

Т.С. Бельшева¹, Е.Е. Зеленова^{1, 2}, Н.А. Семенова³, Е.В. Шарапова¹, В.В. Семенова^{1, 2},
Г.Б. Сагоян¹, Е.В. Бычкова³, Д.В. Городилова³, Н.Н. Мурашкин^{4, 5, 6}, Э.В. Кумирова^{1, 7, 8},
В.В. Емцова^{7, 8}, Т.Т. Валиев^{1, 5, 9}, Т.В. Наседкина², В.В. Стрельников³

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² ИМБ им. В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

³ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁵ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁶ ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

⁷ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация

⁸ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁹ РМАНПО, Москва, Российская Федерация

Синдром Протея: описание двух клинических случаев

Контактная информация:

Зеленова Екатерина Евгеньевна, врач-генетик поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, тел.: +7 (908) 153-15-92, e-mail: zelenovayeye@gmail.com

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Обоснование. Синдром Протея — чрезвычайно редкое врожденное мультисистемное заболевание с высокой вариабельностью клинических проявлений. Частота встречаемости неизвестна, в мировой литературе описано не более 200 случаев. Синдром является классическим примером соматического мозаицизма, что лежит в основе разработки таргетных препаратов для его лечения. **Описание клинического случая.** В данной статье приводится описание двух клинических наблюдений с соматическими вариантами нуклеотидной последовательности в гене *AKT1* в мозаичной форме, выявленными методом NGS. В одном случае был назначен таргетный препарат из группы mTOR-ингибиторов.

Заключение. Описание фенотипических особенностей пациентов с синдромом Протея является крайне важным ввиду редкости патологии. Повышение осведомленности врачей-клиницистов о данном заболевании необходимо для формирования плана динамического наблюдения с учетом жизнеугрожающих проявлений (риск развития злокачественных новообразований и тромбозов). Учитывая разработку и активное внедрение в практику таргетной терапии, генетическая верификация синдрома Протея в настоящее время является обязательной, что обуславливает необходимость пересмотра клинических рекомендаций.

Ключевые слова: клинический случай, синдром Протея, ген *AKT1*, соматический мозаицизм, NGS, *AKT1*-ингибиторы, mTOR-ингибиторы

Для цитирования: Бельшева Т.С., Зеленова Е.Е., Семенова Н.А., Шарапова Е.В., Семенова В.В., Сагоян Г.Б., Бычкова Е.В., Городилова Д.В., Мурашкин Н.Н., Кумирова Э.В., Емцова В.В., Валиев Т.Т., Наседкина Т.В., Стрельников В.В. Синдром Протея: описание двух клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(5):343–349. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2797>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Протея (СП, OMIM #176920) — ультраредкое врожденное заболевание, проявляющееся сочетанной патологией нескольких органов и систем [1]. Частота встречаемости СП неизвестна, но предположительно может составлять 1 : 10⁶–10⁷ человек. В мировой литературе описано около 200 случаев СП [2–4]. В России, согласно открытым источникам информации, сообщается менее чем о 10 пациентах [5–11].

Впервые данный синдром был описан Майклом Коэном и Патрицией Хейден (M.M. Cohen, P.W. Hayden) в 1979 г. [12]. В 1983 г. группа ученых под руководством Ганса-Рудольфа Видемана (H.-R. Wiedemann) представила серию из четырех клинических наблюдений [13]. Тогда же, чтобы подчеркнуть многообразие фенотипических особенностей, было предложено название «синдром Протея» — в честь древнегреческого бога, способного принимать любую форму.

Тем не менее, исторически первым пациентом с СП считается Джозеф Меррик (Joseph Carey Merrick), известный как «человек-слон», который ранее был представлен в качестве примера тяжелого случая нейрофиброматоза 1-го типа [14]. Лишь в 1986 г. канадские

генетики Джон Тибблс (John A.R. Tibbles) и Майкл Коэн предположили, что пациент мог иметь СП [15].

