© Коллектив авторов, 2015

Д.Ю. Овсянников, Е.В. Степанова, М.А. Беляшова

ТОРАКОАСФИКТИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ (СИНДРОМ ЖЁНА)

Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

Ovsyannikov D.Yu., Stepanova E.V., Belyashova M.A.

ASPHYXIATING THORACIC DYSPLASIA (ALSO KNOWN AS JEUNE SYNDROME)

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Синдром Жёна (СЖ) (синоним: торакоасфиктическая дистрофия) – редкое генетически гетерогенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся развитием генерализованной остеохондродисплазии, аномалиями костной системы, поражением внутренних органов и глаз. В основе синдрома лежат мутации в генах *IFT80, DYNC2H1, WDR19, TTC21B*, расположенных в локусах хромосом 3q25.33, 11q22.3, 4p14, 2q24.3 соответственно, а также мутации в локусе хромосомы 15q13. Данные гены играют важную роль в функционировании цилий в организме млекопитающих. В статье представлены современные литературные данные о генетике, патогенезе, клинической, рентгенологической и КТ-картине, диагностике и терапии данного редкого заболевания. Также впервые в России описана серия наблюдений 6 пациентов с данным синдромом. Сочетание таких симптомов, как отставание роста, окружности грудной клетки, укорочение конечностей, дыхательная недостаточность, в т.ч. с кислородозависимостью, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, задержка моторного развития у наблюдавшихся пациентов позволило диагностировать СЖ во всех случаях.

Ключевые слова: *синдром Жёна, торакоасфиктическая дистрофия, генетика, дыхательная недостаточность, кислородозависимость, дети, диагностика, клинические наблюдения.*

Asphyxiating thoracic dysplasia (also known as Jeune syndrome) is a rare genetically heterogeneous disease that is inherited in an autosomal-recessive type, and is characterized by the development of generalized osteochondrodysplasia, abnormalities of the skeletal system, and damages of internal organsand eyes. The syndrome is based on the mutations in genes *IFT80, DYNC2H1, WDR19, TTC21B* located at chromosomal loci3q25.33, 11q22.3, 4p14, 2q24.3, respectively, as well as on the mutations in the chromosomal locus 15q13. These genes play an important role in the functioning of cilia in mammals. The article represents modern bibliographical data on the genetics, pathogenesis, and clinical, roentgenological, and CT images, as well as on diagnosis and therapy of this rare disease. A series of clinical observations after 6 patients with this syndrome is described the first time in Russia. The combination of such symptoms as delayed genesis of chest circumference, limbs' shortening, respiratory insufficiency (including oxygen dependency), recurrent respiratory infections, and delayed motor development in observed patients allowed authors to diagnose Jeune syndrome in all of the cases.

Keywords: *Jeune syndrome, asphyxiating thoracic dysplasia, genetics, respiratory insufficiency, oxygen dependency, children, diagnosis, clinical observations.*

Контактная информация:
Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов
Адрес: Россия 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (499) 236-11-52,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Статья поступила 6.05.15,
принята к печати 24.06.15.

Contact Information:
Ovsyannikov Dmitry Yurievich – Ph.D., Head of the Department of Pediatrics of People's Friendship University of Russia
Address: 117198 Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya street, 6
Tel.: (499) 236-11-52,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
The article received 6.05.15,
accepted for publication 24.06.15.

Final_4_15_new.indd 69 22.07.2015 12:14:46

Синдром Жёна (СЖ) (синонимы: торакоасфиктическая дистрофия – ТАД, асфиктическая дисплазия грудной клетки, код OMIM 208500) – редкое генетически гетерогенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся развитием генерализованной остеохондродисплазии, аномалиями костной системы, поражением внутренних органов и глаз. Эпонимное название заболевания происходит от фамилии французского педиатра M. Jeune, который в 1955 г. и соавт. впервые описал ТАД [1].

По данным J.D. Phillips и соавт., распространенность данного заболевания варьирует от 1:100 000 до 1:130 000 новорожденных [2].

Этиология СЖ гетерогенна. Длительное время считалось, что причиной данного заболевания является мутация, расположенная в локусе хромосомы 15q13 [3]. В настоящее время СЖ расценивается как генетически гетерогенное расстройство. Так, по данным P.L. Beales и соавт., к возникновению СЖ приводят мутации в гене *IFT80*, расположенном на длинном плече хромосомы 3 – 3q25.33 [4]. В современной литературе также представлены данные о связи СЖ с мутациями в генах *DYNC2H1* (11q22.3), *WDR19* (4p14), *TTC21B* (2q24.3) [5–7]. Все эти гены, как и ген *IFT80*, играют важную роль в функционировании цилий в организме млекопитающих [4, 5, 7]. Цилии (реснички) представляют собой органеллы, расположенные на апикальной поверхности клеток, встречающиеся в разных органах. Данные органеллы играют роль рецепторов, участвуют в передаче сигналов в нейронах, миоцитах и клетках соединительной ткани, посредством сгибания осевой нити аксонемы реснички. Существует гипотеза, что изменения в направлении и ориентации аксонем являются важными для скоординированной интеграции клеток в тканях организма. В особенности это касается таких структур, как ростовая пластинка и суставной хрящ, где содержание клеток невелико, и они не имеют непосредственных контактов друг с другом [8]. Цилии принимают участие в развитии костной и гепатобилиарной систем, нефронов, сетчатки глаза и других структур организма [9]. Таким образом, СЖ относится к группе генетически обусловленных заболеваний, возникающих в результате нарушения структуры или функции ресничек – цилиопатий [7, 10–13]. Цилиопатии являются мультисистемными заболеваниями и характеризуются такими общими клиническими симптомами, как поликистоз почек, печени и поджелудочной железы, дегенерация сетчатки глаза, асимметрия внутренних органов, костные, челюстно-лицевые дефекты и дефекты одонтогенеза, поражение нервной системы, гидроцефалия, ожирение, бесплодие.

