностика возможна в III триместре беременности. Однако многие случаи остаются недиагностированными до родов и/или диагностируются на поздних сроках беременности, когда черепно-лицевые деформации становятся более очевидными. Вариабельность пороков развития разных органов и систем требует проведения широкого дифференциального диагностического поиска с другими наследственными краниосиностозами и междисциплинарного подхода с раннего неонатального периода. Клинические признаки имеют большое диагностическое значение, однако окончательный диагноз подразумевает идентификацию мутации в гене *FGFR2*.

Синдром Апера до настоящего времени остается врожденным заболеванием, многие молекулярные особенности которого необъяснимы и нуждаются в дальнейшем исследовании. Развитие и внедрение таргетных и генно-инженерных технологий позволят снизить риск развития осложнений у пациентов с синдромом Апера.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kajdic N., Spazzapan P., Velnar T. Craniosynostosis — Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18(2): 110–116. DOI: 10.17305/bjbm.2017.2083
2. Armand T., Schaefer E., Di Rocco F., Edery P., Collet C., Rossi M. Genetic bases of craniosynostoses: An update. *Neurochirurgie* 2019; 65(5): 196–201. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.10.003
3. Ясонов С.А. Синдромальные краниосиностоzy: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации. Редкая патология в педиатрии. *Педиатрия* 2012; 91(5): 108–116. [Yasonov S.A. Syndromic craniosynostoses: the main clinical manifestations and modern possibilities of rehabilitation. *Rare pathology in pediatrics. Peditriya* 2012; 91(5): 108–116. (in Russ.)]
4. Al-Namnam N.M., Jayash S.N., Hariri F., Rahman Z.A.A., Alshawsh M.A. Insights and future directions of potential genetic therapy for Apert syndrome: A systematic review. *Gene Ther* 2021; 28: 620–633. DOI: 10.1038/s41434-021-00238-w
5. Tan A.P., Mankad K. Apert syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) of associated intracranial anomalies. *Childs Nerv Syst* 2018; 34(2): 205–216. DOI: 10.1007/s00381-017-3670-0
6. Partoune S., Masereel M.C. Casclinique. Le syndrome d'Apert: acrocephalosyndactylie de type I [Apert syndrome or acrocephalosyndactylia type I]. *Rev Med Liege* 2021; 76(10): 715–718. French. PMID: 34632738
7. Benmiloud S., Chaouki S., Atmani S., Hida M. Le syndrome d'apert [Apert syndrome]. *Pan Afr Med J* 2013; 14: 66. French. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.66.2178
8. Freiman A., Tessler O., Barankin B. Apert syndrome. *Int J Dermatol.* 2006; 45(11): 1341–1343. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02745.x. PMID: 17076721
9. 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
10. Ludwig K., Salmaso R., Manara R., Cosmi E., Baldi M., Rugge M. Apert syndrome with fused thalami. *Fetal Pediatr Pathol* 2012; 31(6): 410–414. DOI: 10.3109/15513815.2012.659407
11. Ясонов С.А., Лопатин А.В., Маслов В.В., Васильев И.Г., Быстров А.В. Синдром Апера (Apert): современные возможности комплексного реконструктивного лечения. *Детская больница* 2011; 2: 51–54. [Yasonov S.A., Lopatin A.V., Maslov V.V., Vasiliev I.G., Bystrov A.V. Apert Syndrome: modern possibilities of complex reconstructive treatment. *Detskaya bol'nitsa* 2011; 2: 51–54. (in Russ.)]
12. Шведовченко И.В., Бардас А.А., Минькин А.В., Кольцов А.А. Современное представление об акроцефалосиндактилии у детей (по данным литературы). *Гений Ортопедии* 2013; 2: 90–97. [Shvedovchenko I.V., Bardas A.A., Minkin A.V., Koltsov A.A. The current view of views acrocephalosyndactylia in children (a review of literature). *Genii Ortopedii* 2013; 2: 90–97. (in Russ.)]

