

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.О. Курнатовская¹, В.В. Зарубина¹, А.Ю. Кругляков¹, Т.К. Эльдарова¹, М.М. Каменев¹

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Сочетание синдрома Шаафа – Янга с гипераммониемией неясного генеза у новорожденного: клинический случай

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 07.08.2025, принята к печати: 16.10.2025

Обоснование. В практике врача-неонатолога наибольшие диагностические затруднения вызывает комбинированная патология, при которой первичное генетическое заболевание сочетается с редкими вторичными нарушениями. Таковыми являются нетипичные проявления синдрома Шаафа – Янга у новорожденных. **Описание клинического случая.** У недоношенного ребенка внутриутробно была диагностирована аномальная установка пальцев кисти. При рождении в связи с множественными стигмами (укороченные конечности, множественные контрактуры суставов, деформация пальцев, крипторхизм) было заподозрено генетическое заболевание. При этом тяжелые дыхательные и гемодинамические расстройства, а также судорожный синдром, псевдобульбарный синдром и двигательные нарушения были расценены как проявления врожденной пневмонии и перинатального поражения центральной нервной системы. На 2-м мес жизни была выявлена гипераммониемия, расцененная как вторичное состояние на фоне сочетанной наследственной и перинатальной патологии. На основании многоэтапного диагностического поиска с использованием кариотипирования, тандемной масс-спектрометрии, определения соотношения концентрации глицина в ликворе и крови были исключены хромосомные aberrации, наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, митохондриальные болезни. Проведенное в 3-месячном возрасте полноэкзомное секвенирование ДНК ребенка выявило патогенный вариант гена *MAGEL2* в гетерозиготном состоянии (rs770374710), приводящий к сдвигу рамки считывания и преждевременной трансляции белка. У родителей патологических вариантов не выявлено, таким образом, пациент имел мутацию *de novo*. Поскольку этиопатогенетическая терапия при этом заболевании отсутствует, пациент получал посиндромное лечение. **Заключение.** Клинический пример демонстрирует трудности диагностического поиска при сочетании генетического синдрома с перинатальной патологией и гипераммониемией неясного генеза.

Ключевые слова: синдром Шаафа – Янга, гипераммониемия, новорожденные, полноэкзомное секвенирование, клинический случай

Для цитирования: Беляева И.А., Курнатовская Е.О., Зарубина В.В., Кругляков А.Ю., Эльдарова Т.К., Каменев М.М. Сочетание синдрома Шаафа – Янга с гипераммониемией неясного генеза у новорожденного: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(5):384–391. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i5.2976>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Шаафа – Янга (Schaaf – Yang syndrome; СШЯ) — редкий синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, клинически сходный с синдромом Прадера – Вилли (СПВ) и характеризующийся нарушением нервно-психического развития, формированием контрактур суставов, глубокой гипоталамической дисфункцией, сочетанием эндокринопатий (гипопитуитаризм, дефицит гормона роста, низкий уровень гонадотропинов с гипогонадизмом) [1, 2].

Согласно базе данных по редким болезням Орфанет (www.orpha.net), prevalence заболевания составляет < 1 случая на 1 млн новорожденных. Описано 250 пациентов с СШЯ [2, 3]. В Китае по данным полноэкзомного секвенирования генома 42 тыс. тяжелобольных новорожденных — участников проекта China Neonatal

Genomes Project (2016–2021) выявлено 12 детей с синдромом Шаафа – Янга [4], что также указывает на высокую популяционную частоту заболевания. В российских работах, опубликованных в 2024 г., описано суммарно 6 случаев заболевания [5–7], что, вероятно, связано с доступностью методов молекулярно-генетической диагностики.