Для патологии костной системы при СЖ характерны низкий рост и деформация грудной клетки. Грудная клетка имеет узкую и удлиненную или колоколообразную форму, сдавлена с боков. Ребра очень короткие, недоразвитые, почти не растут в длину, расположены горизонтально, а грудная клетка гипопластична и малоподвижна [14–21]. Кроме низкого роста и деформации грудной клетки, для СЖ также типичны укорочение конечностей (микромелия) и пальцев (брахидактилия) [22]. По данным L.O. Langer и соавт., эти признаки обнаруживаются более чем у 70% пациентов [23].

У детей до 7–8 лет происходят интенсивный рост и дифференцировка бронхиального дерева, увеличение количества альвеол, однако формирование нижних дыхательных путей может отклоняться от нормы при наличии костной патологии. Сужение размеров грудной клетки приводит к сдавлению органов средостения, нарушению формирования легочной ткани, легочной гипоплазии. В результате жизненная емкость легких становится недостаточной для обеспечения нормальной оксигенации [9, 24]. У пациентов с СЖ развивается дыхательная недостаточность (ДН), степень тяжести которой коррелирует с выраженностью деформации грудной клетки и возрастом пациента. Следует отметить, что у большинства пациентов уже в раннем неонатальном периоде наблюдается тяжелое течение заболевания с высокой летальностью [22, 25]. У детей с СЖ отмечают тахипноэ с преобладанием брюшного типа дыхания, так как грудная клетка практически не участвует в акте дыхания. Физикальное обследование выявляет сужение грудной клетки, окружность которой значительно меньше окружности головы, как в периоде новорожденности, так и в последующем. При легком течении СЖ форма грудной клетки узкая и удлиненная, что в меньшей степени приводит к нарушению развития органов дыхательной системы. У таких пациентов развивается ДН легкой степени тяжести [22, 26]. Более тяжелое течение заболевания наблюдается при колоколообразной деформации грудной клетки. При этом могут возникать эпизоды апноэ [26, 27]. Частым осложнением СЖ является легочная гипертензия (ЛГ). У всех пациентов отмечается высокий риск развития инфекций нижних дыхательных путей [26]. ДН и рецидивирующие респираторные инфекции являются основными причинами летальных исходов у пациентов с СЖ в возрасте до 2 лет [28].

Таким образом, скелетные аномалии и поражение респираторной системы являются основными клиническими проявлениями СЖ. Вместе с тем при данном заболевании может развиваться различной степени выраженности патология других органов. При СЖ поражаются почки, печень, поджелудочная железа, реже – желудочно-кишечный тракт, нервная система и глаза [6, 29].

По данным B. Tuysuz и соавт., патология почек и печени встречается приблизительно в 30% наблюдений, при этом у 38% больных с

Final_4_15_new.indd 70 22.07.2015 12:14:46

поражением почек развивается почечная недостаточность [22]. A.M. Lehman и соавт. считают, что патология почек наблюдается у 40% пациентов с ТАД [29]. Поражение почек чаще развивается после первых 2 лет жизни, являясь результатом неправильного восприятия сигналов, необходимых для роста и развития почечной ткани, из-за нарушенной работы цилий в клетках эпителия нефрона. Это приводит к тубулоинтерстициальной нефропатии, атрофии и кистозным изменениям в паренхиме почек, нарушению функции канальцевого аппарата, расширению его структур, диффузному интерстициальному фиброзу, перигломерулярному фиброзу и гломерулярному склерозу, развивается нефронофтиз I (ювенильного) типа [1, 22, 30–36]. Первым проявлением почечной недостаточности у пациентов является снижение концентрационной функции почек. Позже возникают полиурия, протеинурия, повышение уровня мочевины крови и креатинина [37]. Почечная недостаточность является основной причиной летального исхода у пациентов с СЖ в возрасте от 3 до 10 лет [22, 26].

Патология печени возникает в результате неправильного развития протоковой пластинки в период эмбриогенеза. Протоковая пластинка образуется из клеток печени, расположенных вокруг сосудов, и обеспечивает формирование нормальной архитектоники печени [38]. Некоторые структурные изменения печени, такие как поликистоз, пролиферация эпителия желчных протоков и портальный фиброз, как правило, протекают бессимптомно и обнаруживаются только при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или на аутопсии [29]. Однако при СЖ могут возникать и клинически значимые нарушения, включающие гепатомегалию, портальную гипертензию, цирроз, холестаз [6, 29, 39].

Большинство литературных источников указывает на манифестацию поражений внутренних органов у пациентов с СЖ в возрасте старше 2 лет, однако S.N. Reddy и соавт. описали клиническое наблюдение 3-месячного пациента с диагнозом СЖ с пролонгированным неонатальным холестазом. При объективном исследовании печень и селезенка были увеличены в размерах, твердой консистенции. УЗИ брюшной полости выявило гепатоспленомегалию, увеличение общего желчного протока. По данным биопсии печени обнаруживался портальный фиброз с расширением желчных протоков без признаков воспаления или некроза. Спустя месяц ребенок умер вследствие тяжелой ДН [39].

Иногда заболевание может протекать с поражением поджелудочной железы. Патоморфологически обнаруживаются кистозные изменения и фиброз. Следует отметить, что при этом клинические проявления чаще всего не регистрируется [40].

Частота офтальмологических нарушений при СЖ составляет 15% [22]. К патологии глаз, встречающейся при СЖ, относят гипоплазию зрительного нерва, дистрофию и пигментацию сетчатки, нистагм, миопию и прогрессивное ухудшение зрения [29, 37]. I. Casteels и соавт. наблюдали 5-летнюю девочку с СЖ, у которой развилась патология органа зрения. В 5 лет у нее появились жалобы на потерю остроты зрения, она стала хуже видеть предметы, плохо ориентироваться в темноте. При исследовании глазного дна были выявлены гипоплазия зрительного нерва, дистрофия и пигментация сетчатки [41].

