

Редкий случай краиносиностоза: Пфайффероподобный синдром в практике врача-неонатолога

Д.М. Мущерова¹, Е.А. Саркисян¹, Л.Д. Ворона^{1,2}, А.Б. Смолянникова¹, П.Р. Дерюгина¹, К.С. Зизюкина¹, Ю.Л. Ишутина², А.И. Крапивкин^{1,2}, П.В. Шумилов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 119620, Москва, Российская Федерация

A rare case of craniosynostosis: Pfeiffer-like syndrome in a neonatologist's practice

D.M. Muscherova¹, H.A. Sarkisyan¹, L.D. Vorona^{1,2}, A.B. Smolyannikova¹, P.R. Deryugina¹, K.S. Zizyukina¹, Yu.L. Ishutina², A.I. Krapivkin^{1,2}, P.V. Shumilov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, 117513, Moscow, Russian Federation

²V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, 119620, Moscow, Russian Federation

Краиносиностозы (МКБ-10: Q75.0) — патологические состояния, ассоциированные с преждевременным заражением черепных швов, приводящим к формированию деформации черепа, ограничению роста мозга и, без своевременного вмешательства, к серьезным неврологическим нарушениям. Они также тесно коррелируют с различными синдромальными патологиями и проявляются наличием дополнительных пороков развития у пациентов. Диагностическую сложность представляют ситуации, когда при наличии всех фенотипических признаков синдромального краиносиностоза, не удается выявить генетическую мутацию, что требует более тщательного обследования и широкой дифференциальной диагностики. В нижеприведенном клиническом наблюдении мы описываем уникальный случай Пфайффероподобного синдрома у ребенка без выявленной характерной генетической мутации и с благоприятным прогнозом для жизни.

Ключевые слова: гены FGFR, несиндромальные краиносиностозы, полноэкзомное секвенирование, Пфайффероподобный синдром, синдром Пфайффера.

Для цитирования: Мущерова Д.М., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Смолянникова А.Б., Дерюгина П.Р., Зизюкина К.С., Ишутина Ю.Л., Крапивкин А.И., Шумилов П.В. Редкий случай краиносиностоза: Пфайффероподобный синдром в практике врача-неонатолога. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2025; 70:(6): 77–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-77-87

Craniosynostoses (ICD-10: Q75.0) are pathological conditions associated with premature closure of the cranial sutures, resulting in cranial deformity, restricted brain growth and, without timely intervention, severe neurological disorders. They also correlate closely with various syndromal pathologies and are manifested by the presence of additional malformations in patients. Diagnostic difficulty is represented by situations when, in the presence of all phenotypic features of syndromal craniosynostosis, it is not possible to identify a genetic mutation, which requires a more thorough examination and a broad differential diagnosis. In the following clinical observation, we describe a unique case of Pfeiffer-like syndrome in a child with no identified characteristic genetic mutation and a favourable prognosis for life.

Key words: FGFR genes, non-syndromic craniosynostoses, whole-exome sequencing, Pfeiffer-like syndrome, Pfeiffer syndrome.

For citation: Muscherova D.M., Sarkisyan H.A., Vorona L.D., Smolyannikova A.B., Deryugina P.R., Zizyukina K.S., Ishutina Yu.L., Krapivkin A.I., Shumilov P.V. A rare case of craniosynostosis: Pfeiffer-like syndrome in a neonatologist's practice. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2025; 70:(6): 77–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2025-70-6-77-87

Краиносиноз (МКБ-10: Q75.0) — патологическое преждевременное сращение одного или нескольких черепных швов. По частоте встречаемости состояние занимает второе место среди краинофациальных аномалий, уступая лишь орофациальным расщелинам, и диагностируется примерно у 1 из 2000–2500 новорожденных [1, 2]. При этом, чаще всего в процесс вовлечены затылочные (40–55%), венечные (20–25%), лобные (5–15%) и лямбдовидные (<5%) швы [2]. В зависимости от вовлечения в процесс различных органов и систем, краиносинозы могут относиться к несиндромальным (85%, 0,7–6,4 на 10 000 живорожденных) или синдромальным (15%, 1 на 25 000 новорожденных) формам [2, 3]. При последних же, помимо раннего закрытия череп-

ных швов, часто наблюдаются нарушения дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата и органов чувств [4].

Среди синдромальных форм краиносинозов по частоте второе место занимает синдром Пфайффера (Pfeiffer syndrome, акроцефалосиндактилия V типа (AC5), МКБ-10: Q 87.0, OMIM #101600) — редкое генетическое заболевание, характеризующееся черепно-лицевой дисплазией в сочетании со скелетными аномалиями конечностей [1]. Патология наследуется по аутосомно-доминантному типу или развивается вследствие мутаций de novo [5]. По данным большинства авторов, частота встречаемости заболевания составляет 1 на 100 000 новорожденных детей, с одинаковой частотой среди представителей обоих полов [6, 7].

Развитие состояния определяют дефекты в генах рецептора фактора роста фибробластов (*fibroblast growth factor receptor*) — *FGFR1* и *FGFR2*, регулирующих экспрессию рецепторов фактора роста фибробластов и таким образом участвующих в преобразовании стволовых клеток в остеобласти в процессе эмбрионального развития [7, 8]. Мутации в этих генах вызывают продолжительную активацию сигнальных белков, результатом чего является преждевременное сращение костей черепа и аномальное формирование конечностей [9]. Согласно литературным данным, ген транскрипционного фактора спираль-петля-спираль *TWIST* (*helix-loop-helix transcription factor*), будучи регулятором гена

FGFR, также имеет свою роль в развитии аномального сращения костей черепа [10].