Широкий спектр клинических проявлений у пациентов с СП указывал на генетическую природу заболевания, однако тип наследования долгое время оставался неясен. В 1991 г. J. Goodship и соавт. описали случай возможного СП у мальчика с гипертрофией черепа, лимфангиомой, липомой и эпидермальными невусами, а также у его отца с гигантской лимфангиомой лица [16]. Однако в остальных наблюдениях семейный характер заболевания установлен не был.

Позднее, в 1993 г. была выдвинута гипотеза, что в основе синдрома лежит соматический мозаицизм [17]. С развитием молекулярно-генетических методов диагностики начался поиск гена, ответственного за развитие СП. Так, X. Zhou и соавт. в 2000 г. предположили участие гена *PTEN* в патогенезе СП [18]. Однако при последующих исследованиях мутации в гене *PTEN* были выявлены лишь у 20% пациентов с СП и у большинства пациентов с синдромом Коудена [19].

В настоящее время считается, что в основе СП лежат постзиготические патогенные варианты в гене *AKT1* (14q32.33), летальные в полной гетерозиготной форме [1].

У большинства пациентов с генетически подтвержденным СП был выявлен патогенный вариант *c.49G>A (p.Glu17Lys)* [20]. Также описан пациент с СП, ассоциированным с патогенным вариантом *c.49_50delinsAG (p.Glu17Arg)* [21].

Ген *AKT1* вовлечен в развитие не только СП, но и нескольких видов солидных опухолей — рака молочной железы, эндометрия, щитовидной железы, рака легкого и злокачественных новообразований мочевого тракта и др. [22], что делает его перспективной мишенью для разработки таргетной терапии. Так, например, мирансертиб (МК-7075, ранее ARQ 092) — экспериментальный аллостерический АКТ1-ингибитор для приема внутрь, применяемый для лечения ряда злокачественных опухолей, проходит клинические испытания для возможного использования у пациентов с СП [23]. В литературе уже описаны единичные случаи успешного лечения пациентов с СП с применением

АКТ1-ингибитора и периодом наблюдения 1 год и 5 лет соответственно [24, 25]. В обоих случаях наблюдалось уменьшение болевого синдрома, увеличивался объем движений в пораженных суставах, а также было зафиксировано сокращение размеров гипертрофированных тканей. Кроме АКТ1-ингибиторов описан единичный опыт использования mTOR-ингибитора в лечении пациента с СП [26].

В 2004 г. группой ученых под руководством Дием Нгуена (Diem Nguyen) были разработаны диагностические критерии СП [27], которые основывались исключительно на фенотипических особенностях и течении заболевания. В 2019 г. в связи с определением этиологии СП и разработкой таргетной терапии критерии были пересмотрены и расширены [28]. В настоящее время выделяют 3 общих и 10 дополнительных критериев (см. таблицу). Диагноз СП может быть установлен, если пациент удовлетворяет

Таблица. Диагностические критерии синдрома Протея
Table. Diagnostic criteria of Proteus syndrome

Общие критерии	1. Мозаичное расположение высыпаний 2. Спорадичность 3. Прогрессирующее течение	
Дополнительные положительные критерии	1. Церебриформный (мозговидный) соединительнотканый невус 2. Линейный веррукозный эпидермальный невус 3. Висцеромегалия двух и более органов 4. Буллезная эмфизема и кисты легких 5. Асимметричный непропорциональный избыточный рост (гемигипертрофия, макродактилия, макроцефалия, постнатальная макроцефалия) 6. Неравномерное развитие жировой ткани (диффузный липоматоз, липодистрофия, липомы) 7. Нарушения формирования сосудов (капиллярные, венозные и лимфатические мальформации) 8. Тромбоз глубоких вен и/или тромбоз легочной артерии 9. Особенности лицевого фенотипа (долихоцефалия, вытянутое лицо, наклонные глазные щели и/или незначительный птоз, низкая переносица, широкие или вывернутые ноздри) 10. Специфичные опухоли (цистаденома яичников и мономорфная аденома слюнных желез в возрасте до 11 лет, менингиома, тестикулярная цистаденома или цистаденокарцинома)	5 баллов 2 балла 5 баллов 2 балла 5 баллов 2 балла 2 балла 2 балла 2 балла 1 балл
Дополнительные отрицательные критерии	1. Значительный пренатальный экстракраниальный рост 2. Макросомия	–5 баллов –5 баллов