13. Benmiloud S., Chaouki S., Atmani S., Hida M. Apert syndrome. Pan Afr Med J 2013; 14: 66. French. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.66.2178
14. Yaghoobi R., Bagherani N., Tajalli M., Pazjar N. Apert syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76(6): 724. DOI: 10.4103/0378-6323.72479
15. Wenger T.L., Hing A.V., Evans K.N. Apert Syndrome. 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/> / Ссылка активна на 27.02.2024.
16. Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А., Письменова Н.Н., Долбня С.В., Стоян М.В. и др. Случай синдрома Апера у девочки. Медицинский вестник Северного Кавказа 2012; 4: 98–101. [Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Kuryaninova V.A., Pisisova N.N., Dolbnya S.V., Stoyan M.V. et al. The case of Apert's syndrome in the girl. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza 2012; 4: 98–101. (in Russ.)]
17. Белопасов В.В., Ткачева Н.В., Сопрунова И.В. Акроцефалосиндактилия I типа (синдром Апера). Русский журнал детской неврологии 2009; 4(4): 48–50. [Belopasov V.V., Tkacheva N.V., Soprunova I.V. Acrocephalosyndactyly type I (Aper syndrome). Russkii zhurnal detskoi nevrologii 2009; 4(4): 48–50. (in Russ.)]
18. Avery's Diseases of the Newborn, 11th Edition. Edited by Christine A. Gleason, 2023; 1849–1852
19. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Характеристика скелетных деформаций у пациентов с синдромами Апера, Крузона, Пфайффера. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(6): 57–62. [Koltunov D.E., Belchenko V.A. Characteristics of skeletal deformities in patients with Apert, Cruson, Pfeiffer syndrome. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2012; 7(6): 57–62. (in Russ.)]
20. Koca T.T. Apert syndrome: A case report and review of the literature. North Clin Istanbul 2016; 3(2): 135–139. DOI: 10.14744/nci.2015.30602
21. Wenger T., Miller D., Evans K. FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/> / Ссылка активна на 27.02.2024.
22. Calis M., Ozgur A., Ekin O., Vargel I. Correction of Brachymetatarsia and Medial Angulation of the Great Toe of Apert Foot By Distraction Osteogenesis: A Review of 7 Years of Experience. J Pediatr Orthop 2016; 36(6): 582–528. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000503
23. Dalben Gda S., das Neves L.T., Gomide M.R. Oral findings in patients with Apert syndrome. J Appl Oral Sci 2006; 14(6): 465–469. DOI: 10.1590/s1678-77572006000600014
24. Khong J.J., Anderson P., Gray T.L., Hammerton M., Selva D., David D. Ophthalmic findings in Apert's syndrome after craniofacial surgery: twenty-nine years' experience. Ophthalmology 2006; 113(2): 347–352. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.011
25. Agochukwu N.B., Solomon B.D., Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: otologic manifestations and clinical findings. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78(12): 2037–2047. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.09.019
26. Wenger T.L., Hopper R.A., Rosen A., Tully H.M., Cunningham M.L., Lee A. A genotype-specific surgical approach for patients with Pfeiffer syndrome due to W290C pathogenic variant in FGFR2 is associated with improved developmental outcomes and reduced mortality. Genet Med 2019; 21(2): 471–476. DOI: 10.1038/s41436-018-0073-x
27. Колтунов Д.Е., Бельченко В.А. Диагностика синдромальных форм краниосиностозов. Вопросы практической педиатрии 2013; 8(3): 52–55. [Koltunov D.E., Belchenko V.A. Diagnosis of syndromic forms of craniosynostoses. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2013; 8(3): 52–55. (in Russ.)]
28. Das S., Munshi A. Research advances in Apert syndrome. J Oral Biol Craniofac Res 2018; 8(3): 194–199. DOI: 10.1016/j.jobcr.2017.05.006
29. Vieira C., Teixeira N., Cadilhe A., Reis I. Apert syndrome: prenatal diagnosis challenge. BMJ Case Rep 2019; 12(12): e231982. DOI: 10.1136/bcr-2019-231982

Поступила: 18.12.23

Received on: 2023.12.18

Конфликт интересов:

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

Conflict of interests:

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