К наиболее часто встречающимся признакам патологии относятся: вариабельные, в зависимости от характера краниосиностоза, деформации черепа, гипертелоризм, экзофтальм, косоглазие, маленький нос с запавшей переносицей, недоразвитие челюстей, короткие средние фаланги, широкие и короткие большие пальцы рук и ног, сращение пальцев кистей и стоп, анкилоз локтевых суставов [9, 11]. У некоторых пациентов отмечается глухота из-за аномалий наружного слухового прохода и среднего уха [12]. Нарушение слуха у детей может приводить к задержке речевого развития, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на формировании интеллектуальных способностей в дальнейшем [7]. Летальный исход обусловлен выраженными респираторными нарушениями и прогрессирующей дыхательной недостаточностью, связанными с аномалиями развития дыхательных путей, обструктивным апноэ сна, а также тяжелой неврологической патологией и дефицитом, возникающим на фоне прогрессирующей гидроцефалии. Дополнительным отягощающим фактором часто становятся сопутствующие пороки развития головного мозга, такие как агенезия мозолистого тела, гипоплазия или агенезия мозжечка, аномалия Арнольда-Киари и другие [5, 13]. Гидроцефалия, возникающая преимущественно вследствие компрессии структур головного мозга в задней черепной ямке, нарушающей венозный отток и циркуляцию ликвора, характеризуется медленным прогрессированием. Это объясняет относительно продолжительный период субкомпенсации [14].

Диагностика синдрома Пфайффера основывается на данных физикального осмотра пациента, результатах рентгенологических исследований и молекулярно-генетических анализов [13, 15]. Первые признаки патологии возможно заметить еще пренатально, в конце II или начале III триместра [15, 16]. Наиболее часто у плода фиксируются аномальная форма черепа, вентрикуломегалия, гипертелоризм, экзофтальм, пороки развития конечностей, увеличение толщины воротникового пространства [16]. Ранняя пренатальная верификация синдрома Пфайффера имеет важное прогностическое значение, позволяя родителям принять информированное решение о пролонгировании беременности, а также дает возможность раннего планирования неонатальной тактики ведения и хирургической коррекции выявленных пороков развития [16]. Основными инструментальными методами обследования, применяемыми в постнатальном периоде, являются компьютерная томография костей черепа, магнитно-резонансная томография головного мозга и рентгенологическое исследование конечностей [9, 13].

© Коллектив авторов, 2025

Адрес для корреспонденции: Мушерова Диана Максимовна — ординатор первого года кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0009-0003-8625-7199,

Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0000-0001-7305-9036,

Ворона Любовь Дмитриевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет); ведущий научный сотрудник научного отдела Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID:0000-0003-0336-5761

Смолянникова Анастасия Борисовна — ординатор второго года кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0000-0001-8342-405X,

Дерюгина Полина Романовна — ординатор первого года кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0009-0006-0731-2172,

Зизюкина Карина Сергеевна — студентка VI курса Института материнства и детства Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0009-0005-9466-1081,

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), ORCID: 0000-0002-9567-6761,

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., проф., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; проф. кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российской национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-4653-9867

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Широкая вариабельность клинических проявлений обуславливает мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с синдромом Пфайффера [15, 17]. При этом показания и сроки оперативного вмешательства, а также операционно-анестезиологические риски позволяют объективно оценить показатели внутричерепного давления [13, 14].

Специфической терапии синдрома Пфайффера на данный момент не существует, основное внимание уделяется предотвращению тяжелых осложнений, в том числе хирургическим путем, а также проведению симптоматической терапии [13, 18].

Дифференциально-диагностический ряд включает другие синдромальные краниосиностозы, такие как синдромы Апера (OMIM #101200), Карпентера (OMIM #201000), Крузона (OMIM #123500), Сетре-Чотзена (OMIM #101400), Мюнке (OMIM #602849) и Джексона-Вейса (OMIM #123150) [13, 15]. Однако нужно отметить, что современные исследования опровергли прежнее представление о том, что только выше-приведенные синдромальные формы краниосиностозов имеют генетическую природу. Сегодня установлено, что как синдромальные, так и изолированные (несиндромальные) варианты заболевания могут быть обусловлены генетическими нарушениями. Причем в структуре синдромальных краниосиностозов не менее 20% случаев связаны с конкретными мутациями или хромосомными перестройками [19]. Также выявлено, что при несиндромальных формах краниосиностозов могут отмечаться сопутствующие нарушения развития, включающие деформации средней зоны лица, аномалии формирования орбит, дентина, расстройства слуха, дыхательные и когнитивные нарушения [19].

Ограниченнное количество литературных данных как по синдрому Пфайффера, так и по Пфайффероподобному синдрому обуславливает низкую информированность медицинского сообщества о данных состояниях, при наличии достаточно характерной клинической картины, что определяет важность описания детей с данными состояниями с целью их своевременной диагностики и предотвращения развития осложнений.

Ниже мы описываем клинический случай ребенка с Пфайффероподобным синдромом: фенотипом, соответствующим синдрому Пфайффера, но без характерных генетических мутаций и благоприятным прогнозом. Несмотря на существующую терминологию и новые представления об этиологии и патогенезе краниосиностозов, в результате проведенного поиска и анализа мировой литературы в поисковых системах и базах данных PubMed, ResearchGate, eLibrary, Google Scholar, Scopus, NIH по ключевым словам: *ген TWIST, ген FGFR1, ген*

FGFR2, несиндромальные краниосиностозы, полноэктомное секвенирование, Пфайффероподобный синдром, синдром Пфайффера, черепно-лицевой дизостоз, дисфагия, мы нашли всего лишь один случай Пфайффероподобного синдрома, описанный Su PH, et al. в 2009 году [10]. Ввиду схожести клинических признаков, становится целесообразным рассмотреть подходы к диагностике и лечению Пфайффероподобного синдрома на основании клинических данных, полученных при описании синдрома Пфайффера.

Цель: продемонстрировать особенности течения и диагностики Пфайффероподобного синдрома, фенотипически совпадающего с синдромом Пфайффера, но без генетических мутаций в генах *FGFR*.

Ниже приведено описание клинического случая Пфайффероподобного синдрома у ребенка Г. Было получено добровольное информированное согласие родителей на публикацию результатов обследования и лечения в медицинской литературе с образовательной целью.