Tatiana S. Belysheva¹, Ekaterina E. Zelenova^{1, 2}, Nataliya A. Semenova³, Elena V. Sharapova¹, Vera V. Semenova^{1, 2}, Garik B. Sagoyan¹, Ekaterina V. Bychkova³, Darya V. Gorodilova³, Nikolay N. Murashkin^{4, 5, 6}, Ella V. Kumirova^{1, 7, 8}, Victoria V. Emtsova^{7, 8}, Timur T. Valiev^{1, 5, 9}, Tatiana V. Nasedkina², Vladimir V. Strelnikov³

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation
² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation
³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation
⁴ National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation
⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
⁶ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation
⁷ Morozovskaya Children’s City Hospital, Moscow, Russian Federation
⁸ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
⁹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Proteus Syndrome: Description of Two Clinical Cases

Background. Proteus syndrome is extremely rare congenital multisystem disease with high variability in clinical manifestations. Its prevalence is unknown, there are less than 200 cases in the world literature. The syndrome is a classic example of somatic mosaicism, and all target drugs for its management are based on it. **Clinical case description.** This article describes two clinical cases with somatic variants of the nucleotide sequence in the *AKT1* gene, mosaic form, revealed by the NGS method. Target drug (mTOR-inhibitors group) was assigned in one case. **Conclusion.** The description of the phenotypic features of patients with Proteus syndrome is crucial as this pathology is very rare. It is necessary to increase the awareness of clinicians about this disease to develop a plan for dynamic follow-up with consideration to life-threatening complications (malignant tumors and thrombembolia risk). Genetic verification of Proteus syndrome is mandatory nowadays as target therapy is actively developed and implemented, thus, revision of clinical guidelines is recommended. **Keywords:** clinical case, Proteus syndrome, *AKT1* gene, somatic mosaicism, NGS, *AKT1*-inhibitors, mTOR-inhibitors

For citation: Belysheva Tatiana S., Zelenova Ekaterina E., Semenova Nataliya A., Sharapova Elena V., Semenova Vera V., Sagoyan Garik B., Bychkova Ekaterina V., Gorodilova Darya V., Murashkin Nikolay N., Kumirova Ella V., Emtsova Victoria V., Valiev Timur T., Nasedkina Tatiana V., Strelnikov Vladimir V. Proteus Syndrome: Description of Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):343–349. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2797>

всем общим критериям и имеет более 10 баллов по совокупности дополнительных критериев при наличии патогенных вариантов в гене *AKT1*. При отсутствии мутации пациент должен набрать более 15 баллов.

В ряде случаев в клинической картине пациентов можно встретить поражение кожи по типу гипертрихоза и симптом «мокасин», а также поражение центральной нервной системы (умственная отсталость, эпилепсия) [8, 29]. Для пациентов с СП отмечен повышенный риск развития доброкачественных [30] и злокачественных новообразований [4, 7].

Продолжительность жизни пациентов с СП редко превышает 50 лет. Как правило, пациенты погибают в результате развития злокачественных новообразований и тромбоэмболии. Так, например, A. Stavotinek и соавт. приводят три клинических случая гибели пациентов с СП в возрасте 12, 17 и 25 лет соответственно от тромбоэмболии легочной артерии [31]. В литературе описаны крайне тяжелые формы СП у новорожденных [6, 32, 33] и случай пренатального выявления СП на 38-й нед беременности [34].

Несмотря на развитие генотерапевтических технологий, лечение пациентов с СП остается симптоматическим и включает в себя коррекцию скелетных и сосудистых аномалий, хирургическое иссечение липом и невусов. Дифференциальную диагностику СП стоит проводить прежде всего с заболеваниями из PROS-спектра (синдром Клиппеля – Треноне, CLOVES-синдром, инфильтрирующий лицевой липоматоз, CLAPO-синдром и др.), а также с синдромом Коудена из группы PTEN-ассоциированных гамартомных опухолевых синдромов (PHTS).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

О пациенте

Девочка О., 14 лет, от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в I триместре. Роды в срок, самостоятельные, без осложнений. Масса тела при рождении — 2630 г, длина — 51 см.

