

УДК 616-007-056.7-053.31:575.191

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.13 EDN: LXPIGX

СИНДРОМ НОЯ-ЛАКСОВОЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА НЕОНАТОЛОГА© **Каширская Е.И.¹, Симонян А.М.², Молев Д.А.^{1,2}, Ажкамалов С.И.^{1,2}, Демидова Р.А.¹**¹Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121²Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Россия, 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6*Резюме*

Цель. Представить клинический случай редкого орфанного заболевания на примере демонстрации синдрома Ноя-Лаксовой, выставленного по характерным фенотипическим особенностям.

Методика. На основании литературных данных в работе подробно описаны новейшие научные изыскания по результатам изучения синдрома Ноя-Лаксовой. Проведен анализ анамнестических данных описываемого в статье клинического случая, материалов медицинской карты стационарного больного, результатов клинических и дополнительных исследований.

Результаты. Описан случай тяжелого редкого заболевания, приводящего к смерти больного. Продемонстрирован диагностический алгоритм поиска. Приведены характерные фенотипические особенности и клинические проявления синдрома. В связи с прогрессированием и совершенствованием медицинской помощи в неонатальной практике отмечено увеличение продолжительности жизни пациентов с синдромом Ноя-Лаксовой.

Заключение. Представленный в статье клинический пример показывает возможности диагностики редкого орфанного заболевания без генетической верификации. В данном случае диагноз синдрома Ноя-Лаксовой был поставлен на основании ярких и специфических фенотипических черт. Знакомство врачей с редкой патологией направлено на расширение диагностических способностей в неонатальной практике.

Ключевые слова: синдром Ноя-Лаксовой, орфанное заболевание, фенотипические особенности.

NOAH-LAKSOVA SYNDROME IN THE PRACTICE OF A NEONATOLOGIST

Kashirskaya E.I.¹, Simonyan A.M.², Molev D.A.^{1,2}, Azhkamalov S.I.^{1,2}, Demidova R.A.¹¹Astrakhan State Medical University, 121, Baku St., 414000, Astrakhan, Russia²Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishchevov, 6, Medikov St., 414011, Astrakhan, Russia*Abstract*

Objective. Present a clinical case of a rare orphan disease using the example of Noah-Laksova syndrome, identified by characteristic phenotypic features.

Methods. Based on literature data, the work describes in detail the latest scientific research on the results of studying Noah-Laksova syndrome. An analysis was carried out of the anamnestic data of the clinical case described in the article, materials from the inpatient chart, and the results of clinical and additional studies.

Results. A case of a severe rare disease leading to the death of the patient is described. A diagnostic search algorithm is demonstrated. The characteristic phenotypic features and clinical manifestations of the syndrome are given. Due to the progression and improvement of medical care in neonatal practice, an increase in the life expectancy of patients with Noah-Laksova syndrome has been noted.

Conclusion. The clinical example presented in the article shows the possibilities of diagnosing a rare orphan disease without genetic verification. In this case, the diagnosis of Noah-Laksova syndrome was made on the basis of striking and specific phenotypic features.

Keywords: child, Noah-Laksova syndrome, orphan disease, phenotypic features.