Клинический случай

Мальчик Г. от матери 38 лет с отягощенным гинекологическим анамнезом, от 2 беременностей (1 — медикаментозный аборт) с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (донорский сперматозоид, экстракорпоральное оплодотворение, подсадка эмбриона), протекающей с угрозой прерывания в I и III триместрах. На 27 неделе гестации при проведении ультразвукового исследования были выявлены пороки развития плода: краниосиностоз, гипертelorизм, укороченные конечности. Роды естественные на 39 неделе беременности в головном предлежании. При рождении масса тела ребенка составляла 3000 г, длина — 48 см, окружность головы — 33 см, окружность груди — 34 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Отмечались множественные стигмы дизэмбриогенеза: высокий выпуклый лоб; маленький нос и узкие ноздри с отеком слизистой оболочки носа; экзофтальм; гипертelorизм; маленькая верхняя челюсть; относительное укорочение тела и конечностей; гипоплазированная грудная клетка; короткая шея; широкие, короткие пальцы. Вероятность пороков головного мозга и сердца требовали углубленного наблюдения за ребенком с целью определения дальнейшей тактики. Нарастающие признаки дыхательных расстройств, обусловленные затруднением самостоятельного дыхания через нос, аргументировали перевод ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Безрезультативность введения сосудосуживающих капель обусловила формирование носовых ходов с помощью интубационной трубки диаметром 2,0–2,5 мм, погруженной на глубину 4,5 см, с положительным

эффектом. Попытки удаления последних заканчивались ухудшением носового дыхания и повторной постановкой назальных протекторов. Уже в первые сутки жизни при проведении нейросонографии в родильном доме у новорожденного были выявлены расширение желудочковой системы, признаки дисгенезии мозолистого тела и субэпендимальные псевдокисты слева. Совокупность этих изменений настораживала в отношении наличия генетически обусловленной патологии и указывала на высокую вероятность синдромального поражения головного мозга, включая возможность краиносиностоза.

В связи с необычным фенотипом и данными нейросонографии ребенок был направлен на комплексное дообследование и лечение в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в профиль-

ное медицинское учреждение. В ходе проведения 3D-компьютерной томографии костей черепа отмечались признаки гидроцефалии, панкраносиностоз, врожденная узость носовых ходов (рис. 1а, 1б, 1в). По данным магнитно-резонансной томографии выявлены последствия внутрижелудочкового кровоизлияния, внутренняя окклюзионная гидроцефалия с блоком на уровне водопровода мозга, дисгенезия мозолистого тела и аномалия Арнольда-Киари, что также подтверждало необходимость поиска генетических мутаций (рис. 2а, 2б). Были получены отрицательные результаты кардиологического и неонатального скринингов. Сохранялись функционирующие фетальные коммуникации, гемодинамически незначимые. При отоакустической эмиссии звуковые сигналы слева не регистрировались.

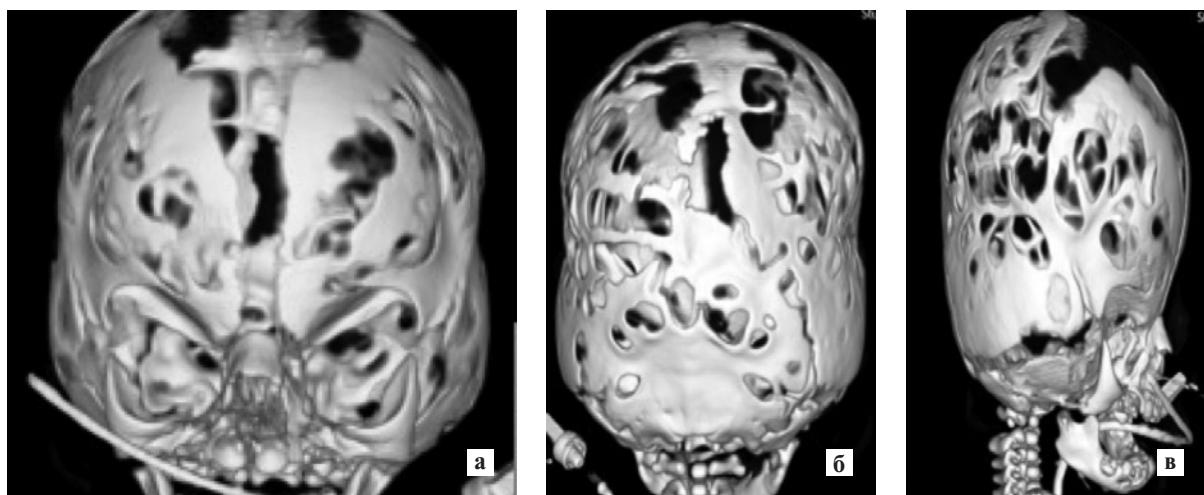


Рис. 1. 3D-компьютерная томография головы ребенка Г. — множественный краиносиностоз, краинолакуния. Вид спереди (а), вид сзади (б), вид сбоку (в)

Fig. 1. 3D-computed tomography of the head of child G. — multiple craniosynostosis, craniolacunia. Front view (a), rear view (б), side view (в)