К развитию СШЯ приводят патогенные гетерозиготные варианты гена *MAGEL2*, который расположен в импринтинговом регионе 15-й хромосомы 15q11.2-q12 (делеции данного региона на отцовской хромосоме, однородительская дисомия по материнской хромосоме или нарушения центра импринтинга являются причиной СПВ) и экспрессируется только с отцовского аллеля, в то время как материнский инактивирован [8]. А значит, если носителем патогенного

гетерозиготного варианта гена *MAGEL2* является только женщина, заболевание у нее и ее детей не проявится. Однако если патогенный вариант гена от матери передается мужчине, риск рождения у него ребенка с СШЯ будет составлять 50% по причине удаления в процессе сперматогенеза паттерна импринтинга, унаследованного от матери, и экспрессии патогенного варианта с отцовского аллеля. Вместе с тем, лишь половина случаев болезни объясняется наследованием патогенного варианта гена *MAGEL2* от отца. Остальные случаи возникают *de novo* [2]. В таких случаях вероятность передачи патогенного варианта *MAGEL2* следующему ребенку составляет около 3% из-за возможного мозаицизма зародышевой линии [2]. Для уточнения генетических рисков повторного рождения ребенка с СШЯ в семье рекомендуется тестирование отца пациента на наличие патогенного варианта гена *MAGEL2* [2].

Ген *MAGEL2* (OMIM *605283) является одногеном, кодирующим белки из подсемейства меланомных антигенов (*melanoma-antigen-subfamily-like-2*), которые в составе комплекса убиквитин-протеасомной системы участвуют во внутриклеточном транспорте и деградации белков, обеспечивая тем самым правильное функционирование клеток [9]. Особенно важна его роль в регуляции нейроэндокринной активности гипоталамуса [2]. Также имеются данные, что нарушение функции белка *MAGEL2* ассоциировано с повышенной экспрессией генов сигнального пути mTOR и, как следствие, дефектом образования дендритов и тел нейронов, что обуславливает поведенческие и когнитивные нарушения [2, 9].

СШЯ характеризуется вариабельными клиническими проявлениями. В пренатальном периоде заболевание можно заподозрить при снижении двигательной активности внутриутробного ребенка, многоводии вследствие нарушения заглатывания околоплодных вод при отсутствии признаков атрезии пищевода, выявлении при ультразвуковом исследовании (УЗИ) врожденных аномалий кистей и стоп [6]. В неонатальном периоде типичными

проявлениями СШЯ являются выраженная мышечная гипотония, дыхательные нарушения по типу респираторного дистресс-синдрома, затруднения сосания и глотания, контрактуры суставов, гипоталамические нарушения [1, 2, 8], в некоторых случаях обнаруживают врожденные пороки сердца [10]. Однако у некоторых больных могут быть описаны и нетипичные признаки синдрома. Патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение таких признаков требует уточнения.

Ниже представлено ранее не описанное сочетание СШЯ и гипераммониемии у новорожденного.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок мужского пола, рожден у женщины 39 лет, страдающей хроническим пиелонефритом. Отцу 43 года, здоров. В семье двое детей: сын, 19 лет, здоров, дочь, 13 лет, здорова. Наследственный анамнез не отягощен. Брак не близкородственный, родители вредных привычек и профессиональных вредностей не имеют.

Наш пациент родился от четвертой беременности (первая беременность — своевременные оперативные роды, вторая беременность — своевременные оперативные роды, третья беременность — медикаментозный аборт, настоящая, четвертая беременность — проведено экстренное кесарево сечение по показаниям — истончение рубца после предыдущих двукратных кесаревых разрезов). Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в I триместре (получала угрожестан до 20 нед), бессимптомной бактериурии во II триместре (монурал, цефепим 7 сут), истмико-цервикальной недостаточности и внутрипеченочного холестаза в III триместре (урсодезоксихолевая кислота).

По результатам планового УЗИ на 30-й нед выявлены многоводие, аномальная установка пальцев правой кисти внутриутробного ребенка. В этот же срок мать госпитализирована в перинатальный центр в связи с признаками внутрипеченочного холестаза; проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома.