Введение

Синдром Ноя-Лаксовой – редкое генетическое заболевание, как правило, с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся множественными летальными врожденными аномалиями и задержкой внутриутробного развития плода. Впервые об этом заболевании сообщили Ричард Ной в 1971 г. и Рената Лаксова в 1972 г. Большая часть детей с данной патологией либо рождаются мертвыми, либо умирают в неонатальном периоде [1, 2, 9]. Диагноз обычно ставится в третьем триместре беременности или в период новорожденности. В литературе описаны случаи пренатальной диагностики заболевания и прерывания беременности по решению семьи [4]. Многие авторы считают, что Синдром Ноя-Лаксовой обусловлен биаллельными вариантами трех генов, участвующих в дефиците серина и расширяющих спектр нарушений, ассоциированных с мутацией в гене PHGDH, PSAT1 и PSPH [7]. В литературе описаны многочисленные признаки синдрома Ноя-Лаксовой: микроцефалия, ихтиоз, скошенный лоб, короткая шея, синдактилия пальцев стоп и кистей [8]. Заболевание характеризуется также широким спектром тяжелых морфологических нарушений центральной нервной системы: агенезией мозолистого тела, атрофией извилин мозга, гипоплазией мозжечка [6]. Данный синдром отмечается очень редко, но чаще – в популяциях с близкородственными браками [5, 7]. До 2011 г. самая длительная продолжительность жизни (9 недель) ребенка с Синдромом Ноя-Лаксовой была описана в работе М. Ugras (2006) [10]. С развитием технологий в литературе стали появляться сообщения об увеличении длительности жизни таких детей. В 2017 г. впервые были описаны возможности секвенирования и выявления замен в гене PHGDH при данном синдроме, а также приведен клинический случай неполной формы данного синдрома, при которой продолжительность жизни ребенка на момент публикации статьи составила более 2 лет [3].

Таким образом, к настоящему времени этиологически значимая причина синдрома Ноя-Лаксовой установлена и ждет терапевтического решения с использованием генно-инженерных технологий.

Целью работы явилось описание редкого орфанного заболевания, синдрома Ноя-Лаксовой, на примере, наблюдаемого в клинике ребенка.

Методика

В работе использованы последние литературные данные, касающиеся синдрома Ноя – Лаксовой. Проведен анализ литературных источников. Подробно исследованы анамнестические данные больной, собран наследственный анамнез. Проанализированы данные медицинской карты ребенка во время нахождения в стационарных условиях, результаты клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных исследований.

Описание клинического случая

В перинатальный центр ГБУЗ АО «АМОКБ» на роды поступила беременная женщина, приехавшая из Чеченской Республики. На учете в женской консультации женщина состояла с 7 недель беременности по месту жительства в Чеченской Республике. Данная беременность была второй. Первая беременность закончилась путем операции кесарева сечения и рождением здоровой девочки.

Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне железодефицитной анемии легкой степени. Женщина получала препараты железа. При обследовании в I триместре беременности патологии плода выявлено не было. Впервые отклонения в развитии плода были обнаружены во время проведения УЗИ на 21 неделе беременности. Выявленные размеры плода соответствовали сроку беременности 19 недель. Задержка внутриутробного развития плода сочеталась с аномальной постановкой стоп и тенденцией к маловодию. Проведенное цитогенетическое исследование установило нормальный кариотип плода женского пола. На сроке 25 недель 5 дней была проведена консультация генетика, в ходе которой выявлено замедление роста плода (ранняя форма), высокий риск синдромальной патологии.

В III триместре во время проведения УЗИ на сроке 29 и 30 недель гестации центильным методом было установлено, что все размеры плода находятся ниже 1 перцентиля. Кроме того, были обнаружены признаки врожденных пороков развития: микроцефалия, дисгенезия (вероятно,

агенезия) мозолистого тела, черепные дисморфии (скошенный лоб, микрогнатия), стопы-качалки. Отмечался высокий риск синдромальной или хромосомной патологии. В 35 недель 6 дней беременности проводилось повторное УЗИ, которое выявило непропорциональные размеры плода, задержку роста плода. Отмечался высокий риск хромосомной аномалии.

Девочка родилась на сроке 38 недель 3 дня с весом 1900 г, ростом 40 см., окружностью головы 26 см. В родах отмечались признаки внутриутробной гипоксии плода, неустойчивое положение плода, светло-зеленые воды. Оценка по шкале Апгар составила 7/7 баллов. При рождении выявлены множественные врожденные пороки развития со стороны опорно-двигательного аппарата и ЦНС (микроцефалия, агенезия мозолистого тела). Через 20 минут после рождения ребенок был переведен из родильного блока в отделение реанимации и интенсивной терапии. После поступления в отделение отмечалось нерегулярное дыхание с судорожными подвздохами, снижение сатурации до 83%. Ребенка была начата интенсивная терапия и аппаратная ИВЛ.