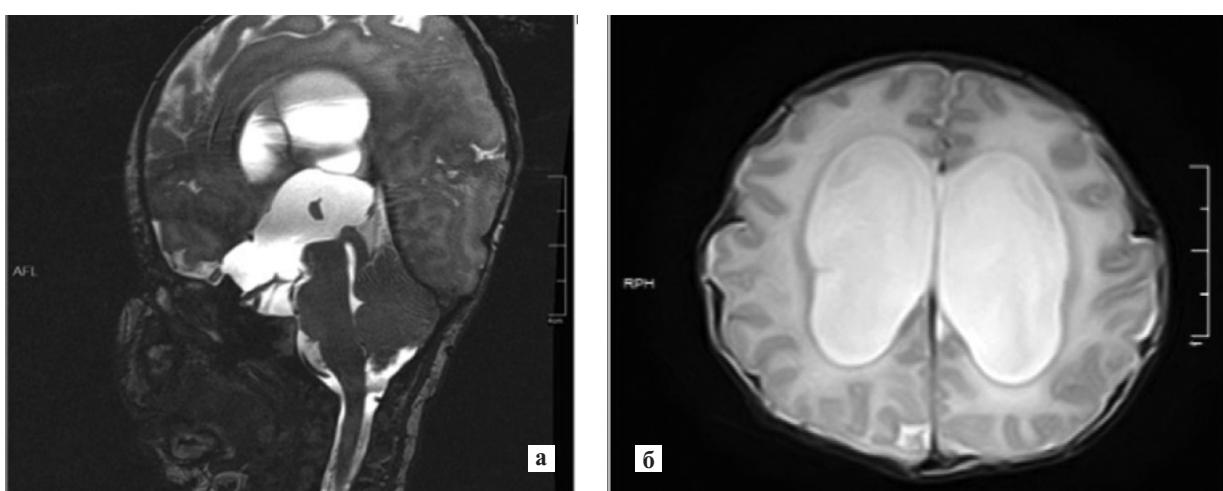


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга ребенка Г. Отмечаются внутренняя окклюзионная гидроцефалия, блок на уровне водопровода мозга; аномалия Арнольда-Киари, дисгенезия мозолистого тела. Сагиттальная проекция (а), аксиальная проекция (б)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of child G. Internal occlusive hydrocephalus, block at the level of the cerebral aqueduct; dysgenesis of the corpus callosum. Sagittal projection (a), axial projection (б)

С целью улучшения внешнего дыхания и нормализации оксигенации у ребенка с врожденной узостью носовых ходов требовалось проведение трахеостомии. Это послужило основанием для проведения микробиологических посевов, включая обязательные, а также дополнительные, в том числе трахеостомального аспираата. Выявление роста условно-патогенной флоры, наряду с тенденцией к нарастанию маркеров воспаления, аргументировало усиление назначенной эмпирической антибактериальной терапии. Дальнейшие оперативные вмешательства, длительная инфузционная терапия и частичное парентеральное введение нутриентов, а также массивный рост условно-патогенной флоры в микробиологических посевах из разных локусов: *Klebsiella pneumoniae* (включая панрезистентные штаммы), *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus*, обусловили длительность и характер проводимой антибактериальной терапии. Объем антибактериальной терапии представлен в Таблице 1, отражающей общие аспекты лечебных мероприятий.

Нарастание внутричерепной гипертензии у ребенка с врожденной окклюзионной гидроцефалией

лией с блоком на уровне водопровода мозга, аномалией Арнольда-Киари потребовали оперативного вмешательства в виде эндоскопической 3-вентрикулоцистерностомии, плексусэктомии, акведуктопластики и стентирования водопровода мозга в возрасте 28 суток жизни. В результате операции была устранена окклюзия ликворных путей, симптомы внутричерепной гипертензии регressedировали. Послеоперационный период протекал без особенностей. Вторым этапом в плановом порядке пациенту было рекомендовано проведение хирургического вмешательства по поводу панкраниосиностоза.

Наращающие к третьей неделе жизни симптомы дисфагии в виде частых срыгиваний и многократной рвоты, обусловили проведение ультразвукового сканирования органов брюшной полости, в ходе которого было выявлено наличие пилоростеноза. Диагноз подтвердился фиброзоэзофагостроуденоскопией, что послужило поводом к хирургической коррекции в возрасте 40 суток жизни. Наряду с анемией смешанного генеза требовалась коррекция развившихся гипопротеинемии и гипоальбуминемии.

Таблица 1. Объем проводимых лечебных мероприятий ребенку Г

Table 1. The volume of therapeutic measures provided to child G

| Направление терапии | Используемые препараты/методы | Примечания |
|---|---|--|
| Респираторная поддержка | Назальные протекторы | Искусственная вентиляция легких через трахеостомическую трубку с 28-х суток жизни, в связи с невозможностью самостоятельного дыхания |
| Антибактериальная терапия | Ванкомицин, меропенем | Развитие нозокомиальной инфекции |
| Трансфузии | Эритроцитарная масса, тромбоцитарный концентрат, альбумин 25% | Гемоглобин до 80 г/л. Тромбоциты до 48x10 ⁹ /л |
| Поддерживающая терапия | Нутритивная поддержка, антиациды, прокинетики, пробиотики, уход за трахеостомой, инсталляции глаз, анальгетики | |
| Хирургические вмешательства | | |
| Цель | Возраст | Метод |
| Нормализация внутричерепного давления, устранение окклюзионной гидроцефалии | 28 сутки жизни | Эндоскопическая 3-вентрикулоцистерностомия Акведуктопластика Плексусэктомия Стентирование водопровода мозга |
| Коррекция респираторных нарушений | 28 сутки жизни | Нижняя трахеостомия |
| Устранение врожденного пилоростеноза | 40 сутки жизни | Лапароскопическая пилоромиотомия |
| Коррекция деформаций черепа | 3 месяца 22 дня 11 месяцев | Краниопластика |
| Питание | | |
| Парентеральное питание (частичное, полное) | Аминовен, жировые эмульсии | |
| Энтеральное питание | Грудное молоко матери через зонд. В дальнейшем наращивание объема кормлений и переход на кормление через соску. | |

Необычный фенотип и множественные аномалии развития обусловили консультацию генетика, требовалось исключение синдрома Пфайффера, в частности 1 типа. По данным исследования дезоксирибонуклиновой кислоты на наличие специфических для синдрома Пфайффера мутаций в генах *FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3* методом прямого автоматического секвенирования патогенные и вероятно патогенные варианты мутаций обнаружены не были. Такой результат молекулярно-генетического исследования аргументировал рекомендацию по поводу проведения полноэкзомного секвенирования пациенту с целью выявления мутации, не входящей в классическую панель синдрома Пфайффера и синдромальных краиносинтозов, а также молекулярно-генетическое обследование родителей.

Обобщенная схема проводимой терапии ребенку Г. в неонатальном и раннем грудном возрасте представлена в Таблице 1.

