

Лекция
УДК 617.7:616.61-007.4
DOI: 10.25276/2307-6658-2026-1-48-56

Особенности офтальмологического фенотипа при наследственных орфанных болезнях почек у детей. Часть 2

Е.А. Романова, Н.Д. Савенкова, В.В. Бржеский, А.Ю. Баранов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Во второй части нашего обзора проанализированы офтальмологические фенотипы при таких наследственных орфанных синдромах, как Cornelia de Lange, Wilson, Goldenhar, Senior-Loken, Alstrom, Alagille, характеризующихся сочетанной патологией органа зрения и почек. При этих синдромах наблюдается тяжелый почечный фенотип с высоким риском прогрессирования в хроническую болезнь почек у пациентов в детском возрасте. Данные литературы свидетельствуют о гетерогенно-

сти офтальмологического фенотипа при указанных синдромах: диагностируется патология век, глазодвигательных мышц, фиброзной и сосудистой оболочек глазного яблока, сетчатки, зрительного нерва, хрусталика. Выявленная в раннем возрасте офтальмологическая патология нередко позволяет заподозрить наличие вышеупомянутых орфанных болезней, что способствует проведению молекулярно-генетического исследования с идентификацией конкретных мутаций генов.

Ключевые слова: *Cornelia de Lange, Wilson, Goldenhar, Senior-Loken синдром*

Для цитирования: Романова Е.А., Савенкова Н.Д., Бржеский В.В., Баранов А.Ю. Особенности офтальмологического фенотипа при наследственных орфанных болезнях почек у детей. Часть 2. Российская детская офтальмология. 2026;1(55): 48–56.
DOI: 10.25276/2307-6658-2026-1-48-56

Автор, ответственный за переписку: Романова Елена Александровна, elenaromanova19911609@gmail.com

ABSTRACT

Lecture

Features of the ophthalmological phenotype in hereditary orphan kidney diseases in children. Part 2

E.A. Romanova, N.D. Savenkova, V.V. Brzheskii, A.Yu. Baranov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

In the second part of our review, ophthalmological phenotypes in such hereditary orphan syndromes as Cornelia de Lange, Wilson, Goldenhar, Senior-Loken, Alstrom, Alagille, characterized by combined pathology of the visual organ and kidneys, will be analyzed. In these syndromes, a severe renal phenotype is observed with a high risk of progression to chronic kidney disease in patients in childhood. Literature data indicate heterogeneity of the ophthalmological phenotype in these

syndromes: pathology of the eyelids, extraocular muscles, fibrous and vascular membranes of the eyeball, retina, optic nerve, and lens is diagnosed. Ophthalmological pathology detected at an early age often allows one to suspect the presence of the above-mentioned orphan diseases, which facilitates molecular genetic research with the identification of specific gene mutations.

Keywords: *Cornelia de Lange, Wilson, Goldenhar, Senior-Loken syndrome*

For citation: Romanova E.A., Savenkova N.D., Brzheskii V.V., Baranov A.Yu. Features of the ophthalmological phenotype in hereditary orphan kidney diseases in children. Part 2. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2026;1(55): 48–56. DOI: 10.25276/2307-6658-2026-1-48-56

Corresponding author: Elena A. Romanova, elenaromanova19911609@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В первой части обзора были проанализированы офтальмологические фенотипы при таких редких синдромах, как Renal-Coloboma, Schuurs-Hoeijmakers, Lowe, Dent 2, Pierson, Fraser, CHARGE. Во второй части обзора будут также рассмотрены орфанные синдромы с сочетанной патологией органа зрения и почек, такие как Cornelia de Lange, Wilson, Goldenhar, Senior-Loken и др.

Наибольшее внимание при этом уделено тем синдромам, с которыми авторы встречались в своей клинической практике в стенах Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Синдром Cornelia de Lange

Синдром Cornelia de Lange (Brachmann-de Lange синдром) — орфанный синдром (ORPHA:199), обусловленный мутациями генов *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8*, *RAD21*, *BRD4* (таблица) [1].

Гены *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* и *RAD21* кодируют структурные субъединицы комплекса когезина [2]. Когезин — это мультибелковый комплекс, который регулирует процесс разделения сестринских хроматид в ходе деления клетки [3]. Мутации гена *NIPBL* составляют большинство (>60%) случаев и приводят к тяжелой форме синдрома Cornelia de Lange. Патогенные варианты генов когезина, отличные от *NIPBL*, как правило, приводят к менее тяжелому фенотипу. Выявлены также варианты мутаций в дополнительных генах, таких как *ANKRD11*, *EP300*, *AFF4*, *TAF1*, которые

могут играть роль в развитии синдрома Cornelia de Lange [2].

Клинические признаки синдрома Cornelia de Lange следующие [4]:

1. Характерный хабитус: микроцефалия, синопсис с сильно изогнутыми и/или густыми бровями, длинные и густые ресницы, короткая переносица, вздернутый кончик носа с вывернутыми вперед ноздрями, длинный и/или гладкий желобок, тонкая красная кайма верхней губы, опущенные уголки рта, сильно изогнутое небо с расщелиной неба или без нее, маленькие широко расставленные зубы, микрогнатия с наличием или отсутствием нижнечелюстных шпор.