При осмотре девочки обращало внимание сочетание множественных дефектов развития: множественные стигмы дисэмбриогенеза, пороки развития ЦНС (дисгенезия мозолистого тела, микроцефалия); врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата (двухсторонняя пяточно-вальгусная косолапость, в локтевых и межфаланговых суставах сгибательная контрактура, патологическая установка кистей). Отмечалась тяжелая задержка развития роста и веса (ростовесовые показатели ниже 3 перцентиля).



Рис. 1. Внешний вид ребенка при поступлении в отделение

Патологический процесс представлен врожденными пороками развития опорно-двигательного аппарата и ЦНС (двухсторонняя пяточно-вальгусная косолапость, в локтевых и межфаланговых суставах сгибательная контрактура, патологическая установка кистей, микроцефалия, дисгенезия мозолистого тела)

Изменения со стороны кожного покрова характеризовались ихтиозоподобными трансформациями: у ребенка с рождения кожные покровы были покрыты пленкой, типа коллодия, похожими на пергамент. При визуальном осмотре обращала на себя малые размеры окружности головы, скошенный затылок, преобладание лицевого черепа над мозговым. Ушные раковины деформированы.

По результатам консультации офтальмолога была диагностирована врожденная катаракта ОУ. Общий анализ крови выявил анемию тяжелой степени. Выставлен предварительный диагноз: неиммунная водянка плода, возможно, инфекционного генеза.



Рис. 2. Внешний вид ребенка

Голова очень маленьких размеров, скошенный затылок, преобладание лицевого черепа над мозговым. Ушные раковины деформированы.

На 6 сутки пациентка была переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, за время нахождения в котором состояние было стабильным. Проведенный расширенный неонатальный скрининг выявил первичный иммунодефицит. Со стороны кожных покровов отмечалась положительная динамика: после крупнопластинчатого шелушения кожного покрова сохраняется мелкопластинчатое шелушение на руках и ногах, покраснение в естественных складках. Ребенок был осмотрен дерматологом, выставлен диагноз «ихтиоз ламеллярный».

С целью дальнейшей тактики ведения новорожденного ребенка была проведена телемедицинская консультация с ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, по результатам которой на основании данных визуального осмотра ребенка и инструментального исследования были установлены фенотипические признаки синдрома Ноя-Лаксовой. Определен неблагоприятный прогноз для жизни и необходимость проведения симптоматической терапии. Рекомендована паллиативная помощь.

Далее ребенок в условиях стационара находился под наблюдением врача неонатолога в течение 2 месяцев жизни. Получал симптоматическую терапию, уход за кожными покровами и вскармливание по возрасту.

В динамике, на третьем месяце жизни состояние ребенка ухудшилось, в связи с чем девочка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации. При поступлении состояние тяжелое. Кожный покров бледно-розовый, с мраморностью, элементами крупнопластинчатой десквамации эпителия, усилен венозный рисунок. Трещины кожи в области естественных складок, эрозии в

ягодичной области. В паховой области, в правой половине живота, в верхней части спины гиперемия, пастозность на нижних конечностях.

Патологический процесс представлен десквамативно-эрозивными изменениями эпителия кожного покрова. В легких дыхание проводилось одинаково во все отделы, ослабленное, выслушивались единичные проводные хрипы из носоглотки. ЧДД 46/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 152 уд/мин. АД – 66/36(46) мм.рт.ст. Живот увеличен в объеме, мягкий, доступен пальпации. Перистальтика выслушивалась. По желудочному зонду отделяемого не было. Ребенок мочился самостоятельно.