В возрасте 2-х месяцев пациент в удовлетворительном состоянии и со стабильной прибавкой массы тела был выписан домой с рекомендациями по дальнейшей хирургической коррекции краиносинтоза.

При повторных госпитализациях в возрасте 3 месяцев 22 дней и 11 месяцев жизни пациенту была успешно выполнена краинопластика. В настоящий момент ребенку Г. 6 лет и благодаря своевременно проведенным лечебно-диагностическим мероприятиям, а также регулярному диспансерному наблюдению его состояние удовлетворительное, нервно-психическое развитие и антропометрические показатели соответствуют возрасту.

Обсуждение

Пренатальный период является очень важным этапом для нормального роста и развития плода. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что курение матери во время беременности, а также употребление ею алкоголя может значительно повышать риск развития краиносинтоза у ребенка [3, 10]. В данном случае беременность была планированная, и воздействие данных факторов на ребенка скорее было исключено.

Также, установлено, что риск возникновения мутаций *de novo*, приводящих к развитию синдрома Пфайффера, увеличивается при возрасте отца старше 35 лет [20]. В описываемом случае использовались вспомогательные репродуктивные технологии, в частности, донорский сперматозоид. К сожалению, мы не владеем информацией о возрасте донора, в связи с чем не представляется возможным оценить влияние данного фактора на развитие Пфайффероподобного синдрома у ребенка Г. Кроме того, хотелось бы отметить, что у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных

технологий, частота краиносинтозов немногим выше, чем при естественном зачатии, однако абсолютный риск остается очень низким [21]. С другой стороны, высокий риск передачи краиносинтоза потомству при наличии семейного анамнеза аргументирует применение вспомогательных репродуктивных технологий с генетическим тестированием на самых ранних стадиях развития эмбриона [22].

Скрининговое пренатальное ультразвуковое исследование может выявлять косвенные признаки, указывающие на возможный краиносинтоз у плода: деформацию черепа (брахицефалию, тригоноцефалию), патологическое снижение или увеличение окружности головы, а также сопутствующие лицевые дисморфии [9, 15]. При наличии указанных изменений, а также в случае отягощенного семейного анамнеза, рекомендовано проведение инвазивной пренатальной диагностики (хорионической биопсии или амниоцентеза) с целью раннего выявления синдромальной патологии [16, 20]. У наблюдавшего ребенка первые признаки Пфайффероподобного синдрома были выявлены при проведении скринингового ультразвукового исследования на 27 неделе гестации. Отсутствие в семейном анамнезе подобных случаев, а также желания провести пренатальное молекулярно-генетическое исследование у родителей, послужило причиной полного обследования ребенка только в постнатальном периоде.

Большинство детей с синдромом Пфайффера и Пфайффероподобным синдромом рождаются жизнеспособными и с возможностью сохранения нормально интеллекта [9]. Ранняя диагностика является отчасти залогом благоприятного исхода, так как своевременно начатая терапия значительно улучшает прогноз заболевания [9, 13]. Объем необходимых терапевтических и хирургических мероприятий решается в ходе обследования, а также зависит от типа краиносинтоза и синдромальной патологии. Пороки развития головного мозга у описываемого ребенка с краиносинтозом потребовали дифференциальной диагностики между синдромами Пфайффера, Апера и Круэзона [9].

Решающим моментом в постановке синдрома Пфайффера является проведение молекулярно-генетического исследования. Известно, что на основании локуса генетического дефекта и клинической картины выделяют 3 типа синдрома Пфайффера: чаще встречается 1-й тип (61%), 2-й тип (25%) и 3-й тип (14%) значительно реже [23]. В таблице 2 представлены сходства и различия наблюдавшихся признаков у нашего пациента с каждым из 3-х типов синдрома Пфайффера, а также единственным описанным в литературе случаем Пфайффероподобного синдрома.

Характер краиносинтоза при синдроме Пфайффера тесно коррелирует с типом синдрома

Таблица 2. Сравнительная характеристика генетических и фенотипических особенностей ребенка Г. с признаками синдрома Пфайффера и Пфайффероподобного синдрома [15, 18, 23]**Table 2. Comparative characteristics of genetic and phenotypic features of child G. with signs of Pfeiffer syndrome and Pfeiffer-like syndrome [15, 18, 23]**

| Признак | Синдром Пфайффера 1 типа | Синдром Пфайффера 2 типа | Синдром Пфайффера 3 типа | Описанный Su PH et al. в 2009 году случай Пфайффероподобного синдрома | Ребенок Г |
|---|---|--|---|--|---|
| Генетические мутации | В генах <i>FGFR1</i> , <i>FGFR2</i> | Преимущественно в гене <i>FGFR2</i> | Преимущественно в гене <i>FGFR2</i> | В генах <i>FGFR</i> не выявлены | В генах <i>FGFR</i> не выявлены |
| Наследование | Аутосомно-доминантное | Мутации <i>de novo</i> | Мутации <i>de novo</i> | Обследование родителей не проводилось | Обследование родителей не проводилось |
| Тяжесть состояния | Легкая/умеренная | Тяжелая | Тяжелая | Тяжелая | Тяжелая |
| Форма черепа | Брахицефалия | Выраженный краниосиностоз – форма «трилистника» или «листка клевера» | Увеличение головы в высоту | Деформация по типу «листка клевера» | Брахицефалия |
| Сращение швов черепа | Чаще коронарные швы, реже сагиттальный или лямбдовидные | Множественное сращение швов, включая коронарные, сагиттальный и ламбдовидные | Чаще билатеральный синостоз коронарных швов, сращение лямбдовидных или сагиттального швов | Полное преждевременное сращение сагиттальных и лямбдовидных, неполное закрытие коронарных швов | Панкраниосиностоз (бикоронарный, сагиттальный, билиамбдовидный) |
| Лицевой дисморфизм | | | | | |
| Гипоплазия средней трети лица | + | ++ | ++ | ++ | + |
| Гипертelorизм | + | ++ | ++ | + | + |
| Экзофтальм | +/- | ++ | ++ | + | + |
| Недоразвитие челюстных костей | + | + | + | + | + |
| Расщепление твердого неба | +/- | + | + | + | - |
| Расширенные плоские переносица и спинка носа | + | ++ | + | + | + |
| Аномалии развития конечностей | | | | | |
| Расширение фаланг первых пальцев на руках и ногах | + | + | + | + | + |
| Синдактилия | +/- | + | + | - | - |
| Лучелоктевой или плечелучевой синостоз | - | + | + | - | - |
| Анкилоз локтевых суставов | - | + | + | - | - |
| Интеллектуальное развитие | Обычно нормальное | Выраженная умственная отсталость | Выраженные когнитивные нарушения, часто тяжелые | Оценить не представлялось возможным | Нормальное |