2. Задержка роста, которая может быть обнаружена пренатально и сохраняется постнатально.

3. Задержка развития, умственная отсталость от легкой до тяжелой степени.

4. Аномалии конечностей (симметричные или асимметричные) варьируют от серьезных редукционных дефектов с полным отсутствием предплечий до различных форм олигодактилии (отсутствие пальцев), затрагивающих в первую очередь верхние конечности, маленьких рук (микромелия) и аномалий фаланг (клинодактилия пятого пальца и короткая первая пястная кость, приводящая к проксимальному расположению большого пальца).

5. Гипертрихоз: густые волосы на голове, которые часто распространяются на височные области, а иногда поражают лицо, уши, спину и руки.

Почечный фенотип при синдроме Cornelia de Lange включает в себя: врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, аминокацидурию, кистоз-

Таблица

Генетические типы синдрома Корнелии де Ланге

Table

Genetic types of Cornelia de Lange syndrome

Генетические типы синдрома Genetic types of the syndrome	Ген Gene	Локус Locus	Тип наследования Type of inheritance
Синдром Cornelia de Lange 1-го типа Cornelia de Lange syndrome type 1	<i>NIPBL</i>	5p13.2	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant
Синдром Cornelia de Lange 2-го типа Cornelia de Lange syndrome type 2	<i>SMC1A</i>	Xp11.22	X-сцепленный доминантный X-linked dominant
Синдром Cornelia de Lange 3-го типа Cornelia de Lange syndrome type 3	<i>SMC3</i>	10q25.2	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant
Синдром Cornelia de Lange 4-го типа Cornelia de Lange syndrome type 4	<i>RAD21</i>	8q24.11	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant
Синдром Cornelia de Lange 5-го типа Cornelia de Lange syndrome type 5	<i>HDAC8</i>	Xq13.1	X-сцепленный доминантный X-linked dominant
Синдром Cornelia de Lange 6-го типа Cornelia de Lange syndrome type 6	<i>BRD4</i>	19p13.12	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant

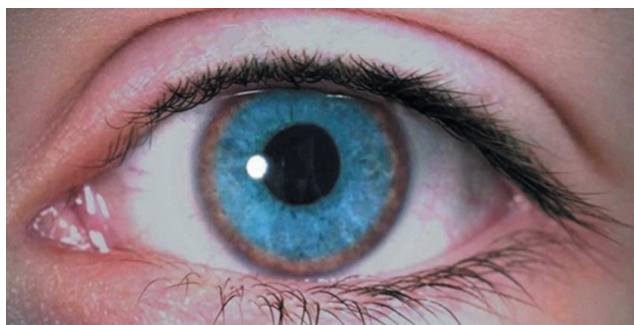


Рис. 1. Кольцо Кайзера–Флейшера

Fig. 1. Kayser–Fleischer ring

ную дисплазию, гипоплазию, гидронефроз/уретронефроз, нефромегалию, агенезию почки [5]. Также более чем в половине случаев при данном синдроме выявляют пороки сердца и желудочно-кишечного тракта [6].

Офтальмологический фенотип при синдроме Cornelia de Lange характеризуется: птозом верхнего века (порядка 60% случаев), стенозом носослезного протока, миопией, астигматизмом, косоглазием, нистагмом, экзофтальмом, микрофтальмом и микрокорнея, глаукомой, атрофией зрительного нерва, колобомой диска зрительного нерва (ДЗН), перипапиллярным пигментным кольцом [7, 8]. Так, В.Н. Shenou и соавт. (2014) сообщили о 5-летнем мальчике с синдромом Cornelia de Lange, у которого была выявлена колобома ДЗН на одном глазу и ямка ДЗН на другом глазу [9]. W.J. Kim (2018) опубликовал данные об успешном хирургическом лечении эзотропии и одностороннего птоза у пациента с синдромом Cornelia de Lange [10]. A. Shi и соавт. (2019) описали менее распространенные офтальмологические находки при синдроме Cornelia de Lange: гиперметропию, блефарит, укорочение глазной щели, скошенные вниз глазные щели, аномалии зрительного нерва [11].

Болезнь Wilson

Болезнь Wilson (ORPHA 905) с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется нарушением метаболизма меди с повреждением печени, почечных канальцев, базальных ганглиев [5, 12]. Болезнь Wilson обусловлена мутацией гена *ATP7B*, картированного на хромосоме 13q14 и кодирующего белок *ATP7B* (Р-тип АТФазы), осуществляющий трансмембранный транспорт меди [5]. Отсутствующая или сниженная функция данного белка уменьшает экскрецию меди с желчью, что приводит к накоплению меди. В конечном итоге печеночная медь высвобождается в кровоток и откладывается в других органах, в частности, в мозге, почках и роговице [13].

Заболевание манифестирует у детей в возрасте 8–12 лет. Отложение меди в почечных канальцах ведет к развитию синдрома Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, урикозурия, гиперфосфатурия и гиперкальциурия), нефрокальциноза, прогрессирующего в хроническую болезнь почек. Диагностируют поражение печени (атипичный гепатит, цирроз печени, подострая или хроническая печеночная недостаточность, печеночная кома) с синдромом портальной гипертензии, деструктивное поражение головного мозга (снижение интеллекта, изменение мышечного тонуса, экстрапирамидный синдром, тремор, дизартрия, дисфагия, изменение личности, деменция, нарушение координации движений, дистония, слюнотечение). Также отмечаются остеопороз, остеомалиция, хондрокальциноз, остеоартрит, гипермобильность суставов. В редких случаях возможно развитие гемолитической анемии [2, 5, 14].