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena O. Kurnatovskaya¹, Vera V. Zarubina¹, Andrey Yu. Kruglyakov¹, Totuy K. Eldarova¹, Mikhail M. Kamenev¹

¹ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

² Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Combination of Schaaf – Yang Syndrome with Unspecified Hyperammonemia in a Newborn: Case Study

Background. Combined pathology of primary genetic disease and rare secondary disorders presents the most diagnostic difficulties for neonatologist. Such are atypical signs of Schaaf – Yang syndrome in newborns. **Case description.** The premature baby was diagnosed in utero with fingers abnormality. Genetic disorder was suspected at birth due to multiple stigmas (shortened limbs, multiple joint contractures, finger deformity, cryptorchidism). Whereas severe respiratory, hemodynamic, convulsive and motor disorders, as well as pseudobulbar syndrome were regarded as manifestations of congenital pneumonia and perinatal injury of the central nervous system. Hyperammonemia was revealed at the 2nd month of life and it was regarded as secondary condition associated with combined hereditary and perinatal pathology. Any chromosome aberrations, hereditary aminoacidopathies, organic aciduria, mitochondrial diseases were excluded via multi-stage diagnostic search using karyotyping, tandem mass-spectrometry, determination of glycine concentration ratio in cerebrospinal fluid and blood. Whole-exome sequencing of the child's DNA revealed pathogenic variant in the *MAGEL2* gene in a heterozygous state (rs770374710) at the age of 3 months. This variant leads to frameshifting and premature protein translation. There were no pathological variants in the parents, thus, the patient had *de novo* mutation. Since there is no etiopathogenetic therapy for this disease, the patient received only syndromic therapy. **Conclusion.** This case demonstrates diagnostic challenges in comorbid genetic syndrome and perinatal pathology and unspecified hyperammonemia.

Keywords: Schaaf – Yang syndrome, hyperammonemia, newborns, whole-exome sequencing, case study

For citation: Belyaeva Irina A., Kurnatovskaya Elena O., Zarubina Vera V., Kruglyakov Andrey Yu., Eldarova Totuy K., Kamenev Mikhail M. Combination of Schaaf – Yang Syndrome with Unspecified Hyperammonemia in a Newborn: Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(5):384–391. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i5.2976>

При сроке гестации 34 нед 6 сут проведено экстренное оперативное родоразрешение путем кесарева сечения в связи с комплексом патологических состояний у матери, связанных с высоким риском перинатальных потерь: истмико-цервикальная недостаточность, истончение рубца после чревосечений, многоводие, холестаза беременных. Рожден мальчик с массой тела 2890 г, длиной тела 46 см, окружностью головы 35 см, окружностью груди 34 см. Оценка по шкале APGAR — 6/7 баллов. При рождении состояние ребенка тяжелое, обусловленное течением врожденной пневмонии, перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС) (синдром угнетения, псевдобульбарный синдром), предположительно, неутонченным генетическим синдромом. При осмотре отмечены множественные стигмы дизэмбриогенеза: низкорасположенные диспластичные уши, микрогнатия, поперечные складки на ладонях, сандалевидная щель между 1-м и 2-м пальцами стоп нижних конечностей, укороченные верхние и нижние конечности, контрактуры плечевых, локтевых, лучезапястных, межфаланговых суставов (камптодактилия), деформация пальцев стоп, крипторхизм, отеки верхних и нижних конечностей (рис. 1, 2).

Через 35 мин после рождения ребенок на назальной дотации кислорода переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). В связи с высоким риском клинической манифестации врожденной инфекции начата стартовая антибактериальная и инфузионная терапия. В первые часы жизни развилась артериальная гипотензия, проводилась комбинированная кардиотоническая и вазопрессорная поддержка. В возрасте 4 ч усилились проявления дыхательной недостаточности, что потребовало интубации и перевода ребенка на аппаратную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). С учетом данных рентгенографии грудной клетки установлен диагноз: «Врожденная пневмония». На фоне инфекционного процесса отмечены признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (петехии, подкожные гематомы), купированные введением свежезамороженной плазмы.

При поступлении в ОРИТН в области шеи и верхней половины грудной клетки отмечены линейные участки

повреждения кожи с шелушениями по краям, покрытые серозной корочкой, с желтыми везикулами, местами сливающимися. Учитывая наличие везикулезной сыпи, сделано предположение о наличии у ребенка врожденной герпетической инфекции, в связи с чем превентивно, до получения результатов обследования на вирусы герпетической группы была начата терапия ацикловиром.

В возрасте 6 сут жизни в связи с получением отрицательных результатов исследования методом полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа на внутриутробные инфекции (причина получения результатов исследования с задержкой, только на 6-е сут жизни неизвестна) терапия ацикловиром была завершена.