Имеются данные, что цилиопатия у пациентов с СЖ со стороны нервной системы проявляется вентрикуломегалией и гидроцефалией [4]. В целом, неврологические нарушения у пациентов с СЖ не являются типичными.

Желудочно-кишечные проявления СЖ также встречаются нечасто. Они могут быть аналогичны симптомам болезни Гиршпрунга в результате нарушения иннервации фрагмента толстой кишки, что проявляется упорными запорами [6]. T. Hall и соавт. описали 4-месячного мальчика с СЖ, проявлением патологии желудочно-кишечного тракта у которого имелась мальротация кишечника. У ребенка отмечались периодические эпизоды рвоты. Развитие аспирационной пневмонии усугубило тяжелую респираторную патологию. Авторы предположили, что такая аномалия развития кишечника у ребенка была связана с нарушением функционирования ресничек из-за мутации в гене *IFT80* [42]. До этого ассоциация СЖ с синдромом мальротации никогда не была представлена в литературе. Однако в двух случаях болезни Гиршпрунга, связанной с СЖ, сообщалось о наличии у пациентов мальротации кишечника [43].

К методам пренатальной диагностики СЖ относят УЗИ и магнитно-резонансную томографию (МРТ). УЗИ позволяет выявить признаки заболевания уже на 14-й неделе беременности, однако установить точный диагноз во время беременности весьма затруднительно [44]. По данным УЗИ можно предположить наличие СЖ при обнаружении таких диагностических признаков, как непропорциональные размеры туловища, аномально малые размеры грудной клетки, короткие конечности, увеличенные в размерах печень и живот, микрогастрия, неидентифицируемые дыхательные движения плода, снижение копчико-теменного размера плода [42, 45–47]. МРТ может выявить такие признаки, как деформация грудной клетки и гипоплазия легких [48].

Генетическое исследование в некоторых странах (Германия, Нидерланды, Испания, Португалия, Канада) проводится с использованием генетических панелей. Количество исследуемых генов достигает 77 [49].

При СЖ наблюдаются особые рентгенографические изменения: узкая, цилиндрическая или колоколообразная грудная клетка; корот-

Final_4_15_new.indd 71 22.07.2015 12:14:46

Таблица 1

Наблюдения СЖ: клиническая характеристика пациентов (число детей)

Публикация	Число наблюдений	Патология костной системы				Патология легких				Патология почек	Патология печени	Патология ПЖ	Патология глаз
		Деформация ГК	Приподнятые ключицы	Укорочение конечностей	Патология таза («трезубец»)	ДН	РДСН	ЛГ	РРИ				
Tuysuz B., et al. [22]	13	13	10	13	9	7	6	2	9	4	–	–	–
Keppler–Noreuil K.M., et al. [26]	8	8	3	6	3	8	4	–	2	1	4	–	3
deVries J., et al. [37]	13	13	6	4	5	10	9	1	8	2	3	1	1
Reddy S.N., et al. [39]	1	1	1	1	1	1	1	НД	НД	–	1	–	–
Keogh S., et al. [40]	1	1	НД	НД	НД	1	1	НД	НД	–	1	1	–
Hall T., et al. [42]	1	1	НД	1	НД	1	1	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Oberklaid R., et al. [50]	10	10	НД	НД	НД	7	7	НД	7	4	5	НД	НД

ГК – грудная клетка; РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных; РРИ – рецидивирующие респираторные инфекции; ПЖ – поджелудочная железа; НД – нет данных.

кие, широкие, горизонтально расположенные ребра; неровные реберно-хрящевые сочленения; высоко расположенные ключицы (на уровне 5-го или 6-го шейного позвонка), имеющие вид «велосипедного руля»; нарушения структуры и уменьшение размера длинных костей; полидактилия; гипоплазия фаланг пальцев рук и ног с конусовидными эпифизами; изменение формы таза (крылья подвздошных костей в форме квадрата, укороченная подвздошная кость с характерным трезубцем в области вертлужной впадины); иногда определяются пневмонические очаги в легких. Сердце бывает увеличенным, шарообразным из-за гипертрофии правого желудочка в результате ЛГ [14–21]. Рекомендуется проводить допплеровское эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование с измерением систолического давления в легочной артерии для исключения ЛГ.

Высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) органов грудной клетки является чувствительным методом оценки структуры легких и определения объема грудной клетки. Развитие диспластических или кистозных изменений в легких, диагностированных по данным ВРКТ, исключает возможность хирургического лечения на том основании, что если в легких уже возникли такие изменения, шансы на улучшение прогноза будут невелики. Благодаря определению размера грудной клетки, возможно рассчитать предполагаемый объем расширения грудной полости при оперативном вмешательстве [50].

В табл. 1 обобщены данные о 47 наблюдениях СЖ, представленных в доступной литературе в период с 1977 по 2012 гг.

Дифференциальную диагностику СЖ проводят с ахондроплазией, синдромом Эллиса-ван Кревельда, синдромом коротких ребер–полидактилии типа III и IV, синдромом Швахмана–Даймонда.

Ахондроплазия – системное заболевание скелета, в основе которого лежит замедление роста костей и хрящей. Ахондроплазия является распространенным типом карликовости. Ведущим проявлением данного заболевания является укорочение сегментов конечностей. Также как и при СЖ, у пациентов с ахондроплазией наблюдаются проксимальное укорочение конечностей и длинная, узкая грудная клетка. Однако, в отличие от СЖ, при ахондроплазии развивается макроцефалия с выступающими лобными буграми и гипоплазией средней зоны лица [51, 52].