Одним из типичных признаков болезни Wilson является кольцо Кайзера–Флейшера по периферии роговицы (рис. 1) [5]. Кольцо Кайзера–Флейшера образуется вследствие накопления меди в десцеметовой мембране и выглядит как золотистое, коричневое или зеленое окрашивание на периферии роговицы (рис. 2) [15]. M.S. Sridhar (2017) представил результаты оптической когерентной томографии роговицы с кольцом Кайзера–Флейшера [16]. Кольцо визуализировалось как гиперрефлективный слой на уровне десцеметовой мембраны. При этом следует отметить, что изменения в роговице, напоминающие кольцо Кайзера–Флейшера, могут наблюдаться при таких заболеваниях, как первичный билиарный цирроз, холестаз и неопластические заболевания с высоким уровнем меди в сыворотке, например, множественная миелома; а также во время приема эстрогена [17].

Кроме изменений роговицы при болезни Wilson могут встречаться и изменения хрусталика в виде катаракты, напоминающей цветок подсолнуха (рис. 2) [15].

Основой лечения болезни Wilson остается пожизненная пероральная фармакотерапия (хелатирующие медь агенты – D-пеницилламин, триентин) и диетическое ограничение меди. Трансплантация печени рекомендована пациентам с хронической или острой печеночной недостаточностью и пациентам, устойчивых к фармакотерапии.

Почечный канальцевый ацидоз 2-го типа с глазными аномалиями

Почечный канальцевый ацидоз 2-го типа с глазными аномалиями (ORPHA 47159) — тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся нарушением способности проксимальных почечных канальцев реабсорбировать бикарбонат натрия из клубочкового фильтрата, что приводит к гиперхлоремическому метаболическому

скому ацидозу [1, 12]. Почечный канальцевый ацидоз 2-го типа с глазными аномалиями обусловлен мутацией гена *SLC4A4* (4q13.3), который кодирует электрогенный котранспортер бикарбоната натрия 1 (kNBC1) [1, 12].

Клинический фенотип при данной болезни характеризуется патологией почек (полиурия, метаболический гиперхлоремический ацидоз с гипокалиемией/нормокалиемией, нефрокальциноз отсутствует) и глаз, а также эпизодами эксикоза у младенцев, мышечной гипотонией, задержкой роста, рахитом и умственной отсталостью [5].

Патология органа зрения при почечном канальцевом ацидозе 2-го типа включает в себя глаукому, катаракту и полосчатую кератопатию. T. Usui и соавт. (2001) с помощью иммунологического анализа глаз человека и крысы установили, что транспортер бикарбоната натрия 1 (kNBC-1) присутствует в эндотелии роговицы, трабекулярной сети, цилиарном эпителии и эпителии хрусталика [18]. Авторы сделали вывод о том, что нормальная функция kNBC-1 необходима не только для поддержания прозрачности роговицы и хрусталика, но и для регуляции оттока водянистой влаги.

Синдром Goldenhar

Синдром Goldenhar (гемифациальная микросомия (ОРФА 374) относится к расстройствам окуло-аурико-вертебрального спектра и в первую очередь затрагивает структуры, формирующиеся из первой и второй жаберных дуг во время эмбриогенеза [19]. Данный синдром является генетически гетерогенным, в большинстве случаев развивается спорадически, но описаны семейные случаи с аутосомно-доминантным [20] и аутосомно-рецессивным типами наследования [21].

Клинический фенотип характеризуется патологией ушных раковин (недоразвитие с уменьшением их размера, деформацией и аномальным расположением), атрезией слухового прохода, аномалиями среднего уха, гипоплазией верхней и нижней челюстей и их отростков, макростомией, аномалией неба, расщелиной языка и добавочной уздечкой. У 1/3 пациентов аномалии развиваются на обеих половинах лица, у остальных 2/3 — только на одной. В 40% случаев диагностируют аномалии позвоночника, сколиоз, *spina bifida*, аномалии ребер, косолапость. В 30% случаев наблюдаются пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, открытый артериальный проток), гипоплазия или аплазия легких, затылочная мозговая грыжа, аномалии почек (нефромегалия гидронефроз/уретронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гипоплазия почки, агенезия почки, эктопия почки, подковообразная почка, поликистоз почек), конечностей, пренатальная гипотрофия [5].