На фоне интенсивной терапии к 5–7-м сут жизни состояние пациента стабилизировалось: отменена кардиотоническая терапия, ребенок был экстубирован, продолжалась неинвазивная респираторная терапия (высокопоточные назальные канюли) и антибактериальная терапия (ампициллин + сульбактам 75 мг/кг/сут в 2 введения, нетилмицин 6 мг/кг/сут в 2 введения, начата с 1-х сут жизни). В неврологическом статусе с рождения сохранялись выраженное общее угнетение и мышечная гипотония.

Кормление ребенка проводили с 1-х сут жизни энтерально, сцеженным грудным молоком через назогастральный зонд капельно за 1 ч в трофическом объеме с постепенным увеличением до объема физиологических потребностей. На фоне псевдобульбарного синдрома отмечались подтекание молочного содержимого изо рта и срыгивания. Проводили постуральную терапию и диетологическую коррекцию: увеличивали время введения питания (капельно за 1,5 ч), назначена антирефлюксная смесь (5 мл).

Ребенок проконсультирован генетиком, выполнено исследование кариотипа. Результат получен на 9-е сут жизни: кариотип мужской 46,XY.

В возрасте 13 сут ребенок переведен в отделение патологии новорожденных перинатального центра. В этот период в связи с разрешением пневмонии была прекращена антибактериальная терапия, однако сохранялись выраженное угнетение и псевдобульбарные нарушения.

Повторное ухудшение произошло в возрасте 20 сут: появились приступы апноэ с выраженной десатурацией и брадикардией, эти эпизоды сопровождались тоническими судорогами (судорожная активность регистрировалась по данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии); появилась обильная вязкая мокрота, увеличилась концентрация С-реактивного белка (10 г/л при норме 0–5 г/л). Была повторно проведена интубация трахеи, начата аппаратная ИВЛ, назначены курс антибиотиков резерва (цефотаксим/сульбактам, ванкомицин) с учетом выделенных микробов (*Enterobacter aerogenes* — мазок ректальный, *Klebsiella pneumoniae* — зев), противосудорожная терапия (леветирацетам).

К возрасту 1 мес 7 сут состояние ребенка стабилизировалось, проявления пневмонии уменьшились, сохранялся грубый неврологический дефицит — отсутствие реакции на окружающее, мышечный гипертонус в конечностях, тризм жевательных мышц, псевдобульбарные нарушения. Периодические подъемы температуры до фебрильных значений. Попытки перевода ребенка на самостоятельное дыхание были безуспешны. В связи с необходимостью продолжения диагностического поиска в возрасте 1 мес 7 дней мальчик переведен в ОРИТН многопрофильного стационара — Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ). Диагноз при переводе: «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Множественные врожденные пороки развития (врожден-

Рис. 1. Общий вид пациента (диспластичные ушные раковины, микрогнатия, двусторонняя камптодактилия)

Fig. 1. General appearance (dysplastic external ears, micrognathia, bilateral camptodactylia)



Источник: фотография пациента предоставлена лечащим врачом.

Source: patient's photo provided by physician.

Рис. 2. Поперечная борозда на ладони, камптодактилия

Fig. 2. Single transverse palmar crease, camptodactylia



Источник: фотография пациента предоставлена лечащим врачом.

Source: patient's photo provided by physician.

ный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки, микропения, микрогнатия, укорочение трубчатых костей верхних конечностей). Врожденная пневмония. Неонатальные судороги. Недоношенность 34 нед 6 сут*.

В ОРИТН МДГКБ продолжены контроль витальных показателей, респираторная поддержка (ИВЛ), ранее начатая инфузионная, антибактериальная, диуретическая, противосудорожная и метаболическая терапия. По результатам лабораторной диагностики выявлена умеренная цитолитическая активность, по рекомендации гастроэнтеролога к терапии добавлен препарат урсодезоксихолевой кислоты с положительным эффектом. С целью коррекции тяжелой анемии в отделении была проведена гемотрансфузия отмытыми эритроцитами.