В родильном доме у ребенка было выявлено образование мягких тканей подошвы левой стопы. В возрасте 1 года отмечено появление разницы в длине конечностей ($S > D$).

Физикальная диагностика

Ребенок был обследован по месту жительства — выявлена левосторонняя гемигипертрофия нижних конечностей (разница в длине конечностей 3–3,5 см), порок развития кожи подошвенной области левой стопы, макродактилия 5-х пальцев обеих кистей (рис. 1).

Предварительный диагноз

На основании фенотипических особенностей (прогрессирующий асимметричный рост конечностей, врожденный церебриформный невус левой стопы) был предположен синдром Протея.

Динамика и исходы

Для коррекции скелетной асимметрии в 10 лет был выполнен временный эпифизиодез нижней трети левой бедренной кости и верхней трети левой большеберцовой кости. В 13 лет был выполнен постоянный эпифизиодез нижней трети левой бедренной кости.

С целью генетической верификации диагноза было проведено частичное иссечение эпидермального невуса левой стопы. При исследовании ДНК полученного образца методом массового параллельного секвенирования в экзоне 3 гена *AKT1* выявлен ранее описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности *NM_001382430.1:c.49G>A (p.Glu17Lys)* в мозаичной форме с долей вариантного аллеля 12%.

Таким образом, синдром Протея был подтвержден (наличие мутации в гене *AKT1*, соответствие всем 3 общим критериям, 10 баллов по дополнительным критериям — асимметричный рост конечностей, церебриформный невус левой стопы). Ребенку было рекомендовано динамическое наблюдение.

При плановом обследовании в возрасте 14 лет у пациентки было выявлено кистозное образование левого яичника. Учитывая высокий риск развития цистаденомы яичников, была выполнена овариоэктомия слева. По результатам гистологического исследования — серозная цистаденома.

Пациентке был назначен ингибитор сигнального пути mTOR (сиролимус), но родители с ребенком более на приеме у врача не были, и оценить эффект проводимого лечения не удалось.

Прогноз

Для пациентки отмечен повышенный риск развития злокачественных новообразований и тромбоэмболии. В связи с этим рекомендовано динамическое наблюдение: ежегодная консультация онколога, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, контроль системы гемостаза.

Временная шкала

Хронология развития болезни и ее ключевые события для пациентки О. представлены на рис. 2.

Рис. 1. Фенотипические особенности пациентки О.: А — асимметрия нижних конечностей; Б — макродактилия большого пальца левой стопы; В — церебриформный невус левой стопы; Г — макродактилия 5-х пальцев обеих кистей

Fig. 1. Phenotypic features of the patient O.: A — lower limbs asymmetry; B — macrodactyly of the left great toe; C — left foot cerebriform nevus; D — macrodactyly of 5th fingers on both hands



Источник: архив Семеновой Н.А., 2023.

Source: Semenova N.A. archive, 2023.

Рис. 2. Пациентка О.: хронология развития болезни, ключевые события
Fig. 2. Patient O.: disease chronology, key events



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2
0 пациенте

Мальчик У., 6 лет, с рождения отмечается наличие патологических образований на коже правой кисти и обеих стоп. С 6 мес жизни в той же зоне появились элементы в виде белых пятен. В 1,5 года у ребенка был выявлен депигментированный участок на коже спины, а новообразования кожи правой кисти и стоп трансформировались и в настоящее время имеют вид папиллом

и разрастаний (рис. 3). Ребенок наблюдался у педиатра и хирурга по месту жительства, лечение не проводилось.