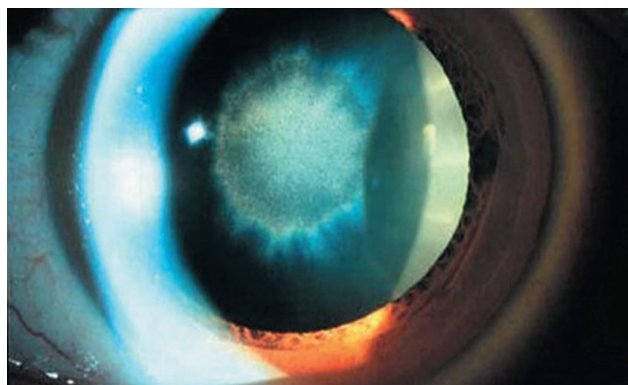


Рис. 2. Катаракта при синдроме Wilson

Fig. 2. Cataract in Wilson syndrome

Патология органа зрения характеризуется наличием эпibuльбарных дермоидов (чаще односторонних), субконъюнктивальных липодермоидов или липом, развитием анофтальма, аномалий развития глазного яблока и глазодвигательных мышц, катаракты. Также нередкой офтальмологической находкой при синдроме Goldenhar являются колобомы век [22]. M. Singh и соавт. устраняли колобомы век методом прямого закрытия и/или кантолиза, или с использованием лоскута Тенцеля [22]. Патология глазного дна при данном синдроме включает в себя вителлиформную макулопатию [23], экссудативную витреоретинопатию и отслойку сетчатки [24].

S. Pandey и соавт. (2022) сообщили о ребенке с синдромом Goldenhar с редкими проявлениями в виде асимметрии лица с двусторонним поражением тройничного и преддверно-улиткового нервов, проявляющимися нейропаралитическим кератитом обоих глаз и полной двусторонней потерей слуха [25].

Криптофтальм как часть синдрома Goldenhar описан в исследовании D. Landau-Prat и соавт. (2022) [26]. A. Singh и соавт. (2024) описали у 9-летнего пациента правосторонний птоз при синдроме Goldenhar на фоне сосудистого инсульта [27].

Синдром Senior-Loken 1

Синдром Senior-Loken 1 (ОРФА 3156) вследствие мутации гена *NRHP1*, картированного на хромосоме 2q13 с аутосомно-рецессивным типом наследования, — цилиопатия, характеризующаяся сочетанием нефронофтиза с дистрофией сетчатки [1]. Цилиопатии — группа патологических состояний, связанных с нарушениями развития, строения и функционирования цилий (ресничек) — органелл, представляющих собой тонкие волосковидные структуры на поверхности эукариотических клеток [28]. У человека выделяют два основных вида цилий: подвижные (двигательные) и сенсорные.

Подвижные цилии обеспечивают движение жидкой среды относительно клетки в респираторном тракте, системе желудочков головного мозга и фаллопиевых трубах, либо движение самой клетки в случае сперматозоидов. Главной функцией сенсорных цилий является восприятие изменений внешней среды и находящихся в ней сигнальных молекул и их преобразование во внутриклеточные сигналы, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и запрограммированную клеточную гибель [28].

Ген *NRHP1* кодирует белок нефроцистин-1. Нефроцистин-1 участвует в межклеточной адгезии, передаче сигналов клетками и в клеточном делении. Поскольку функция цилий необходима для нескольких систем органов, дисфункция ресничек связана с многоорганными эффектами, наблюдаемыми при расстройствах, связанных с *NRHP1*, включая аномалии органа зрения [29].

Патология почек при синдроме Senior Loken включает в себя нефронофтиз, форму заболевания почек, характеризующуюся наличием медуллярных почечных кист, которая часто прогрессирует до терминальной стадии хронической болезни почек. Из-за прогрессирующего характера почечной дисфункции пациентам может потребоваться трансплантация почки в течение первых нескольких десятилетий жизни [30]. К другим, менее распространенным признакам, могут относиться конусообразные эпифизы длинных трубчатых костей, нейросенсорная тугоухость, мозжечковая атаксия (нарушение координации), фиброз печени и вазопрессин-резистентный сахарный диабет [30].

Типичным поражением органа зрения при синдроме Senior Loken является тапеторетинальная абнотрофия, характеризующаяся медленно прогрессирующим «трубчатым» сужением поля зрения и ночной слепотой с последующим снижением остроты зрения [1].

Так, N. Pawar и соавт. (2022) описали девятилетнюю девочку, у которой на фоне синдрома Senior Loken были диагностированы тапеторетинальная абнотрофия, отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома и флегмона орбиты [31]. S. Reddy и соавт. (2023) сообщили о 29-летнем мужчине с подтвержденной гомозиготной делецией *NRHP1*, у которого присутствовала колобома радужки [29].

Синдром Alstrom

Синдром Alstrom (ORPHA 64) вследствие мутации гена *ALMS1*, картированного на хромосоме 2p13.1, с аутосомно-рецессивным типом наследования — редкое мультисистемное заболевание, характеризующееся колбочково-палочковой дистрофией, тугоухостью, ожирением, резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией, сахарным диабетом 2-го типа, дилатационной кардиомиопатией и прогрессирующей дисфункцией печени и почек [1]. Синдром

Alstrom также относится к группе цилиопатий. Ген *ALMS1* необходим для правильного формирования и функционирования первичных ресничек [32].

Синдром Alstrom включает в себя следующие признаки: инфантильную дилатационную кардиомиопатию, прогрессирующую сенсоневральную тугоухость, дебютирующую после развития речи, и поздний сахарный диабет, которому обычно предшествует гиперинсулинемия [30]. Патология почек при данном синдроме характеризуется почечным склерозом, протеинурией, хронической болезнью почек [5].