Учитывая фенотипические особенности, ребенок проконсультирован генетиком, на основании проведенных исследований исключены крупные хромосомные aberrации, дефицит лизосомной кислой липазы. По результатам анализа на определение уровня аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии признаков наследственных аминокислотно-липидных, органических ацидурий и нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот не выявлено. Также были исключены аргининемия и цитруллинемия. В связи с наличием контрактур лучезапястных и межфаланговых суставов, крипторхизма, псевдобульбарного синдрома дифференциальная диагностика проводилась в первую очередь с врожденными миастеническими синдромами, артрогрипозом, а также с микроструктурными хромосомными aberrациями. В связи с выявленной в возрасте 1 мес 8 сут гипераммониемией (216 мкг/дл, что соответствует 127 мкмоль/л, норма 50–80 мкмоль/л) с нарастанием на следующие сутки до уровня H^+ — выше референсных значений (измерение проведено с использованием анализатора PocketChem BA, диапазон измерения — до 400 мкг/дл, или 285 мкмоль/л [4]) назначена низкобелковая диета из расчета 1,5 г/кг/сут, что соответствует минимальному безопасному уровню потребления белка [6]. Также в терапию были включены бензоат натрия в дозе 500 мг/кг/сут и L-карнитин в дозе 100 мг/кг/сут с положительной динамикой в виде снижения уровня аммония в крови до референсных значений — 106 мкг/дл (62 мкмоль/л) к 1 мес 15 дням. Дифференциальная диагностика проводилась с транзиторной гипераммониемией новорожденных, вторичной гипераммониемией на фоне течения врожденной инфекции, в меньшей степени — с заболеваниями из группы наследственных нарушений обмена веществ, учитывая отсутствие отклонений по результатам ранее проведенных исследований на наследственные метаболические болезни.

При попытках экстубации периоды самостоятельного дыхания были непродолжительными, хотя явления пневмонии на 2-м мес жизни ребенка купировались. На фоне противосудорожной терапии судороги не возобновлялись. Учитывая невозможность экстубации, ребенку проведена установка трахеостомы, пациент переведен на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку без потребности в дополнительной оксигенации. Для дальнейшего обследования и лечения в возрасте 74 сут жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных МДГКБ.

Физикальная диагностика

На момент поступления в отделение патологии новорожденных состояние ребенка тяжелое, сознание угнетено. Масса тела — 3914 г (Z -score = $-1,3$ SD), длина тела — 53 см (Z -score = $-1,5$ SD), окружность головы — 37 см (Z -score = $-0,6$ SD) (INTERGROWTH-21st).

Отмечаются вышеперечисленные множественные стигмы дизэмбриогенеза. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, чистые. Видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Дыхание самостоятельное через трахеостомическую трубку с дотацией O_2 через маску 1 л/мин, на этом фоне показатель сатурации — 93–99%. Голова округлой формы, большой родничок $1,5 \times 1,5$ см, не выбухает. Грудная клетка цилиндрической формы, равномерно участвует в акте дыхания. Частота дыхательных движений — 48/мин. Аускультативно дыхание проводится равномерно по всем легочным полям, симметрично. Хрипы проводного характера, исчезают после санации дыхательных путей с удалением умеренного количества слизистой мокроты. Область сердца визуально не изменена. Частота сердечных сокращений — 160–170 уд./мин в покое, до 190 уд./мин при нагрузке. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы достоверно не выслушиваются. Живот слегка вздут, но доступен пальпации во всех отделах, безболезненный, перистальтика сохранена. Печень +2 см, консистенция обычная. Селезенка не пальпируется. Стул после стимуляции желто-зеленый, кашицеобразный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, моча светло-желтая. Двусторонний крипторхизм.

Неврологический статус: спонтанная двигательная активность практически отсутствует, поза экстензорная, конечности преимущественно выпрямлены, кисти сжаты в кулаки. На осмотр реагирует потягиванием конечностей. Фиксации взгляда нет, зрачки одинаковой величины, реакция на свет живая, реакция на громкий звук — вздрагивание. Лицо симметрично, негативная гримаса при осмотре. Мышечная дистония с преобладанием гипертонуса разгибателей рук. Рефлексы новорожденных вызываются, ослаблены. Сухожильные рефлексы симметричны, оживлены. Не сосет, глотание затруднено, периодически подтекает слюна (псевдобульбарные нарушения).