Синдромом Эллиса-ван Кревельда (хондроэктодермальная дисплазия) – наследственное заболевание, фенотипически весьма похожее на СЖ. Схожесть этих двух синдромов заключается в таких признаках, как нанизм, вызываемый хондродистрофией, проявляющийся непропорциональными короткими конечностями; микромелия, полидактилия, обычно на руках. Иногда у больных с синдромом Эллиса-ван Кревельда отмечается дистрофия грудной клетки, приводящая к ее сужению и нарушению дыхания. Отличительными особенностями синдрома Эллиса-ван Кревельда являются дисплазия ногтей, волос и зубов, врожденные пороки сердца, расщепление нёба, отсутствие уздечки верхней губы, врожденная катаракта [22, 53].

Синдром коротких ребер–полидактилии типа III, называемый также типом Верма–Наумова, проявляется еще более, чем при СЖ,

Final_4_15_new.indd 72 22.07.2015 12:14:46

короткими ребрами. Полидактилия встречается у подавляющего числа пациентов с данным синдромом. Синдром коротких ребер–полидактилии типа IV, или типа Бимер–Лангера, также проявляется чрезвычайно короткими ребрами, омфалоцеле, неопределенным полом и незарощением верхней губы. При всех типах синдрома коротких ребер–полидактилии наблюдается более тяжелое в сравнении с СЖ клиническое течение [53].

Синдром Швахмана–Даймонда – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, скелетной дисплазией преимущественно длинных трубчатых костей и реберно-хрящевых сочленений, недостаточностью костного мозга. От СЖ данное заболевание отличает липоматоз поджелудочной железы, развивающийся в более раннем возрасте у всех пациентов. Скелетная дисплазия у пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда проявляется в виде клинодактилии, кифоза, сколиоза, варусного искривления шейки бедра, эпифизеолиза бедренной кости и остеопении [54]. Основной отличительной чертой синдрома Швахмана–Даймонда является недостаточность функции костного мозга. У пациентов наблюдаются различные гематологические нарушения, наиболее часто нейтропения (98%), анемия (42%), тромбоцитопения (34%) и панцитопения (19%); существует вероятность развития миелодисплазии или острого миелоидного лейкоза [55].

Большинству пациентов с СЖ для нормального функционирования органов грудной клетки и повышения качества жизни требуется проведение хирургической коррекции. За последние годы было разработано несколько вариантов пластических операций при ТАД. Проводится стандартная операция Nuss, в начале которой производится небольшой разрез по передней подмышечной линии с обеих сторон; затем вводят интродьюсер, который представляет собой пластиковую трубку и выполняет функцию проводника. После этого вводят изогнутую пластину по ходу интродьюсера, после установки которого выполняют ротацию пластины на 180^0. Под действием сопротивления пластины передняя стенка грудной клетки принимает естественное положение. Получены данные об успешном лечении методом Nuss детей с легкой формой СЖ [37]. Также проводится срединная стернотомия, модифицированная операция по Nuss – стернопластика с использованием титановых пластин и отведением ребер под действием силы упругости имплантата. Таким образом, производится горизонтальное и вертикальное расширение грудной клетки [26, 27, 56–61]. Для лучшего результата иногда проводятся две повторные операции [57].

Латеральное расширение грудной клетки было впервые разработано J.T. Davis и соавт. как более безопасный метод лечения СЖ у детей старше одного года. Эта операция направлена на увеличение размеров грудной клетки способом зигзагообразной остеотомии ребер с каждой стороны, с последующим расширением объема грудной клетки. После того, как объем грудной клетки увеличился, легкие могут заполнить образовавшееся пространство, в результате чего происходит кратковременное уменьшение проявлений респираторных симптомов. Тем не менее, детям, перенесшим данную операцию, в дальнейшем потребуются повторные оперативные вмешательства для того, чтобы увеличить размер грудной клетки, соответственно возрасту и развитию ребенка [61].

Помимо хирургических методов лечения, пациентам с СЖ проводится симптоматическая терапия. Первоочередным является обеспечение нормальной дыхательной функции. Степень ДН у пациентов с СЖ варьирует от умеренной, когда нет необходимости в респираторной поддержке, до тяжелой, при которой необходима постоянная кислородотерапия [56]. Лечение рецидивирующих респираторных инфекций проводится различными антибактериальными (в высоких дозах) или противовирусными препаратами. Всем больным с ТАД показана иммунизация против гриппа и других респираторных патогенов. Для лечения терминальной почечной недостаточности используют диализ, либо решается вопрос о трансплантации почек. Полагают, что благодаря применению урсодезоксихолевой кислоты, можно замедлить процесс прогрессирования печеночной дисфункции [27, 62]. Данный препарат используется для лечения холестаза у детей с билиарной атрезией и может быть применен для детей с билиарной дисгенезией при СЖ. P. Labrune и соавт. сообщили о трех наблюдениях, в которых применение урсодезоксихолевой кислоты позволило контролировать прогрессирование болезни печени [63].

Прогноз при СЖ зависит от множества факторов. В наибольшей степени прогноз зависит от степени поражения грудной клетки и наличия патологии других органов. Ведущей причиной смерти в раннем возрасте (до 2 лет) является патология дыхательной системы, в то время как почечная патология является основной причиной смерти больных в возрасте старше 2 лет [17]. В доступной литературе нет данных о том, что патология печени при СЖ является причиной смерти, однако R. Oberklaid и соавт. предположили, что фиброз паренхимы печени увеличивается пропорционально возрасту пациентов, выживших в первые 2 года жизни [50]. По данным разных авторов, летальность в первые 2 года жизни у больных с СЖ составляет 60–80%. При этом большинство летальных исходов регистрируется в неонатальном периоде [28]. У выживших детей грудная клетка со временем расширяется, происходит наверстывание роста. Таким образом, СЖ является заболеванием с неблагоприятным прогнозом, однако благодаря развитию и внедрению радикальных методов