Физикальная диагностика

В возрасте 6 лет родители обратились на консультацию к онкодерматологу. При осмотре были выявлены церебриформный невус обеих стоп, гипопигментация и макродактилия 4-го пальца правой кисти, левосторонняя гемигипертрофия. Была выполнена диагностиче-

Рис. 3. Фенотипические особенности пациента У.: А, Б — асимметрия нижних конечностей; В — церебриформный невус обеих стоп; Г — макродактилия 4-го пальца правой кисти
Fig. 3. Phenotypic features of the patient У.: А, В — lower limbs asymmetry; В — cerebriform nevus on both feet; Г — macrodactyly of 4th finger on right hand



ская панч-биопсия новообразований кожи стоп и правой кисти. По результатам гистологического исследования — папилломатозное образование кожи, покрытое утолщенным эпидермисом с акантозом, в строме сосочков — лимфоплазмозитарная инфильтрация.

Предварительный диагноз
На основании фенотипических особенностей (врожденный церебриформный невус обеих стоп, макродактилия 4-го пальца правой кисти, левосторонняя гемигипертрофия) был предположен синдром Протея.

Динамика и исходы
Для подтверждения диагноза пациенту было выполнено молекулярно-генетическое исследование ДНК полученных образцов методом массового параллельного секвенирования. Результат исследования — в экзоне 3 гена *AKT1* выявлен вариант нуклеотидной последовательности *NM_001382430.1:c.49G>A (p.Glu17Lys)* с частотой альтернативного аллеля 9%.
Таким образом, синдром Протея был подтвержден (наличие мутации в гене *AKT1*, соответствие всем трем общим критериям, 10 баллов по дополнительным критериям — асимметричный рост конечностей, церебриформный невус обеих стоп). Ребенку было рекомендовано динамическое наблюдение.

Прогноз
Для пациента отмечен повышенный риск развития злокачественных новообразований и тромбоземболии. В связи с этим рекомендовано динамическое наблюдение: ежегодная консультация онколога, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, контроль системы гемостаза.

Временная шкала
Хронология развития болезни и ее ключевые события для пациента У. представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ
Синдром Протея является ультраредкой патологией, при этом спектр клинических проявлений часто перекрывается с другими генодерматозами, что затрудняет своевременную постановку диагноза.
По результатам анализа литературных данных, в большинстве случаев диагноз СП был выставлен на основе клинических проявлений, генетическая верификация не выполнялась. Однако ввиду развития таргетной терапии ДНК-исследование образцов пораженных тканей должно проводиться всем пациентам с подозрением на СП.
Для пациентов из наших клинических наблюдений ДНК-диагностика выполнялась в обоих случаях. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности *c.49G>A* в гене *AKT1* расположен в «горячей» точке и важен функциональном плекстриноподобном домене белка, доля альтернативного аллеля составляла

12 и 9% соответственно. В исследовании M.J. Lindhurst и соавт. у 26 из 29 пациентов с СП был выявлен аналогичный вариант с долей вариантного аллеля от 1 до 50% [20].
Оба пациента из наших клинических наблюдений удовлетворяли современным критериям диагностики СП. В случае пациентки № 1 в возрасте 14 лет также была выявлена серозная цистаденома яичника, что не является дополнительным критерием диагностики — манифестация цистаденомы у пациентки наблюдалась в возрасте старше 11 лет. Однако этот случай подчеркивает необходимость продолжения наблюдения и сохранение рисков развития данной патологии и в более старшей возрастной группе.