Предварительный диагноз

Основной диагноз

Множественные врожденные пороки развития: врожденный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки, укорочение трубчатых костей верхних конечностей, контрактуры суставов верхних конечностей, удвоение чашечно-лоханочной системы, крипторхизм, микрогнатия. Генетический синдром неуточненный. Q89.7.

Сопутствующие диагнозы

Анемия недоношенных (P61.2). Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями (P23.8). Наличие трахеостомы (Z93.0). Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде (P27.1). Гипоксическое поражение ЦНС, синдром двигательных нарушений, псевдобульбарный синдром (P91.0). Судороги новорожденного (P90). Дыхательная недостаточность у новорожденного (P28.3). Недоношенность 34 нед 6 сут (P07.3).

Динамика и исходы

В отделении патологии новорожденных пациент провел 2 мес, за весь период наблюдения состояние ребенка оставалось тяжелым. Отмечались симптомы гипоталамической дисфункции в виде периодических подъемов температуры тела до фебрильных значений, которые не сопровождалась клиникой инфекционного токсикоза, в лабораторных исследованиях маркеры воспаления оставались в пределах нормальных значений, инструментальная диагностика (рентгенографические исследования и УЗИ) не выявляли очага инфекционного процесса.

Также у ребенка отмечена тенденция к гипогликемии, что вызывало необходимость дополнительной дотации раствора глюкозы. Обследован детским эндокринологом — данных за гиперинсулинизм и гипокортицизм не получено. Постепенно уровень гликемии нормализовался.

Сохранялись явления дыхательной недостаточности: при самостоятельном дыхании через трахеостому требовалась дополнительная оксигенация через лицевую маску (100%) в целях достижения удовлетворительных показателей сатурации (93–95%), при нагрузке усиливалась одышка. Отмечались нарушения сосания и глотания, частое подтекание молока, в связи с чем мальчика вскарммливали через назогастральный зонд болюсно.

В неврологическом статусе сохранялась мышечная дистония: вынужденная поза с выпрямленными конечностями, контрактуры в пальцах кистей, тугоподвижность в коленных суставах. Наблюдались тризм жевательной мускулатуры и гиперсаливация. Фиксация взгляда отсутствовала, к началу 5-го мес жизни не было попыток удержания головы, что свидетельствовало о грубой задержке психомоторного развития. На фоне продолжающейся противосудорожной терапии судороги не возобновлялись. При электроэнцефалографии в 3- и 4-месячном возрасте разрядов эпилептиформной активности не обнаружено, отмечены дизритмия и дезорганизация ритмов, основной ритм не дифференцирован. При неоднократных последовательных нейросонографиях были отмечены признаки умеренной дилатации боковых желудочков мозга. Ребенку дважды (в возрасте 1 и 3 мес) выполнена магнитно-резонансная томография мозга: обнаружены очаговые изменения в перивентрикулярном белом веществе лобных и теменных долей, наружных ядрах таламусов и заднего колена внутренних капсул, снижение высоты мозолистого тела, дилатация задних рогов боковых желудочков слабой степени, умеренное расширение субарахноидального пространства. Все эти структурные изменения расценивались как следствие гипоксически-ишемического поражения мозга.

Физиологические отправления за весь период наблюдения не были нарушены, состояние питания и физического развития на фоне комплексной терапии и индивидуализированной нутритивной поддержки характеризовалось отставанием тяжелой степени: в возрасте 4,5 мес масса тела — 5,052 г (Z-score = –2,27 SD), длина — 56 см (Z-score = –3,13 SD), окружность головы — 39 см (Z-score = –1,5 SD) (ANTHRO).

Тяжесть состояния ребенка связывали в первую очередь с генетическим заболеванием, во вторую — с затяжным течением врожденной пневмонии на фоне вторичного иммунодефицитного состояния у незрелого ребенка. Последнее подтверждено результатами исследования клеточного иммунитета в возрасте ребенка 3 мес — субпопуляция Т-хелперов CD3⁺CD4⁺CD8[–]CD45⁺ составила 37% (норма 46–61%).