Final_4_15_new.indd 73 22.07.2015 12:14:46

Таблица 2

Собственные наблюдения пациентов с СЖ

Масса тела при рождении, г	Пол	ГВ, нед	Инициальная респираторная поддержка ИВЛ, сут	Повторная оксигенотерапия	Патология органов дыхания				Патология других органов	Исход
					ДН (степень)	БЛД	РРИ	ЛГ		
3480	Ж	40	9	+	II–III	–	+	–	Холестаз, гепатоспленомегалия	Смерть в 11 мес
690	Ж	26	23	–	II	+	+	+	–	Жив
3200	Ж	40	2	+	III	–	+	–	Гепатомегалия	Смерть в 1 год 9 мес
1040	М	32	8	–	I	+	+	+	Холестаз	Жив
485	Ж	28	14	+	II	+	+	+	Холестаз, гепатоспленомегалия	Жив
680	Ж	24	25	+	II	+	+	+	Нефрокальциноз	Жив

ГВ – гестационный возраст, РРИ – рецидивирующие респираторные инфекции.

терапии, таких как торакопластика и трансплантация органов, прогноз может быть более благоприятным.

Под нашим наблюдением в период с 2010 по 2015 гг. находились 6 пациентов с данным редким заболеванием, один мальчик и 5 девочек, родившихся на 24–40-й неделе гестации (31,6±5,7 нед) с массой тела при рождении 485–3480 г (1595±1162,8 г), 4 из них были недоношенными (табл. 2). Возраст варьировал от 6 месяцев до 4 лет, двое пациентов умерли в возрасте 11 месяцев и в 1 год 9 месяцев. Обследование всех пациентов включало клинический осмотр, антропометрические измерения, стандартные гематологические, биохимические исследования, рентгенографию органов грудной клетки, ЭХОКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, одному пациенту была проведена ВРКТ органов грудной клетки. В неонатальном периоде у всех детей наблюдались дыхательные нарушения, требовавшие проведения респираторной терапии. В качестве инициальной респираторной поддержки всем новорожденным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с переходом на постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP) в течение 2–25 (13,5±7,2) суток, у 4 пациентов сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия (БЛД). 4 детей после выписки со II этапа выхаживания нуждались в домашней кислородотерапии, у 3 из них была БЛД. У всех пациентов отмечались частые рецидивирующие респираторные инфекции, явившиеся причиной повторных госпитализаций, с развитием тяжелой ДН, требовавшей дополнительной оксигенации, 4 детям проводилась повторная ИВЛ.

Клинически у всех пациентов были обнаружены отставание роста окружности грудной клетки, неравномерное укорочение конечностей (рис. 1), у двоих детей печень и селезенка пальпировались на 3–4 см ниже края реберной дуги. По данным антропометрии рост всех пациентов был ниже 50-го центиля. У всех пациентов с СЖ в любом возрасте окружность головы преобладала над окружностью грудной клетки, отмечались гипотрофия II–III степени и задержка темпов психомоторного развития.

На рентгенограммах органов грудной клетки у всех пациентов были выявлены типичные признаки СЖ: узкая грудная клетка, горизонтально расположенные ребра, высокое положение и конфигурация ключиц, имеющих вид «велосипедного руля».

У 3 детей в неонатальном периоде отмечались явления холестаза, зарегистрированные по данным биохимических анализов крови. По данным УЗИ гепатомегалия была обнаружена у двух пациентов, спленомегалия – у одного, нефрокальциноз – у одного ребенка. По данным

Рис. 1. Внешний вид пациента с СЖ (собственное наблюдение, пациент № 1) (объяснение в тексте).

Final_4_15_new.indd 74 22.07.2015 12:14:46

ЭХОКГ была зарегистрирована высокая ЛГ у 3 детей, в терапии которой все они получали силденафил, положительно зарекомендовавший себя у детей с ЛГ, осложняющей БЛД [64]. При рождении диагноз был поставлен только одному ребенку, остальным детям диагноз был поставлен впервые при поступлении под наше наблюдение.

В серии наблюдений обращает на себя внимание большое число недоношенных детей, страдающих БЛД (4 из 6 пациентов), которая у 3 детей осложнилась высокой ЛГ. В то же время только у одного ребенка отмечалось поражение со стороны почек (нефрокальциноз), что можно связать с ранним возрастом наблюдавшихся детей. Развитие СЖ ранее было описано у недоношенных детей. Так, B. Drera и соавт. представили наблюдение ребенка с СЖ, рожденного на 28-й недели гестации с массой тела при рождении 1320 г, рост ребенка составлял 36 см, окружность головы 28 см, окружность грудной клетки 22 см. Ребенок умер в возрасте 7 суток жизни от тяжелой ДН [65]. Вместе с тем не было отмечено зависимости выраженности скелетных проявлений от ГВ.

Представляем наблюдение доношенного ребенка с СЖ, которому была выполнена ВРКТ грудной клетки (пациент № 3).

Новорожденная девочка С. после рождения была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на 1-е сутки жизни с направляющим диагнозом: внутриутробная пневмония, множественные пороки развития. Из анамнеза известно, что ребенок от соматически здоровой женщины 32 лет, от II беременности (I – самопроизвольные роды на 38-й неделе гестации, мальчик, 5 лет, здоров), протекавшей с угрозой прерывания во II триместре. Роды самопроизвольные, срочные, на 40-й неделе гестации, масса тела при рождении 3200 г, рост 51 см, окружность головы 32 см, груди 30 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении расценено как тяжелое, обусловленное ДН, течением внутриутробной пневмонии. Девочка в 1-е сутки жизни был интубирована, переведена на ИВЛ, экстубирована на 3-и сутки жизни. На 4-е сутки жизни ребенок был переведен на II этап выхаживания.