Окончание Таблицы 2

| Признак | Синдром Пфайффера 1 типа | Синдром Пфайффера 2 типа | Синдром Пфайффера 3 типа | Описанный Su PH et al. в 2009 году случай Пфайффероподобного синдрома | Ребенок Г |
|-------------------------------|---|--|--|---|--|
| Неврологические осложнения | Редко | Часто (повышение внутричерепного давления, гидроцефалия) | Часто (гидроцефалия, судороги) | Обусловлены сопутствующей патологией | Окклюзионная гидроцефалия |
| Зрение и слух | Возможны экзофтальм, косоглазие, иногда туготоухость | Часто встречаются проблемы со зрением и слухом | Выраженные нарушения зрения и слуха | Двусторонняя костная атрезия наружного слухового прохода и гипоплазия стапеда | Снижение слуха на левом ухе |
| Продолжительность жизни | Обычно нормальная при комплексном лечении и хирургической коррекции | Часто сокращена из-за развития осложнений | Часто неблагоприятный прогноз: высокая младенческая смертность | Летальный исход на 41 сутки жизни | Неопределенная |
| Респираторные расстройства | Редко, умеренно выражены | Тяжелые респираторные нарушения | Тяжелые респираторные нарушения | Двусторонний стеноз хоан | Врожденная узость носовых ходов, потребность в трахеостоме |
| Явления дисфагии, пилорстеноз | Редко | Очень часто | Часто | Отсутствовали | Присутствовали |

и определяет тяжесть клинической картины: при 1 типе синоностоз ограничен коронарными швами, формируя брахицефалию или акроцефалию; 2 тип отличается массивным мультисиноностозом с формированием клевероподобного черепа; в типе 3, несмотря на отсутствие черепа по типу «листка клевера», также наблюдается множественное преждевременное сращение швов, приводящее к тяжелой диспропорции черепа [22]. В наблюдавшемся нами случае имел место панкраниосиноностоз, а визуально череп имел брахицефалическую форму.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у детей с синдромом Пфайффера характерно выявление дисгенезии мозолистого тела, аномалии Арнольда-Киари, внутричерепной окклюзионной гидроцефалии и признаков нарушений ликворооттока. Эти поражения отражают глубокие структурные и функциональные изменения мозга, обусловленные краиносиноностозом и генетическими мутациями, и существенно влияют на клиническое течение и прогноз заболевания [9, 12, 14, 23]. У ребенка Г. при проведении нейросонографии и магнитно-резонансной томографии отмечались признаки порока развития головного мозга: врожденная окклюзионная гидроцефалия с блоком на уровне водопровода мозга, дисгенезия мозолистого тела и аномалия Арнольда-Киари, что требовало проведения углубленного обследования с целью выявления генетической патологии.

Преждевременное закрытие черепных швов часто сопровождается недоразвитием средней зоны лица, что может вызывать сужение носовых ходов и нарушать дыхание как через нос, так и через рот. Такие анатомические изменения могут приводить к различным осложнениям, от обструктивного апноэ сна до повышения внутричерепного давления [2, 4]. Кроме того, у некоторых пациентов с синдромом Пфайффера наблюдается многоуровневая обструкция дыхательных путей, в том числе стеноз/атрезия хоан, ларинготрахеальные аномалии (хрящевой рукав трахеи), а также обструкция дыхательных путей, вызванная языком [12]. Наличие суженных носовых ходов у ребенка Г. определяло сохраняющуюся дыхательную недостаточность при попытках кормления и привело к необходимости выполнения нижней трахеостомии на 28 сутки жизни.

Преждевременное сближение швов также отрицательно влияет на развитие костных структур в периорбитальной зоне, что приводит к таким порокам развития, как гипертelorизм и неравномерное расположение глаз. В то же время повышение внутричерепного давления может вызвать отек диска зрительного нерва и, как следствие, привести к экзофтальму, а без своевременной компенсации к атрофии зрительного нерва и необратимой потере зрения [2]. У наблюдавшегося пациента с рождения отмечались гипертelorизм и экзофтальм, которые

были скорректированы после краниопластики. В настоящий момент сохраняется расходящееся содружественное косоглазие. Среди вторичных осложнений особое значение имеют амблиопия и экспозиционный кератит, в связи с чем пациенты с синдромом Пфайффера и Пфайффероподобным синдромом должны регулярно проходить осмотр у офтальмолога [24].

Тугоухость при синдроме Пфайффера встречается не менее чем у 50% пациентов, преимущественно носит кондуктивный (70%) характер и связана с аномалиями развития наружного и среднего уха: костной атрезией слухового прохода, дисплазией слуховых косточек и евстахиевой дисфункцией [7, 12]. Нарушение слуха усугубляет задержку речевого и когнитивного развития, что требует ранней диагностики и слуховой реабилитации [12, 20]. В ходе проведения отоакустической эмиссии наблюдаемому пациенту скрининговое исследование слева не было пройдено, что обусловило необходимость проведения повторного исследования, а также наблюдения у сурдолога.

Пороки развития конечностей являются характерным компонентом синдрома Пфайффера. Наиболее типичны широкие, укороченные большие пальцы (брахидаактилия), частичная или полная синдактилия, в отдельных случаях — радиальная девиация кистей и гипоплазия ногтевых фаланг. Эти изменения варьируют по выраженности в зависимости от типа синдрома и могут существенно ограничивать функции захвата и опоры, требуя ортопедической коррекции [1, 17]. У мальчика Г. отмечались слабо выраженные аномалии конечностей, включающие широкие, короткие пальцы на верхних и нижних конечностях, которые не вызывали проблем в процессе жизнедеятельности и не требовали хирургической коррекции.