Основным признаком синдрома Alstrom является дистрофия сетчатки [30]. Так T. Etheridge и соавт. (2020) опубликовали серию наблюдений пациентов с дистрофиями сетчатки, в которой выявленная патология органа зрения способствовала проведению молекулярно-генетического исследования и постановке диагноза синдром Alstrom [33]. В. Yen и соавт. (2024) также сообщили о случае синдрома Alstrom, заподозренном на основе офтальмологических данных [34].

Колбочково-палочковая дистрофия встречается у подавляющего большинства пациентов с синдромом Alstrom и обычно проявляется в возрасте от рождения до 15 месяцев [33]. У пациентов с раннего возраста присутствуют светобоязнь, нистагм и значительное снижение остроты зрения, часто сопровождающееся макулопатией типа «бычий глаз». Однако в 2020 г. L. Mauring и соавт. выявили у пациентки дистрофию сетчатки исключительно колбочкового типа, сочетавшуюся с более «легким» сердечным фенотипом и отсутствием эндокринных аномалий [35].

Патология органа зрения при синдроме Alstrom также включает в себя и изменения ДЗН. Так, M.Y. Chang и соавт. (2022) сообщили о неоваскуляризации диска зрительного нерва у трехлетней девочки с данным синдромом [36]. А. P. Alexopoulos и соавт. (2023) описали наблюдение пациента с синдромом Alstrom, который в течение 13 лет наблюдался с ошибочным диагнозом наследственная нейрооптикапатия Лебера [37].

Также при синдроме Alstrom могут наблюдаться и глазодвигательные нарушения. R. Rodrigues и соавт. (2024) представили клиническое наблюдение 6-летней девочки с кивательной судорогой, или с так называемым *spasmus nutans* (нистагм, кивательные движения и аномальное положение головы) [38].

Синдром Alagille

Синдром Alagille (ORPHA 52) с аутосомно-доминантным типом наследования — это орфанный синдром, который традиционно определяется как недостаточность внутрипеченочных желчных протоков в сочетании с 5 основными клиническими аномалиями: холестаза, сердечные заболевания, скелетные

аномалии, глазные аномалии и характерный лицевой фенотип [1, 12].

Данный синдром чаще всего возникает из-за мутаций гена *JAG1*, картированном на хромосоме 20p12, кодирующего лиганд сигнального пути Notch, — синдром Alagille 1-го типа. Синдром Alagille 2-го типа возникает из-за мутаций гена *NOTCH2*, картированного на хромосоме 1p12 [1].

Сигнальный путь Notch играет жизненно важную роль в развитии сосудов, регулируя такие важные процессы, как ангиогенез, артериальная и венозная дифференцировка [39]. Кроме того он регулирует морфогенез цилиарного тела, секрецию водянистой влаги и экспрессию белков стекловидного тела [40].

Заболевание может проявляться у новорожденных длительной желтухой из-за конъюгированной гипербилирубинемии и/или патологией сердца. Сердечные аномалии включают легочную атрезию или стеноз, дефекты межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки, тетраду Фалло и открытый артериальный проток. Холестаз проявляется конъюгированной гипербилирубинемией, гепатоспленомегалией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и коагулопатией. Могут наблюдаться зуд и ксантомы. Скелетные аномалии включают полупозвонки в форме бабочки (около 50% случаев), а также укорочение лучевой кости, локтевой кости и фаланг. Характерные черты лица, если они присутствуют, обычно проявляются с детства и включают в себя выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, косо расположенные глазные щели, гипертелоризм, плоский корень носа и заостренный подбородок. Наблюдаются задержка роста, мальабсорбция жиров (может возникнуть рахит), а иногда и задержка развития. Могут присутствовать маленькие и диспластические почки и гипотиреоз [1, 5].

Патология органа зрения у пациентов с синдромом Alagille чаще всего характеризуется развитием заднего эмбриотоксона, реже наблюдаются различные аномалии радужки [5, 30]. Патология заднего отрезка глазного яблока при данном синдроме в большинстве случаев характеризуется диффузной гипопигментацией глазного дна (у 90% пациентов с синдромом Alagille) и хориоретинальной атрофией. Так M.R. Cheema и соавт. (2021) опубликовали результаты длительного наблюдения пациентки с синдромом Alagille, основным офтальмологическим проявлением которого была двусторонняя концентрическая периферическая хориоретинальная атрофия [41]. По данным K. Uhemura и соавт. (2024) хориоретинальная атрофия при синдроме Alagille может иметь тенденцию к прогрессированию, что приводит к снижению остроты зрения и концентрическому сужению полей зрения [42]. Ряд исследователей также отмечают, что изменения хориоидеи при данном синдроме могут наблюдаться не только на периферии глазного дна. Так, M. Misawa и соавт. (2022) сообщили

о пациентке, у которой было выявлено истончение хориоидеи в центральном отделе в сочетании с макулярным отверстием. Также D. Ruiz-Chavolla и соавт. (2024) представили клиническое наблюдение семилетнего мальчика с синдромом Alagille, у которого офтальмологический фенотип характеризовался атрофией макулы с истончением хориоидеи и задним эмбриотоксоном [43]. Кроме того, у таких больных могут наблюдаться рецидивирующие интравитреальные кровоизлияния, причиной которых могут являться первичные аномалии развития сосудов хориоидеи и сетчатки [44].