Девочка неоднократно, каждые 1–2 месяца, находилась на стационарном лечении в разных больницах г. Москвы, причиной госпитализации явились рецидивирующие респираторные инфекции, в т.ч. потребовавшие проведения кислородотерапии (в возрасте 8 месяцев – правосторонняя пневмония, в 9 месяцев – острый бронхит, в 1 год 2 месяца – двусторонняя пневмония, в 1 год 4 месяца – двусторонняя полисегментарная пневмония, в 1 год 5 месяцев – острый бронхит). В возрасте 6 месяцев осмотрена генетиком, был заподозрен СЖ, генетическое исследование не проводилось.

В возрасте 1 года 8 месяцев была госпитализирована в ОРИТ, где при обследовании был поставлен диагноз: двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН III степени. Кислородозависимость. Синдром Жёна, формирующийся пневмосклероз. Белково-энергетическая недостаточность III степени. Кахексия. На момент поступления при осмотре тургор тканей был резко снижен, грудная клетка резко уменьшена, деформирована, конечности укорочены, видимые слизистые оболочки сухие, цианотичные. Масса тела 4800 г, рост 72 см, окружность головы 46 см, окружность груди 43 см. ЧДД 50 в мин. $SatO_2$ 62%. Дыхание самостоятельное с резким втяжением уступчивых мест грудной клетки, отмечалось раздувание крыльев носа. Аускультативно дыхание жесткое, проводится с обеих сторон, ослаблено в нижних отделах слева, с двух сторон выслушиваются разнокалиберные хрипы. При санации из носоглотки аспирируется небольшое количество слизистой мокроты. ЧСС 164 уд./мин. АД 80/40 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Живот не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень увеличена, пальпируется на 5 см ниже края реберной дуги, селезенка – на 1 см. По данным рентгенографии органов грудной клетки, визуализировались изменения, типичные для СЖ – колоколообразная деформация грудной клетки, горизонтальное расположение ребер, ключицы по типу «руля велосипеда» (рис. 2). При проведении ВРКТ определялись признаки уменьшения объема легких, двусторонней полисегментарной пневмонии на фоне двусторонних рубцово-фиброзных изменений, формирующегося пневмосклероза (рис. 3). За время пребывания в ОРИТ девочка находилась на ИВЛ в течение 5 суток.

В возрасте 1 года 9 месяцев у ребенка резко нарасли симптомы ДН, в связи с чем девочка вновь была госпитализирована в ОРИТ. При поступлении отмечалось спонтанное, неадекватное, поверхностное, аритмичное дыхание. Одышка смешанного характера с преобладанием инспираторного компонента, с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и втяжением уступчивых мест грудной клетки, также отмечалось раздувание крыльев носа. Оксигенация по данным пульсоксиметра неудовлетворительная. Девочка была интубирована, проводилась ИВЛ. При обследовании подтвержден диагноз: синдром Жёна.

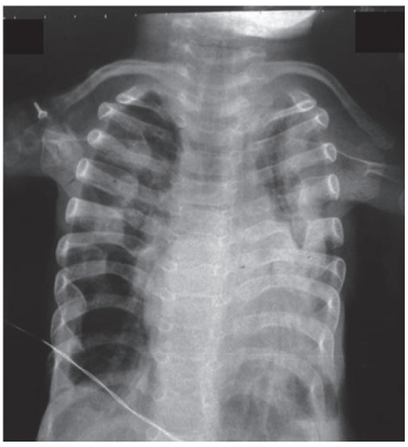

Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки девочки С. 1 год 8 мес (описание в тексте).

Final_4_15_new.indd 75 22.07.2015 12:14:47

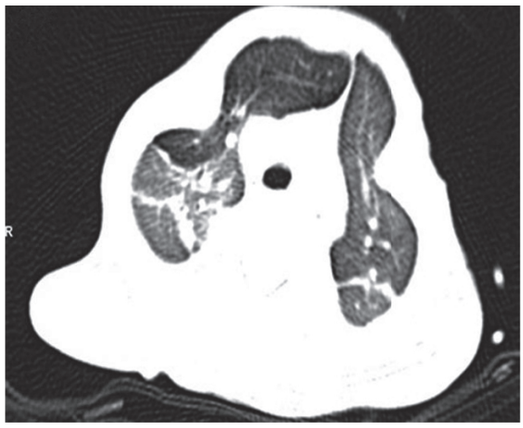

Рис. 3. ВРКТ органов грудной клетки девочки С. (описание в тексте).

РСВ-инфекция, острый бронхиолит, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН III степени. Белково-энергетическая недостаточность III степени. Кахексия. Анемия. Отмечалась отрицательная клиническая динамика: ухудшение состояния, сатурация снижалась на 10–20% каждые 4 ч, достигнув значения 25–0%. АД не определялось. Проводимые реанимационные мероприятия были не эффективными, зафиксирована биологическая смерть.

В представленном клиническом наблюдении комбинация таких диагностических критериев, как отставание показателей роста и окружности грудной клетки от нормальных величин, укорочение конечностей, ДН, рецидивирующие респираторные инфекции, задержка психомоторного развития, позволила установить у ребенка диагноз СЖ. Как демонстрирует представленное клиническое наблюдение и вся серия наблюдений, данный диагноз устанавливается у пациентов с характерными фенотипическими проявлениями, нуждающихся в проведении оксигенотерапии в неонатальном и постнеонатальном периодах, включая домашнюю оксигенотерапию. Очень важно исключать данное заболевание у кислородозависимых детей.