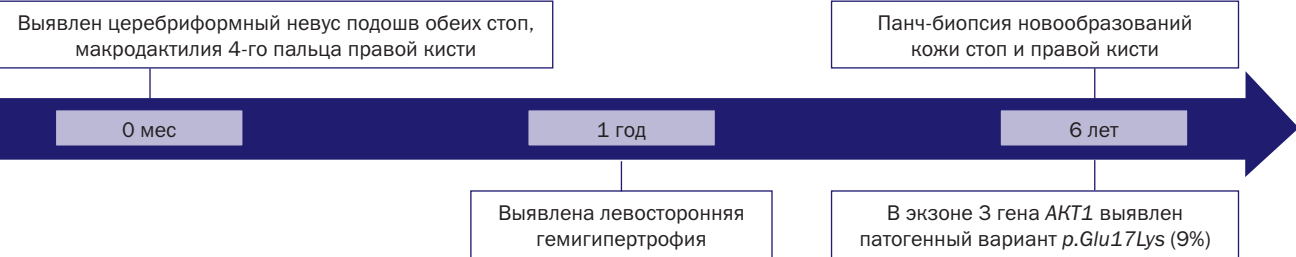
- Учитывая возможные осложнения, пациенты с СП должны находиться на пожизненном динамическом наблюдении, включающем:
- осмотры дерматолога, хирурга, ортопеда, пульмонолога, офтальмолога, гинеколога/уролога, онколога ежегодно (при необходимости — чаще);
 - оценку системы свертывания крови 1 раз в полгода;
 - УЗИ вен нижних конечностей 1 раз в год, начиная с 25 лет;
 - УЗИ органов малого таза ежегодно;
 - рентгенографию легких ежегодно.

На сегодняшний день использование таргетной терапии в лечении СП не подтверждено клиническими рекомендациями, однако может быть рассмотрено в отдельных случаях, что определяет необходимость ДНК-диагностики и своевременную постановку диагноза. NGS-секвенирование с использованием панели генов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR позволяет проводить дифференциальную диагностику фенотипически схожих заболеваний для определения правильной терапевтической траектории пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
На сегодняшний день диагностика мозаичных генодерматозов, включая синдром Протея, рутинно осуществляется во многих лабораториях. Выявление патогенных вариантов в гене *AKT1* возможно в том числе при сравнительно низкой доле вариантного аллеля, что значительно повышает процент генетически подтвержденных случаев. ДНК-диагностика пациентов с синдромом Протея обусловлена развитием и внедрением в клиническую практику таргетной терапии, а также может быть использована для дифференциальной диагностики с заболеваниями из группы синдрома избыточного роста.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ
От законного представителя пациента № 1 (мать) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания: 18.10.2023).
От законного представителя пациента № 2 (мать) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания: 25.04.2024).

Рис. 4. Пациент У.: хронология развития болезни, ключевые события
Fig. 4. Patient U.: disease chronology, key events



INFORMED CONSENT

Patient No. 1 legal representative (mother) has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 18.10.2023).

Patient No. 2 legal representative (mother) has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 25.04.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatris, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.С. Бельшева — консультирование пациентов, разработка концепции статьи, выполнение панч-биопсии, предоставление фотоматериалов, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Е.Е. Зеленова — консультирование пациентов, сбор данных, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Н.А. Семенова — предоставление фотоматериалов, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Е.В. Шарапова — клиническое наблюдение пациентов, назначение лечения, утверждение окончательного варианта статьи.

В.В. Семенова — выполнение генетического исследования, интерпретация результатов исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Г.Б. Сагоян — клиническое наблюдение пациентов, назначение лечения, утверждение окончательного варианта статьи.

Е.В. Бычкова — выполнение генетического исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Д.В. Городилова — сбор данных, интерпретация результатов исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Н.Н. Мурашкин — клиническое наблюдение пациентов, утверждение окончательного варианта статьи.

Э.В. Кумирова — клиническое наблюдение пациентов, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

В.В. Емцова — клиническое наблюдение пациентов, выполнение панч-биопсии, утверждение окончательного варианта статьи.

Т.Т. Валиев — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Т.В. Наседкина — разработка концепции статьи, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

В.В. Стрельников — разработка концепции статьи, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana S. Belysheva — patient counseling, manuscript concept preparation, punch biopsy, photographic materials provision, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Ekaterina E. Zelenova — patient counseling, data collection, manuscript text preparation, approval of manuscript final version.

Nataliya A. Semenova — photographic materials provision, manuscript text preparation, approval of manuscript final version.

Elena V. Sharapova — clinical follow-up of patients, management, approval of manuscript final version.

Vera V. Semenova — genetic study, interpretation of study results, approval of manuscript final version.

Garik B. Sagoyan — clinical follow-up of patients, management, approval of manuscript final version.