Нередкой находкой у пациентов с синдромом Alagille являются друзья ДЗН (у 32% пациентов) [5, 30]. Согласно наблюдениям N.M. Rock и соавт. (2020), при данном синдроме у пациентов может развиваться внутричерепная гипертензия, на фоне которой отмечается отек ДЗН [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате молекулярно-генетических исследований, проведенных по всему миру, выявлены различные варианты мутаций генов, ответственные за развитие наследственных орфанных синдромов с сочетанной патологией органа зрения и почек. При этих синдромах наблюдается тяжелый почечный фенотип с высоким риском прогрессирования в хроническую болезнь почек у пациентов в детском возрасте. Данные литературы свидетельствуют о гетерогенности офтальмологического фенотипа при указанных синдромах: диагностируется патология век, глазодвигательных мышц, фиброзной и сосудистой оболочек глазного яблока, сетчатки, зрительного нерва, хрусталика. В большинстве случаев у таких больных развивается выраженное снижение зрительных функций вплоть до слепоты. При этом выявленная в раннем возрасте офтальмологическая патология нередко позволяет заподозрить наличие вышеупомянутых орфанных болезней, что способствует проведению молекулярно-генетического исследования с идентификацией конкретных мутаций генов. Важной задачей врача-офтальмолога является выработка персонифицированного подхода к ранней диагностике и лечению патологии органа зрения у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Orpha.net: Rare Diseases and Orphan Medicines Portal [Electronic resource] 2025. <https://www.orpha.net/>
2. Kaur M, Blair J, Devkota B, Fortunato S, Clark D, Lawrence A, Kim J, Do W, Semeo B, Katz O, Mehta D, Yamamoto N, Schindler E, Al Rawi Z, Wallace N, Wilde JJ, McCallum J, Liu J, Xu D, Jackson M, Rentas S, Tayoun AA, Zhe Z, Abdul-Rahman O, Allen B, Angula MA, Anyane-Yeboah K, Argente J, Arn PH, Armstrong L, Basel-Salmon L, Baynam G, Bird LM, Bruegger D, Ch'ng GS, Chitayat D, Clark R, Cox GF, Dave U, DeBaere E,