Литература

1. *Jeune M, Beraud C, Carron R.* Dystrophiethoraciquea sphyxiantedecaractere familial. Arch. Fr. Pediatr. 1955; 12: 886–891.
2. *Phillips JD, Van Aalst JA.* Jeune's syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy): congenital and acquired. Semin. Pediatr. Surg. 2008; 17 (3): 167–172.
3. *Morgan NV, Bacchelli C, Gissen P, et al.* A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD maps to chromosome 15q13. J. Med. Genet. 2003; 40: 431–435.
4. *Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al.* IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. Nat. Genet. 2007; 39: 727–729.
5. *Dagoneau N, Goulet M, Genevieve D, et al. DYNC2H1* mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III. Am. J. Hum. Genet. 2009; 84: 706–710.
6. *Jones KL Smith's* Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2006: 450–452.
7. *Badano JL, Mitsuma N, Beale P, et al.* The ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders. Annu. Rev. Genomics, Human Genet. 2006; 7: 125–148.
8. *Satir P, Pedersen LB, Christensen ST.* The primary cilium at a glance. J. Cell Sci. 2010; 123: 499–503.
9. *Ferkol T.* Primary ciliary dyskinesia (Immotile cilia syndrome). In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W. III, Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011: 1497e2–1497e6.
10. *Huber C, Cormier-Daire V.* Ciliary Disorder of the Skeleton. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics). 2012; 160: 165–174.
11. *McInerney-Leo AM, Schmidts M, Cortes CR, et al.* Short-Rib Polydactyly and Jeune Syndromes Are Caused by Mutations inWDR60. Am. J. Hum. Genet. 2013; 93 (3): 515–523.
12. *Schmidts M, Vodopiutz J, Christou-Savina S, et al.* Mutations in the Gene Encoding IFT Dynein Complex Component WDR34 Cause Jeune Asphyxiating Thoracic Dystrophy. Am. J. Hum. Genet. 2013; 93 (5): 932–944.
13. *Baujat G, Huber C, Hokayem EJ, et al.* Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families. J. Med. Genet. 2013; 50: 91–98.
14. *Barnes ND, Hull D, Simons JS.* Thoracic dystrophy. Arch. Dis. Child. 1969; 44: 11–17.
15. *Cortina H, Beltran J, Olague R, et al.* The wide spectrum of the asphyxiating thoracic dysplasia. Pediatr. Radiol. 1979; 8: 93–99.
16. *Friedman JM, Kaplan HG, Hall JG.* The Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy) in an adult. Am. J. Med. 1975; 59: 857–862.
17. *Hennekam RCM, Beemer FM, Gerards LJ, Cats B.* Thoracic pelvic phalangeal dystrophy (Jeune syndroom). Tijdschr. Kindergeneeskd. 1983; 51: 95–100.
18. *Herdman RC, Langer LO.* The thoracic asphyxiant dystrophy and renal disease. Am. J. Dis. Child. 1968; 116: 192–201.
19. *Kajantie E, Andersson S, Kaitila I.* Familial asphyxiating thoracic dysplasia: clinical variability and impact of improved neonatal intensive care. J. Pediatr. 2001; 139: 130–133.
20. *Pirnar T, Neuhauser EBD.* Asphyxiating thoracic dystrophy of the newborn. Am. J. Roentgen. 1966; 98: 358–364.
21. *Razzi A, Rosso C, Durand P.* Anatomopathological contribution to asphyxiating thoracic dystrophy of the unweaned child (Jeune's disease) find considerations on the therapeutic usefulness of a surgical operation on the ribs. Pan. Minerva Medica. 1965; 8: 444–449.
22. *Tuysuz B, Baris S, Aksoy F, Madazh R, Ungur R, Sever L.* Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: evaluation and classification of 13 patients. Am. J. Med. Genet. A. 2009; 149 (8): 1727–1733.
23. *Langer LO.* Thoracic-pelvic-phalangeal dystrophy: Asphyxiating thoracic dystrophy of the newborn, infantile thoracic dystrophy. Radiology. 1968; 91: 447.
24. *Ochs M, O'Brodovich H.* The structural and physiologic basis for respiratory disease. In: Wilmott R.W., Boat T.F., Bush A., Chernick V., Deterding R.R., Ratjen F.A., eds. Kendig&Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012: 35–74.
25. *Boas SR.* Skeletal diseases influencing pulmonary function. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W. III, Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011: 1516–1518.
26. *Keppler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, Muilenburg A, Willing MC.* Cinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). Am. J. Med. Genet. A. 2011; 155A (5): 1021–1032.

Final_4_15_new.indd 76 22.07.2015 12:14:47

27. *Chen H, Medscape Reference.* Genetics of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome).http://emedicine.medscape.com/article/945537-overview.Updated June 27, 2013. Accessed July 22, 2013.

28. *Paladini D, Volpe P.* Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators. Informa healthcare, 2007: 286–287.

29. *Lehman AM, Eydoux P, Doherty D, et al.* Co-occurence of Joubert syndrome and Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. Am. J. Hum. Genet. A. 2010; 152A (6): 1411–1419.

30. *Donaldson MDC, Warner AA, Trompeter RS, et al.* Familial juvenile nephronophtisis, Jeune's syndrome, and associated disorders. Arch. Dis. Child. 1985; 60: 426–434.

31. *Edelson PJ, Spackman TJ, Belliveau RE, Mahoney MJA* renal lesion in asphyxiating thoracic dysplasia. Birth Defects Orig. Artic Ser. 1974; 10 (4): 51–56.

32. *Giorgi PL, Gabrielli O, Bonifazi V, et al.* Mild form of Jeune syndrome in two sisters. Am. J. Med. Genet. 1990; 35: 280–282.

33. *Gruskin AB, Baluarte HJ, Cote ML, Elfenbein IB.* The renal disease of thoracic asphyxiant dystrophy. Birth Defects Orig. Artic Ser. 1974; 10 (4): 44–50.

34. *Ozcay F, Derbent M, Demirhan B, et al.* A family with Jeune syndrome. Pediatr. Nephrol. 2001; 16: 623–626.

35. *Shah KJ.* Renal lesion in Jeune's syndrome. Br. J. Radiol. 1980; 53: 432–436.

36. *Lacson A, Bernstein J, Risdon RA, Gilbert-Barness E.* Renal system. In: Gilbert-Barness E., ed. Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007: 1281–1373.