Ekaterina V. Bychkova — genetic study, approval of manuscript final version.

Darya V. Gorodilova — data collection, interpretation of study results, approval of manuscript final version

Nikolay N. Murashkin — clinical follow-up of patients, approval of manuscript final version.

Ella V. Kumirova — clinical follow-up of patients, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Victoria V. Emtsova — clinical follow-up of patients, punch biopsy, approval of manuscript final version.

Timur T. Valiev — manuscript editing, approval of manuscript final version.

Tatiana V. Nasedkina — manuscript concept preparation, manuscript editing, approval of manuscript final version.

Vladimir V. Strelnikov — manuscript concept preparation, manuscript editing, approval of manuscript final version.

ORCID

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Е.Е. Зеленова

<https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>

Н.А. Семенова

<https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

Е.В. Шарапова

<https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>

В.В. Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

Г.Б. Сагоян

<https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

Е.В. Бычкова

<https://orcid.org/0000-0002-4467-1151>

Д.В. Городилова

<https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Э.В. Кумирова

<https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

В.В. Емцова

<https://orcid.org/0000-0001-5494-3803>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Т.В. Наседкина

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

В.В. Стрельников

<https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [updated 2023 May 25]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
2. Sapp JC, Hu L, Zhao J, et al. Quantifying survival in patients with Proteus syndrome. *Genet Med*. 2017;19(12):1376–1379. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.65>
3. Khaladkar SM, Jhala NA, Krishnani KS, Durgi EC. Proteus Syndrome: A Rare Congenital Disorder. *Cureus*. 2024;16(5):e60072. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.60072>
4. Sideris G, Nikolopoulos T, Sourla A, et al. Sinonasal Neuroendocrine Carcinoma in Adult Proteus Syndrome. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2023;35(131):321–324. doi: <https://doi.org/10.22038/IJORL.2023.73128.3472>
5. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воинова В.Ю. и др. Синдром Протея у детей: диагностика, лечение и профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2007. — Т. 52. — № 1. — С. 45–49. [Semyachkina AN, Novikov PV, Voinova VYu, et al. Proteus syndrome in children: diagnosis, treatment, prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007;52(1):45–9. (In Russ).]
6. Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А. А., Бойша А.С. и др. Тяжелая форма синдрома Протея у новорожденного // *Медицинская генетика*. — 2009. — Т. 8. — № 7. — С. 39–41. [Ilyina HG, Eschova-Pavlova AA, Boyscha AS, et al. Severe Proteus syndrome in a newborn. *Medical Genetics*. 2009;8(7):39–41. (In Russ).]
7. Елизарова Т.В., Зрячкин Н.И., Хмилевская С.А. и др. Синдром Протея у ребенка 14 лет 11 месяцев // *Альманах клинической медицины*. — 2017. — Т. 45. — № 1. — С. 56–61. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-56-61> [Elizarova TV, Zryachkin NI, Khmlevskaya SA, et al. Proteus syndrome in a child aged 14 years and 11 months. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(1):56–61. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-1-56-61>]
8. Крючкова Т.А. Клинический случай синдрома Протея у ребенка раннего возраста // *Научные результаты биомедицинских исследований*. — 2019. — Т. 5. — № 3. — С. 15–23. — doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-3> [Kryuchkova TA. Klinicheskii sluchai sindroma Proteya u rebenka rannego vozrasta. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(3):15–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-3>]
9. Николаева И.Е., Раянова Р.Р., Яковлева Л.В. Случай гипертрофии миокарда при синдроме Протея // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2020. — Т. 15. — № 5. — С. 85–88. [Nikolaeva IE, Rayanova RR, Yakovleva LV. A case of myocardial hypertrophy in Proteus syndrome. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(5):85–88. (In Russ).]
10. Александров Т.И., Прохоренко В.М., Чорний С.И., Симонова Е.Н. Лечение пациента с локальным гигантизмом верхней конечности: синдром Протея (случай из практики) // *Современные проблемы науки и образования*. — 2022. — № 6-1. — doi: <https://doi.org/10.17513/spno.32228> [Aleksandrov TI, Prokhorenko VM, Chorniy SI, Simonova EN. Treatment of a patient with local gigantism of the upper limb: Proteus syndrome (case report). *Modern problems of science and education*. 2022;(6-1). (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/spno.32228>]