Синдром дисфагии у пациентов с синдромом Пфайффера обусловлен краинофациальными аномалиями, включая гипоплазию средней зоны лица, узость носоглотки и обструкцию дыхательных путей, что приводит к затруднению глотания и нарушению приема пищи, особенно при тяжелых формах синдрома [12]. Кроме того, у некоторых пациентов отмечаются врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта, такие как пилоростеноз, кишечная мальформация и гастроэзофагеальный рефлюкс, которые дополнитель но усугубляют дисфагию и требуют специализированного наблюдения и терапии [12]. У наблюдавшего ребенка симптомы дисфагии и неадекватная прибавка массы тела отмечались с третьей недели жизни и были связаны с выявленным пилоростенозом. Проведение лапароскопической пилоромиотомии на 40 сутки жизни позволило устранить симптоматику и нормализовать нутритивный статус.

Современные технологии в области генной инженерии открывают возможности для раз-

работки препаратов, способных избирательно подавлять сигнальные каскады, вовлеченные в патогенез краниосиностозов. Одним из перспективных направлений считается применение ингибиторов тирозинкиназ при мутациях в генах *FGFR* [12, 23]. Вместе с тем, проведение таргетной терапии у пациентов с Пфайффероподобным синдромом вызывает сомнения в связи с отсутствием выявленных дефектов в генах рецепторов фактора роста фибробластов [12]. В настоящий же момент лечение пациентов как с синдромом Пфайффера, так и Пфайффероподобным синдромом включает: многоэтапные реконструктивные операции на лице и черепе, коррекцию респираторных и слуховых нарушений, симптоматическую и поддерживающую терапию, медико-генетическое консультирование [2].

Наше наблюдение подтверждает, что, несмотря на наличие у ребенка Г. характерной клинической картины синдрома Пфайффера 1 типа, найти генетическую мутацию не всегда представляется возможным. К сожалению, родители ребенка отказались от проведения полноэкзомного секвенирования, что не дает нам полного права исключить наличие другой схожей синдромальной патологии.

Заключение

В практике врача-неонатолога, а также большой команды специалистов, участвующей в ведении детей с краниосиностозами, крайне редко встречаются случаи, когда у новорожденного ребенка с выраженнымими признаками синдромальной патологии не выявляется характерной для нее мутации. Представленный клинический пример демонстрирует сочетание тяжелых врожденных пороков у ребенка с краинофациальным дизостозом и прогрессирующей окклюзионной гидроцефалией. Вопреки отсутствию мутаций в генах *FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3*, совокупность фенотипических особенностей, таких как брахицефалия, гипоплазия средней зоны лица и орбит, экзофтальм, недоразвитие верхней челюсти, сужение носовых ходов, утолщение фаланг больших пальцев кистей и стоп, наряду с нейровизуализационными признаками, включающими окклюзионную гидроцефалию и аномалию Арнольда-Киари, позволила расценить клиническую картину как Пфайффероподобный синдром, наиболее близкий по фенотипу к синдрому Пфайффера 1 типа.

Несмотря на научные исследования и технологические достижения, улучшающие клиническое ведение детей с краниосиностозами, этот врожденный порок развития остается сложным в ведении и лечении как для пациентов, так и для медицинских работников. Раннее специализированное медицинское вмешательство, не отличающееся от такого при синдроме Пфайффера и включающее нейрохирургическое лечение и лапаро-

скопическую коррекцию пилоростеноза, а также корректная антибиотикотерапия и поддержка энтерального питания способствовали стабилизации состояния описываемого ребенка и профилактике возможных осложнений.

Проведение полноэкомного секвенирования дезоксирибонуклиновой кислоты у новорожденных с неуточненной синдромальной патологией, включая краиносиностозы неясной этиологии, требующие интенсивной терапии, является важ-