37. *de Vries J, Yntema JL, van Die CE, Crama N, Cornelissen EAM, Hamel BCJ.* Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. Eur. J. Pediatr. 2010; 169 (1): 77–88.

38. *Russo P.* Liver including tumors, gallbladder, and biliary tree. In: Gilbert-Barness E, ed. Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007: 1207–1280.

39. *Reddy SN, Seth BA, Colaco P.* Jeune syndrome with neonatal cholestasis. Indian J. Pediatr. 2011; 78 (9): 1151–1153.

40. *Keogh S, McKee S, Smithson S, Grier D, Steward C.* Shwachman–Diamond syndrome: a complex case demonstrating the potential for misdiagnosis as asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). BMC Pediatrics. 2012; 12: 48.

41. *Casteels I, Demandt E, Legius E.* Visual loss as the presenting sign of Jeune syndrome. European Journal of Paediatric Neurology. 2000; 4: 243–247.

42. *Hall T, Bush A, Fell J, Offiah A, Smith V, Abel R.* Ciliopathy spectrum expanded. Jeune syndrome associated with foregut dysmotility and malrotation. Pediatr. Pulmonol. 2009; 44 (2): 198–201.

43. *Suita S, Taguchi T, Ieiri S, Nakatsuji T.* Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. J. Pediatr. Surg. 2005; 40: 197–202.

44. *Rahmani R, Sterling CL, Bedford HM.* Prenatal ultrasound of Jeune-like syndromes with two-dimensional and three-dimensional sonography. J. Clin. Ultrasound. 2011; 40 (4): 222–226.

45. *Chen CP, Lin SP, Liu FF, et al.* Prenatal diagnosis of asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune syndrome). Am. J. Perinatol. 1996; 13: 495–498.

46. *Den Hollander NS, Robben SGF, Hoogeboom AJM, et al.* Early prenatal sonographic diagnosis and follow-up of Jeune syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; 18: 378–383.

47. *Zimmer EZ, Weinraub Z, Raijman A, et al.* Antenatal diagnosis of a fetus with an extremely narrow thorax and short limb dwarfism. Clin. J. Ultrasound. 1984; 12: 112–114.

48. *Tonni G, Panteghini M, Bonasoni MP, Pattacini P, Ventura A.* Prenatal Ultrasound and MRI Diagnosis of Jeune Syndrome Type I (Asphyxiating Thoracic Dystrophy) with Histology and Post-Mortem Three-Dimensional CT Confirmation. Fetal and Pediatric Pathology. 2013; 32 (2): 123–132.

49. URL:www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search_Simple.php?lng=EN&LnkId=283&Typ=Pat (дата обращения: 30.03.2015)

50. *Oberklaid R, Danks DM, Mayne V, Campbell P.* Asphyxiating thoracic dysplasia. Clinical, radiological, and pathological information on 10 patients. Arch. Dis. Child. 1977; 52: 758–765.

51. *Defendi GL.* Medscape Reference. Genetics of achondroplasia: background. http://emedicine.medscape.com/article/941280-overview. Updated April 16, 2012.Accessed July 22, 2013.

52. *Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA.* Respiratory difficulties and breathing disorders inachondroplasia. Paediatr. Respir. Rev. 2013; 14 (4): 250–255.

53. *Rosenberg AE, Nielsen GP, Krishnasetty V, Rosenthal D.* Disorders of the skeletal system including tumors. In: Gilbert-Barness E, ed. Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007: 1797–1897.

54. *Dror Y, Freedman MH.* Shwachman-diamond syndrome. Br. J. Haematol. 2002; 118: 701–713.

55. *Dror Y, Freedman MH.* Shwachman–Diamond syndrome: an inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. Blood. 1999; 94: 3048–3054.

56. *Waldhausen JHT, Redding GJ, Song KM.* Vertical expandable prothetic titanium rib for thoracic insufficiency syndrome: a new method to treat an old problem. J. Pediatr. Surg. 2007; 42 (1): 76–80.

57. *Conroy E, Eustace N, Mccormack D.* Sternoplasty and rib distraction in neonatal Jeune syndrome. J. Pediatr. Orthop. 2010; 30 (6): 527–530.

58. *Kikuchi N, Kashiwa H, Toshihoko O, Kato M, Hayasaka K.* The Nuss technique for Jeune asphyxiating thoracic dystrophy repair in siblings. Ann. Plast. Surg. 2010; 65 (2): 214–218.

59. *Davis JT, Heistein JB, Castile RG, et al.* Lateral thoracic expansion for Jeune syndrome: Midterm results. Ann. Thorac Surg. 2001; 72 (3): 872–877.

60. *Davis JT, Long FR, Adler BH, Castile RG, Weinstein S.* Lateral thoracic expansion for Jeune syndrome: evidence of rib healing and new bone formation. Ann. Thorac. Surg. 2004; 77 (2): 445–448.

61. *Davis JT, Ruberg RL, Lippink DM, McCoy KS, Wright CC.* Lateral thoracic expansion for Jeune's asphyxiating dystrophy: a new approach. Ann. Thorac. Surg. 1995; 60 (3): 694–696.

62. *Chen H.* Genetic Diagnosis and Counseling. 2nd ed. New York, NY: Springer, 2012: 157–166.

63. *Labrune P, Fabre M, Trioche P, Estournet-Mathiaud B, Grangeponte MC.* Jeune Syndrome and Liver Disease: Report of Three Cases Treated With Ursodeoxycholic. Acid. American Journal of Medical Genetics. 1999; 87: 324–328.

64. *Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А.* Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. Педиатрия. 2013; 92 (5): 32–39.

65. *Drera B, Ferrari D, Cavalli P, Poggiani C.* A case of neonatal Jeune syndrome expanding the phenotype. Clinical Case Reports. 2014; 2 (4): 156–158.

Final_4_15_new.indd 77 22.07.2015 12:14:47