- Field M, Graham JM Jr, Gripp KW, Greenstein R, Gupta N, Heidenreich R, Hoffman J, Hopkin RJ, Jones KL, Jones MC, Kariminejad A, Kogan J, Lace B, Leroy J, Lynch SA, McDonald M, Meagher K, Mendelsohn N, Micule I, Moeschler J, Nampoothiri S, Ohashi K, Powell CM, Ramanathan S, Raskin S, Roeder E, Rio M, Rope AF, Sangha K, Scheuerle AE, Schneider A, Shalev S, Siu V, Smith R, Stevens C, Tkemaladze T, Toimie J, Toriello H, Turner A, Wheeler PG, White SM, Young T, Loomes KM, Pipan M, Harrington AT, Zackai E, Rajagopalan R, Conlin L, Deardorff MA, McEldrew D, Pie J, Ramos F, Musio A, Kline AD, Izumi K, Raible SE, Krantz ID. Genomic analyses in Cornelia de Lange Syndrome and related diagnoses: Novel candidate genes, genotype-phenotype correlations and common mechanisms. *American Journal of Medical Genetics. Part A.* 2023;191(8): 2113–2131. doi: 10.1002/ajmg.a.63247
3. Watrin E, Schleiffer A, Tanaka K, Eisenhaber F, Nasmyth K, Peters JM. Human Scc4 is required for cohesin binding to chromatin, sister-chromatid cohesion, and mitotic progression. *Current biology: CB.* 2006;16(9): 863–874. doi: 10.1016/j.cub.2006.03.049
 4. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. 2005 Sep 16 [updated 2020 Oct 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
 5. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Е.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей под редакцией Савенковой Н.Д. Санкт-Петербург: Левша; 2020. 439 с. [Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Andreeva EF, Semenova OA, Papayan KA. *Nasledstvennyye bolezni pochek u detey. Rukovodstvo dlya vrachev pod redaktsiyei Savenkovoy N.D. Sankt-Peterburg: Levsha; 2020. 439 s. (In Russ.)*]
 6. Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clinical Genetics.* 2015;88(1): 1–12. doi: 10.1111/cge.12499
 7. Wygnanski-Jaffe T, Shin J, Perruzza E, Abdolell M, Jackson LG, Levin AV. Ophthalmologic Findings in the Cornelia de Lange Syndrome. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (JAAPOS).* 2005;9(5): 407–415. doi: 10.1016/j.jaaapos.2005.05.010
 8. Levin AV, Seidman DJ, Nelson LB, Jackson LG. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 1990;27(2): 94–102. doi: 10.3928/0191-3913-19900301-11
 9. Shenoy BH, Gupta A, Sachdeva V, Kekunnaya R. Cornelia de Lange syndrome with optic disk pit: Novel association and review of literature. *Oman Journal of Ophthalmology.* 2014;7(2): 69. doi: 10.4103/0974-620X.137149
 10. Kim WJ. Surgical treatment of esotropia and unilateral ptosis in a patient with Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Yeungnam Medical Science.* 2018;36(2): 152–154. doi: 10.12701/yujm.2019.00066
 11. Shi A, Levin AV. Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. *Ophthalmic Genetics.* 2019;40(1): 1–6. doi: 10.1080/13816810.2019.1571617
 12. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM: An online catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Electronic resource <http://www.omim.org/>].
 13. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, Washington MK, Weiss KH, Zimbren PC. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2023;77(4): 1428. doi: 10.1002/hep.32805
 14. Bockenbauer D, Kleta R. Renal Fanconi Syndromes and Other Proximal Tubular Disorders. In: Geary DF, Schaefer F (eds.) *Pediatric Kidney Disease.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p. 883–904. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_32
 15. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1): 21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3
 16. Sridhar MS. Advantages of Anterior Segment Optical Coherence Tomography Evaluation of the Kayser-Fleischer Ring in Wilson Disease. *Cornea.* 2017;36(3): 343–346. doi: 10.1097/ICO.0000000000001126
 17. Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations. *Neurologic Clinics.* 2015;33(1): 175–204. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.006
 18. Usui T, Hara M, Satoh H, Moriyama N, Kagaya H, Amano S, Oshika T, Ishii Y, Ibaraki N, Hara C, Kunimi M, Noiri E, Tsukamoto K, Inatomi J, Kawakami H, Endou H, Igarashi T, Goto A, Fujita T, Araie M, Seki G. Molecular basis of ocular abnormalities associated with proximal renal tubular acidosis. *The Journal of Clinical Investigation.* 2001;108(1): 107–115. doi: 10.1172/JCI11869
 19. Beleza-Meireles A, Clayton-Smith J, Saraiva JM, Tassabehji M. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *Journal of Medical Genetics.* 2014;51(10): 635–645. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102476
 20. Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clinical Dysmorphology.* 2007;16(1): 1. doi: 10.1097/MCD.0b013e328010d313
 21. Barisic I, Odak L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Bergman J, Bianca S, Doray B, Khoshnood B, Klungsoyr K, McDonnell B, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Queisser-Luft A, Scarano G, Tucker Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe. *European Journal of Human Genetics.* 2014;22(8): 1026–1033. doi: 10.1038/ejhg.2013.287
 22. Singh M, Kaur M, Grewal AM, Yangzes S, Yadav D, Zadeng Z, Gupta P. Ophthalmic features and management outcomes of 30 children having Goldenhar syndrome. *International Ophthalmology.* 2020;40(3): 667–675. doi: 10.1007/s10792-019-01227-0
 23. Bruè C, Mariotti C, Celani S, Rossiello I, Giovannini A. A Case of Goldenhar Syndrome Associated with a New Retinal Presentation: Exudative Vitelliform Maculopathy. *Case Reports in Ophthalmological Medicine.* 2015;2015: 626027. doi: 10.1155/2015/626027
 24. Dorji P, Ramappa M, Takkar B. Bilateral retinal detachment in Goldenhar syndrome. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2020;68(11): 2585. doi: 10.4103/ijo.IJO_401_20