11. Стожкова И.В., Пчеленок Е.В., Косяков С.Я. Синдром Протея в практике оториноларинголога: клинический случай // *Вестник оториноларингологии*. — 2020. — Т. 85. — № 2. — С. 45–48. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20208502145> [Stozhkova IV, Pchelenok EV, Kosiakov SI. Proteus syndrome in the practice of an otorhinolaryngologist: a clinical case. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(2):45–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20208502145>]
12. Cohen MM Jr, Hayden PW. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15(5B):291–296.
13. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, et al. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr*. 1983;140(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00661895>
14. The “Elephant Man,” Illustrated. *South Med Rec*. 1887; 17(5):191–193.
15. Tibbles JA, Cohen MM Jr. The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6548):683–685. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6548.683>
16. Goodship J, Redfearn A, Milligan D, et al. Transmission of Proteus syndrome from father to son? *J Med Genet*. 1991;28(11):781–785. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.28.11.781>
17. Cohen MM Jr. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet*. 1993;47(5):645–652. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470514>
18. Zhou XP, Marsh DJ, Hampel H, et al. Germline and germline mosaic PTEN mutations associated with a Proteus-like syndrome of hemihypertrophy, lower limb asymmetry, arteriovenous malformations and lipomatosis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):765–768. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.5.765>
19. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: Form and Function. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):829–844. doi: <https://doi.org/10.1086/340026>
20. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A Mosaic Activating Mutation in AKT1 Associated with the Proteus Syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(7):611. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104017>
21. Buser A, Lindhurst MJ, Kondolf HC, et al. Allelic heterogeneity of Proteus syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020;6(3):a005181. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a005181>
22. Mundi PS, Sachdev J, McCourt C, Kalinsky K. AKT in Cancer: New Molecular Insights and Advances in Drug Development. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):943–956. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13021>
23. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019;104(3):484–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.01.015>
24. Biesecker LG, Edwards M, O'Donnell S, et al. Clinical report: one year of treatment of Proteus syndrome with miransertib (ARQ 092). *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020;6(1):a004549. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a004549>
25. Ours CA, Sapp JC, Hodges MB, et al. Case report: five-year experience of AKT inhibition with miransertib (MK-7075) in an individual with Proteus syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2021;7(6):a006134. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a006134>
26. Weibel L, Theiler M, Gnannt R, et al. Reduction of Disease Burden With Early Sirolimus Treatment in a Child With Proteus Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157(12):1514–1516. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4305>
27. Nguyen D, Turner JT, Olsen C, et al. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):947–953. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.140.8.947>
28. Sapp JC, Buser A, Burton-Akright J, et al. A dyadic genotype-phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(4):565–570. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31744>
29. Sachdeva P, Minocha P, Jain R, et al. Proteus Syndrome with Neurological Manifestations: A Rare Presentation. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(1):109–111. doi: https://doi.org/10.4103/jpn.jpn_139_16
30. Gordon PL, Wilroy RS, Lasater OE, Cohen MM Jr. Neoplasms in Proteus syndrome. *Am J Med Genet*. 1995;57(1):74–78. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320570117>
31. Slavotinek AM, Vacha SJ, Peters KF, Biesecker LG. Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in Proteus syndrome. *Clin Genet*. 2000;58(5):386–389. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.580509.x>
32. Mohammedbhai R, Hassan Miyan AM, Lacombe D. Neonatal Proteus syndrome? *Am J Med Genet*. 2002;112(2):228–230. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10650>
33. Ram S, Noor AR. Neonatal Proteus syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;47(2):303. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470233>
34. Abell K, Tolusso L, Smith N, et al. Prenatal diagnosis of Proteus syndrome: Diagnosis of an AKT1 mutation from amniocytes. *Birth Defects Res*. 2020;112(19):1733–1737. doi: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1801>