Затяжное течение пневмонии с формированием на ее фоне бронхолегочной дисплазии подтверждено данными динамического рентгенологического контроля: на протяжении 3–4-го мес жизни сохранялись полисегментарные уплотнения в легких (преимущественно справа) в сочетании с пневмофиброзными изменениями. Учитывая это, а также выделение из различных локусов условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), продолжали антибактериальную терапию (ванкомицин 30 мг/кг/сут, меропенем 90 мг/кг/сут, сульбактам + цефоперазон 150 мг/кг/сут). Признаков инфекционного токсикоза, воспалительных изменений в гемограмме и повыше-

ния маркеров воспаления (концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина) за период наблюдения не отмечено. Ребенок продолжал получать противосудорожную терапию (леветирацетам), проводили медикаментозную (бензоат натрия, L-карнитин) и диетическую коррекцию (гипопротеиновая диета — сочетание сцеженного материнского молока и безбелковой смеси, суточная дотация белка составляла 1,5 г/кг) гипераммониемии под контролем концентрации аммония в крови, которая оставалась умеренно повышенной (в возрасте 3 мес составляла 146 мкг/дл, или 86 мкмоль/л, норма для этого возраста 50–80 мкмоль/л).

Продолжался диагностический поиск. При проведении повторных эхокардиографий установлено, что имевший место в возрасте до 2 мес жизни субаортальный дефект межжелудочковой перегородки (первично 4 мм) к возрасту 3 мес практически не определялся; диагноз врожденного порока сердца исключен.

Учитывая сохраняющееся угнетение ЦНС, несмотря на снижение концентрации аммония в крови, с целью исключения неклеточической гиперглицинемии в возрасте 2 мес 20 сут проведено одновременное определение концентрации глицина в плазме (111 мкмоль/л; норма 125–450 мкмоль/л) и в ликворе (23,4 мкМ/л; норма < 20 мкмоль/л) с расчетом соотношения концентраций глицина ликвора к глицину плазмы (0,211; норма ≤ 0,02 [7]). В связи с повышением концентрации глицина в ликворе, увеличением соотношения глицина ликвора к глицину плазмы, наличием характерных фенотипических особенностей (дистальная контрактура суставов, низкорасположенные уши), а также псевдобульбарного синдрома проводили дифференциальную диагностику с GLYT1-энцефалопатией, ассоциированной с патогенными вариантами гена *SLC6A9* (OMIM #617301) и неклеточической гиперглицинемией (гены *GLDC*, *ATM*, *GCSH*) (OMIM #605899, #620398, #620423).

Проведено полноэкзомное секвенирование ДНК ребенка (анализ взят в возрасте 3 мес, результаты получены в возрасте 4 мес). Патогенных и вероятно-патогенных вариантов генов, ассоциированных с развитием глициновой энцефалопатии, не выявлено; при повторном исследовании концентрации глицина в плазме в возрасте 4 мес 20 сут обнаружено его заметное снижение — до 15,3 мкмоль/л (норма 125–450), что, вероятно, было обусловлено низкобелковой диетой. Вместе с тем, обнаружен вариант гена *MAGEL2* (*rs770374710*) в гетерозиготном состоянии в экзоне 1 (единственном), приводящий к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции белка (*p.Gln63ProfsTer47*). Этот вариант неоднократно описан в литературе как *p.Gln66fs* (NM_019066.5) в гетерозиготном состоянии у пациентов с США. Проведена валидация выявленного варианта методом прямого секвенирования по Сенгеру. У ребенка вариант *rs770374710* подтвердился. У родителей — не выявлен, то есть заболевание ребенка связано с мутацией *de novo*.

На основании результатов развернутого генетического анализа в сочетании с вышеописанной клинической картиной в 4-месячном возрасте ребенка был установлен следующий клинический диагноз: «Основное заболевание: Синдром Шаафа – Янга. Сопутствующие заболевания: Вторичная гипераммониемия. Пневмония, затяжное течение, реконвалесцент. Иммунодефицит неуточненный. Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, легкое течение. Носитель трахеостомы. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Анемия смешанного генеза. Недоношенность 34 нед 6 сут».