25. Pandey S, Sati A, Kumar P, Kaushik J. Bilateral cranial nerve involvement with facial asymmetry in a case of Goldenhar syndrome. *Medical Journal Armed Forces India*. 2022;78: S296–S299. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.05.012
26. Landau-Prat D, Kim DH, Bautista S, Strong A, Revere KE, Katowitz WR, Katowitz JA. Cryptophthalmos: associated syndromes and genetic disorders. *Ophthalmic Genetics*. 2023;44(6): 547–552. doi: 10.1080/13816810.2023.2237568
27. Singh A, Shukla P, Khurana M, Sherwani P, Kumar B. A rare association of monocular elevation deficiency and Goldenhar syndrome secondary to vascular insufficiency: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2024;124: 110339. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.110339
28. Индейкин ФА, Мавликеев МО, Деев РВ. Цилии и цилиопатии. Гены и клетки. 2020;15(2): 20–32. [Indeikin FA, Mavlikeev MO, Deev RV. Tsilii i tsiliopatii. *Genes and cells*. 2020;15(2): 20–32. (In Russ.)]
29. Reddy S, Simmers R, Shah A, Couser N. NPHP1–Related ciliopathies: A new case and major review of the ophthalmic manifestations of 147 reported cases. doi: 10.1002/ccr3.7818
30. Yu M, Vieta-Ferrer ER, Bakdali A, Tsai T. The Role of Visual Electrophysiology in Systemic Hereditary Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3): 957. doi: 10.3390/ijms26030957
31. Pawar N, Manayath GJ, Verghese S, Chandrakanth P, Shah V, Raut A, Gaikwad S, Patil PA, Daswani M, Meenakshi R, Narendran K, Narendran V. Potpourri of retinopathies in rare eye disease – A case series. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2022;70(7): 2605. doi: 10.4103/ijo.IJO_3002_21
32. Gatticchi L, Miertus J, Maltese PE, Bressan S, De Antoni L, Podracká L, Piteková L, RISOVÁ V, Mällo M, Jaakson K, Joost K, Colombo L, Bertelli M. A very early diagnosis of Alström syndrome by next generation sequencing. *BMC Medical Genetics*. 2020;21(1): 173. doi: 10.1186/s12881-020-01110-1
33. Etheridge T, Kellom ER, Sullivan R, Ver Hoeve JN, Schmitt MA. Ocular evaluation and genetic test for an early Alström Syndrome diagnosis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2020;20: 100873. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100873
34. Yen B, Ciftci MD, Afrashi F, Onay H, Goksen D. A case of Alström syndrome with a novel variant in *alms1* gene presenting with cone rod dystrophy as first finding. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2025 May 1;19(3): 413–417. doi: 10.1097/ICB.0000000000001578
35. Mauring L, Porter LF, Pelletier V, Riehm A, Leuvre AS, Gouronc A, Studer F, Stoetzel C, Dollfus H, Muller J. Atypical Retinal Phenotype in a Patient With Alström Syndrome and Biallelic Novel Pathogenic Variants in *ALMS1*, Including a de novo Variation. *Frontiers in Genetics*. 2020;11. doi: 10.3389/fgene.2020.00938
36. Chang MY, Borchert MS, Schmidt R, Nagiel A. Neovascularization of the optic disc and peripheral retinal ischemia in a child with a novel variant in *ALMS1* (Alström syndrome). *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Mar 25;26: 101506. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101506
37. Alexopoulos P, Symeonidis C, Rotsos T. Alström's Syndrome, Leber's Hereditary Optic Neuropathy, or Retinitis Pigmentosa? A Case of Misdiagnosis. doi: 10.1155/2023/9409036
38. Rodrigues R, Silva RS, Penas S, Moleiro A, Silva SE, Faria O, et al. Alström syndrome mimicking spasmus nutans: report of a novel *ALMS1* variant. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (JAAPOS)*. 2024;28(2). doi: 10.1016/j.jaaapos.2024.103853
39. O'Hare M, Arboleda-Velasquez JF. Notch Signaling in Vascular Endothelial and Mural Cell Communications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2022;12(9): a041159. doi: 10.1101/cshperspect.a041159
40. Pang J, Le L, Zhou Y, Ashery-Padan R, Yan D, Xie T. NOTCH signaling controls ciliary body morphogenesis and secretion by directly regulating nectin protein expression. *Cell Rep*. 2021;34(2): 108603. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108603
41. Cheema MR, Stone LG, Sellar PW, Quinn S, Clark SC, Martin RJ, O'Brien JM, Warriner C, Browning AC. Long-term follow-up of a patient with *JAG1*-associated retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*. 2021;143(2): 237–247. doi: 10.1007/s10633-021-09836-w
42. Umemura K, Fujita K, Kamei M. Three-year follow-up of progressive chorioretinal atrophy in atypical alagille syndrome: a case report. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2024;18(2): 247. doi: 10.1097/ICB.0000000000001368
43. Ruiz-Chavolla D, Barragán-Arévalo T, Cortes-Muñoz D, Sánchez-Ruiz J, Zenteno JC, Ledesma-Gil G. Macular atrophy and focal choroidal excavation in a patient with *JAG1*-related alagille syndrome. *Ophthalmic Genetics*. 2024;45(3): 299–302. doi: 10.1080/13816810.2024.2303786
44. Law C, Pattathil N, Simpson H, Ward MJ, Lampen S, Kamath B, Aleman TS. Intraretinal hemorrhages and detailed retinal phenotype of three patients with Alagille syndrome. *Ophthalmic Genetics*. 2024;45(5): 522–531. doi: 10.1080/13816810.2024.2362214
45. Rock NM, Demaret T, Stéphenne X, Scheers I, Smets F, McLin VA, Boschi A, Sokal EM. Intracranial Hypertension and Papilledema in a Large Cohort of Pediatric Patients With Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Nov;71(5): 655–662. doi: 10.1097/MPG.0000000000002883

Информация об авторах:

Романова Елена Александровна, ассистент кафедры офтальмологии СПбГПМУ, elenaromanova19911609@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9599-0910>

Бржеский Владимир Всеволодович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии СПбГПМУ, vvrbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

Савенкова Надежда Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии СПбГПМУ, Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Баранов Андрей Юрьевич, ассистент кафедры офтальмологии СПбГПМУ, a.iu.baranov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6024-2022>

Information about the authors:

Elena A. Romanova, Assistant of Department of Ophthalmology, elenaromanova19911609@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9599-0910>

Vladimir V. Brzheskii, Doctor of Science in Medicine, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, vvrbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

Nadezhda D. Savenkova, Doctor of Science in Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Andrey Yu. Baranov, Assistant of Department of Ophthalmology,
E-mail: a.iu.baranov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6024-2022

Вклад авторов в работу:

Е.А. Романова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

В.В. Бржеский: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Н.Д. Савенкова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

А.Ю. Баранов: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Author's contribution:

E.A. Romanova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing the text, editing.

V.V. Brzheskii: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

N.D. Savenkova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

A.Yu. Baranov: collection, analysis and processing of material, writing the text, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

*Поступила: 05.06.2025
Переработана: 28.01.2026
Принята к печати: 11.03.2026*

*Поступила: 05.06.2025
Revision: 28.01.2026
Accepted: 11.03.2026*