Рис. 3. Внешний вид ребенка при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации

Тяжесть состояния обусловлена перспирацией в виду большой площади поражения тела на фоне основного заболевания, угнетением ЦНС, белково-энергетической недостаточностью. Лечебные манипуляции включали: 1) Охранительный режим, кувез (температура – 32°C, влажность – 70%), 2) Инфузионная терапия, 3) Антибактериальная терапия (цефепим 50 мг/кг × 2 раза в сутки, внутривенно), 4) Энтеральное питание через зонд, 5) Обработка кожи раствором антисептиков (0,05% водный раствор хлоргексидина биглюконата, мазь «Бетаметазон» точечно 1 раз в сутки), увлажнение кожи д-пантенолом каждые 2 часа, 6) Форкан в лечебной дозе на фоне проводимой терапии (12 мг/кг, per os 1 раз в день), 7) Фолиевая кислота (0,0005 × 1 раз в сутки, per os с целью профилактики и лечения анемии), 8) Холекальциферол (500 МЕ (1 капсула), per os 1 раз в сутки с целью профилактики рахита).

Ввиду большой потери жидкости через раневые поверхности кожи и имеющийся дефицит веса в качестве частичного парентерального питания, по решению врачебной комиссии назначен аминовен-инфант.

На вторые сутки нахождения в условиях реанимационного отделения отметилась отрицательная динамика в состоянии ребенка. Девочка крайне тяжелая. Апноэ, брадикардия (ЧСС – 90/мин), бледность кожного покрова, выраженное угнетение ЦНС до комы (по шкале комы Глазго 5-6 баллов). Сатурация – 78%.

Ребенку начата аппаратная ИВЛ. Несмотря на проводимые мероприятия сохранялась выраженная бледность, с периоральным и дистальным цианозом. Сатурация – 80%. ИВЛ была продолжена на более «жестких» параметрах (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси – 100%). В легких дыхание проводилось одинаково во все отделы, ослабленное. Спонтанное дыхание не отмечалось.

Сатурация – 70%. Живот увеличен в объеме, плотноватый. Гепатомегалия. Ребенок перестал мочиться.

Несмотря на проводимую аппаратную ИВЛ, с максимально возможными параметрами, отмечалась недостаточность кровообращения с нарушением сердечной деятельности в виде глухости сердечных тонов, брадиаритмии. Начата кардиоподдержка.

Через 15 минут терапии агональное состояние. Сознание отсутствует. Атония. Адинамия. На фоне проводимой ИВЛ (с максимально возможными параметрами), кардиотонической и инфузионной терапией зарегистрирована асистолия и клиническая смерть ребенка.

Начаты реанимационные мероприятия. Без эффекта. Учитывая бесперспективность и отсутствие эффекта от проводимых реанимационных мероприятий, а также наличие функциональных (отсутствие сознания, самостоятельного дыхания, рефлекторного ответа на раздражители) и биологических (максимальное расширение зрачков, бледность с цианотичным оттенком, участки гипостазов кожных покровов, гипотермия) посмертных изменений, через 30 минут констатирована биологическая смерть ребенка, и реанимационные мероприятия были прекращены.

Обсуждение клинического случая

Представленный клинический случай демонстрирует возможность постановки диагноза без генетической верификации на основании ярких фенотипических проявлений синдрома Ноя-Лаксовой. Следует отметить увеличение продолжительности жизни детей с данной патологией, что наглядно представлено на данном примере. К сожалению, дети с данной патологией живут крайне мало. Большинство умирают в неонатальном периоде. Приведенный клинический пример интересен прежде всего сравнительно длительной продолжительностью жизни больного, сопоставимым со случаем, описанным в работе М. Ugras (2006) [6].

Заключение

В виду редкости встречаемости данного орфанного заболевания каждый клинический случай представляет интерес и должен быть представлен медицинскому сообществу в целях накопления знаний и поиска путей терапевтического воздействия. Представленные современной наукой возможности секвенирования и выявления замен в гене RHGDH при синдроме Ноя-Лаксовой открывают новые перспективы генно-инженерной терапии редкого орфанного заболевания во благо жизни и здоровья детей.