ным шагом для углубленного понимания патогенеза заболевания и выявления скрытых генетических мутаций, что, в свою очередь, открывает перспективы для разработки таргетной терапии. Стремительное развитие фетальной хирургии, в свою очередь, открывает перспективы коррекции врожденных пороков еще в антенатальном периоде, что, безусловно, является важнейшим фактором улучшения качества жизни в последующем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Jang M.J., Ahn M.B.* Effect of Growth Hormone Therapy on a 4-Year-Old Girl with Pfeiffer Syndrome and Short Stature: A Case Report. Children (Basel). 2022; 9(4): 547. DOI: 10.3390/children9040547
- Katouni K., Nikolaou A., Mariolis T., Protopero V., Chrysikos D., Theofilopoulou S., et al.* Syndromic Craniosynostosis: A Comprehensive Review. Cureus. 2023; 15(12): e50448. DOI: 10.7759/cureus.50448
- Yapijkas C., Pachis N., Sotiriadou T., Vaila C., Michopoulos V., Vassiliou S.* Molecular Mechanisms Involved in Craniosynostosis. In Vivo. 2023; 37(1): 36–46. DOI: 10.21873/invivo.13052
- Casteleyn T., Horn D., Henrich W., Verloren S.* Differential diagnosis of syndromic craniosynostosis: a case series. Arch Gynecol Obstet. 2022; 306(1): 49–57. DOI: 10.1007/s00404-021-06263-9
- Kantaputra P.N., Angkurawaranon S., Khwanngern K., Ngamphiw C., Intachai W., Adisornkanj P., et al.* Clinical and Genetic Studies of the First Monozygotic Twins with Pfeiffer Syndrome. Genes (Basel). 2022; 13(10): 1850. DOI: 10.3390/genes13101850
- Rai R., Iwanaga J., Dupont G., Oskouian R.J., Loukas M., Oakes W.J., et al.* Pfeiffer type 2 syndrome: review with updates on its genetics and molecular biology. Childs Nerv Syst. 2019; 35(9): 1451–1455. DOI: 10.1007/s00381-019-04244-7
- Пашков А.В., Свистушкин В.М., Гадалева С.В., Наумова И.В., Клячко Д.С.* Аномалия развития уха у ребенка с синдромом Пфайффера. Российская оториноларингология. 2019; 18(5): 102–105. [Pashkov A.V., Svistushkin V.M., Gadaleva S.V., Naumova I.V., Klyachko D.S. Ear abnormality in a child with Pfeiffer syndrome. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2019; 18(5): 102–105. (in Russ.)] DOI: 10.18692/1810-4800-2019-5-102-105
- Katsuragi S.Y., Hirose E., Arai Y., Otsuki Y., Ohki S., Kobayashi H.* Autopsy Case of Pfeiffer Syndrome Type 2, a Phenotype of Fibroblast Growth Factor Receptor-Associated Craniosynostosis Syndromes, with Tracheal Cartilage Sleeve and Abnormal Hyperplasia of Bronchial Cartilages. Am J Case Rep. 2021; 22: e932450. DOI: 10.12659/AJCR.932450
- Православная О.В., Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Левченко Л.А., Кантутис С.С., Ишутина Ю.Л. и др.* Синдром Пфайффера: современный взгляд на особенности течения у новорожденных детей (обзор литературы). Педиатрия Восточная Европа. 2023; 11(4): 495–505. [Pravoslavnaya O.V., Sarkisyan E.A., Vorona L.D., Levchenko L.A., Kantutis S.S., Ishutina Y.L. et al. A Modern View of the Peculiarities of Managing Children with Pfeiffer Syndrome (A Literature Review). Pediatrija Vostochnaja Evropa 2023; 11(4): 495–505. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2023.11.4.006
- Su P.H., Chen J.Y., Lee I.C., Ng Y.Y., Hu J.M., Chen S.J.* Pfeiffer-like syndrome with holoprosencephaly: a newborn with maternal smoking and alcohol exposure. Pediatr Neonatol. 2009; 50(5): 234–8. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60069-3
- Danso K.A., Akuaku R.S., Young F.N.A., Wiafe S.A.* Pfeiffer syndrome type 3 with FGFR2 c.1052C>G (p.Ser351Cys) variant in West Africa: a case report. Pan Afr Med J. 2021; 40: 136. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.136.31395
- Wenger T., Miller D., Evans K.* FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview. 1998 [updated 2020]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301628
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение синдрома Пфайффера. Ассоциация генетиков и неврологов — 2017. [Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of Pfeiffer syndrome. Year of approval: 2017. Association of Geneticists and Neurologists. (in Russ.)] <https://med-gen.ru/docs/pfayfer.pdf> \ Ссылка активна на 30.10.2025
- Vankipuram S., Ellenbogen J., Sinha A.K.* Management of Chiari 1 Malformation and Hydrocephalus in Syndromic Craniosynostosis: A Review. J Pediatr Neurosci. 2022; 17(Suppl 1): S67–S76. DOI: 10.4103/jpn.JPN_49_22
- Tie H.X., Li T.G., Xu F.R., Wu W.R., Ma B.* An early prenatal diagnosis of type III Pfeiffer syndrome: a case description. Quant Imaging Med Surg. 2024; 14(12): 9835–9840. DOI: 10.21037/qims-24-440
- Hu Z.Y., Lin S.M., Zhu M.J., Cheung C.K., Liu T., Zhu J.* Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome type 2 with increased nuchal translucency. Clin Case Rep. 2021; 9(10): e05001. DOI: 10.1002/ccr3.5001
- Justus J.O.* Pfeiffer Syndrome (Acrocephalosyndactyly) With Significant Syndactyly and Brachydactyly: A Case Report. Clin Med Insights Case Rep. 2025; 18: 1179547625135333. DOI: 10.1177/1179547625135333
- Mahmud N., Abdul Latif H., Mohd Zaki F., Goh B.S.* Tracheal cartilaginous sleeve in Pfeiffer syndrome: lesson learnt from its rarity. BMJ Case Rep. 2021; 14(4): e236888. DOI: 10.1136/bcr-2020-236888
- Wu X., Gu Y.* Signaling Mechanisms Underlying Genetic Pathophysiology of Craniosynostosis. Int J Biol Sci. 2019; 15(2): 298–311. DOI: 10.7150/ijbs.29183
- Mosallli R., Fatma A., Almatrafi M.A., Mazroua M., Paes B.* De Novo Heterozygous Mutation in FGFR2 Causing Type II Pfeiffer Syndrome. Case Rep Genet. 2022; 2022: 4791082. DOI: 10.1155/2022/4791082
- Liberman R.F., Getz K.D., Heinke D., Luke B., Stern J.E., Declercq E.R., et al.* Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. Birth Defects Res. 2017; 109(14): 1144–1153. DOI: 10.1002/bdr2.1055

22. Taylor J.A., Bartlett S.P. What's New in Syndromic Craniostenosis Surgery? *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140(1): 82e-93e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003524
23. Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Шумилов П.В., Дерюгина П.Р., Слока В.Я., Левченко Л.А. и др. Синдром Пфайффера 2-го типа в практике врача-неонатолога и педиатра: клиническое наблюдение. *Педиатрия Восточная Европа.* 2024; 12(4): 632–644. [Sarkisyan H., Vorona L., Shumilov P., Der-
yugina P., Sloka V., Levchenko L., et al. Pfeiffer Syndrome Type 2 in Neonatologist and Pediatrician Practice: A Case Report. *Pediatrija Vostochnaja Evropa.* 2024; 12(4): 632–644. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2024.12.4.011
24. Dalmas F., Pech-Gourg G., Gallucci A., Denis D., Scavarida D. Craniostenosis and oculomotor disorders. *Neurochirurgie.* 2020; 66(2): 91–96. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.10.010

Поступила: 01.09.25

Информированное согласие:

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

Конфликт интересов:

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

Received on: 2025.09.01

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

Conflict of interest:

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