Литература (references)

1. Верисокина Н.Е., Вдовина Т.М., Климов Л.Я. и др. Клиническое наблюдение синдрома Ноя-Лаксовой у новорожденного ребенка // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского – 2020. – Т.99, №5. – С. 249-254. [Verisokina N.E., Vdovina T.M., Klimov L.YA. i dr. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. Pediatrics named after G.N. Speransky. – 2020. – Т.99, N5. – P. 249-254. (in Russian)]
2. Ильина Е.Г., Новикова И.В., Лиштван Л.М. и др. Синдром Ноя-Лаксовой-Повышиловой: 4 случая из республики Беларусь и обзор литературы // Медицинская генетика – 2009. – Т.8, №7(85). – С. 42-47. [Il'ina E.G., Novikova I.V., Lishtvan L.M. i dr. *Medicinskaya genetika*. Medical genetics. – 2009. – Т.8, N7 (85). – P. 42-47. (in Russian)]
3. Лязина Л.В., Бодюль Н.Н., Вохмянина Н.В. и др. Возможности оказания медицинской помощи в современных условиях на примере семьи с наследственной патологией // Медицинская генетика. – 2017. – Т.16, №10. – С. 51-54. [Lyazina L.V., Bodyul' N.N., Vohmyanina N.V. i dr. *Medicinskaya genetika*. Medical genetics. – 2017. – Т.16, N10. – P. 51-54. (in Russian)]
4. Маланина Е.Н., Касымова Д.Р., Азизов Р.Р. и др. Пренатальная диагностика редкого синдрома с широким спектром мальформаций головного мозга: описание случая, дифференциальная диагностика, обзор литературы // Пренатальная диагностика. – 2011. – Т.10, №2. – С. 138-145. [Malanina E.N.,

- Kasymova D.R., Azizov R.R. i dr. *Prenatal'naya diagnostika*. Prenatal diagnosis. – 2011. – Т.10, N2. – P. 138-145. (in Russian)]
5. Мелашенко Т.В., Милаевская И.Р., Леина Л.М. Случай синдрома Ноя-Лаксовой (Neu-Laxova) // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – №5. – С. 121-124. [Melashenko T.V., Milyavskaya I.R., Leina L.M. *Vestnik dermatologii i venerologii*. Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2011. – N5. – P. 121-124. (in Russian)]
 6. Михеева Н.Г., Ильина Е.Г., Новикова И.В. и др. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. XXXVII. Синдром Ноя-Ласковой // Пренатальная диагностика. – 2009. – Т.8, №3. – С. 213-217. [Miheeva N.G., Il'ina E.G., Novikova I.V. i dr. *Prenatal'naya diagnostika*. – 2009. – Т.8, N3. – P. 213-217 (in Russian)]
 7. Bourgon N., Chen R., Grangé G. and etc. Neu Laxova syndrome and megacystis in the first trimester: Broadening the fetal phenotype. *Prenatal Diagnosis*. – 2023. – V.43, N13. – P. 1666-1670.
 8. Dilli D., Yasar H., Dilem U. and etc. Neu - Laxova syndrome in an appropriated for gestational age newborn. *Indian Journal of Dermatology*. – 2008. – V.74. – P. 487-489.
 9. Kaur A., Suranagi V., Patil K. and etc. Neu-Laxova Syndrome: An Unusual Association with Kyphosis // *Turkish Journal of Pathology*. – 2018. – V.34, N3. – P. 259-261.
 10. Ugras M., Kocak G. Neu-Laxova syndrome: a case report and review of the literature // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2006. – V.20, N9. – P. 1126-1128.

Информация об авторах

Каширская Елена Игоревна – доктор медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kmn2001@mail.ru

Симонян Арташес Мушегович – главный врач ГБУЗ Минздрава Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой». E-mail: mail@odkb30.ru

Молев Дмитрий Андреевич – заведующий отделением анестезиологии и реанимации №3 ГБУЗ Минздрава Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», ассистент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dimamolev@yandex.ru

Ажкамалов Станислав Ильнурович – кандидат медицинских наук, врач-невролог ГБУЗ Минздрава Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», ассистент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stasdok@gmail.com

Демидова Римма Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: rimmademidova.rad@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.10.2024

Принята к печати 12.12.2024