На фоне комплексной терапии состояние ребенка стабилизировалось, пневмония разрешилась. Сохранялся грубый неврологический дефицит, в том числе псевдобульбарные нарушения. Ребенку был присвоен паллиативный статус, и в возрасте 4,5 мес он был переведен в паллиативное отделение МДГКБ для продолжения посиндромной терапии.

Прогноз

Прогноз по основному заболеванию неблагоприятный в связи с тяжестью состояния пациента и необходимостью паллиативного ухода. Основными причинами неблагоприятного прогноза являются тяжелые респираторные нарушения на фоне псевдобульбарного синдрома и грубый неврологический дефицит. Однако комплексный междисциплинарный подход, включая респираторную поддержку, индивидуализированную нутритивную коррекцию и симптоматическую терапию, может повысить качество жизни пациента и снизить риск осложнений (рецидивирующий аспирационный синдром, судороги).

Временная шкала

Хронология развития болезни пациента с синдромом Шаафа – Янга, ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

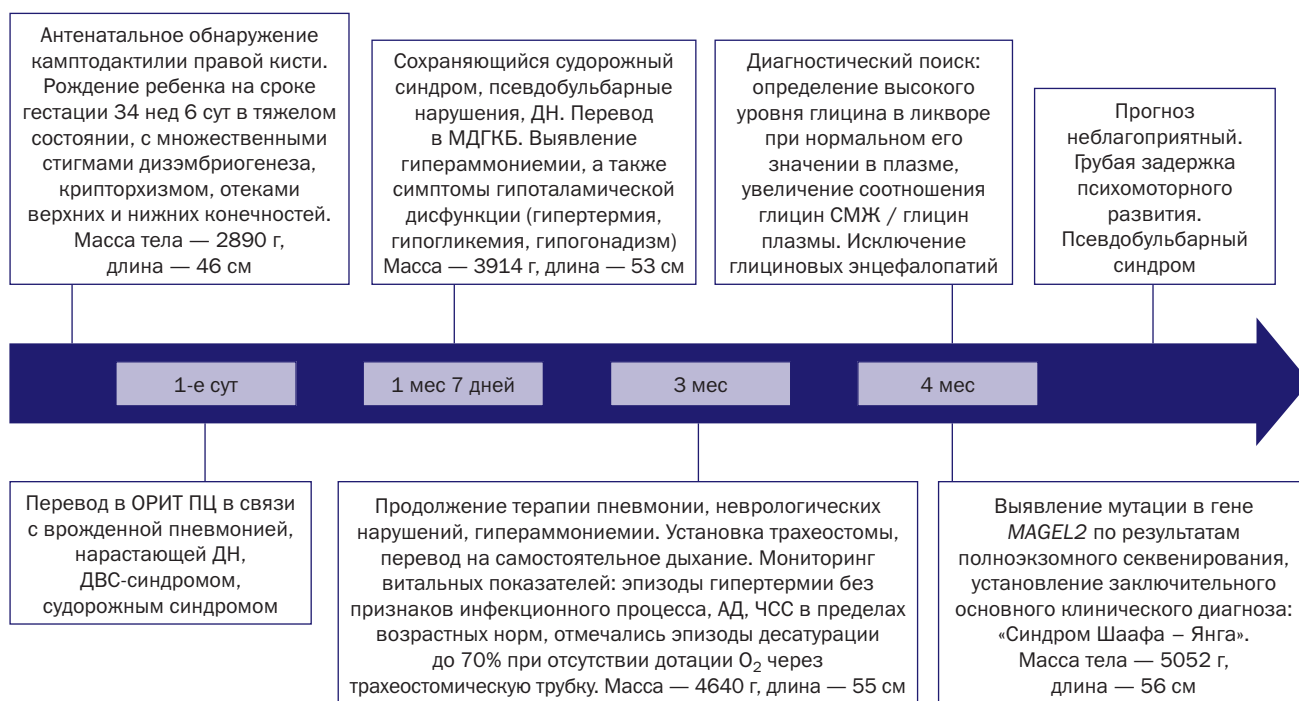
СШЯ представляет собой недавно обнаруженное заболевание нервной системы, фенотипический спектр

которого все еще уточняется. Одной из самых распространенных постнатальных особенностей СШЯ является мышечная гипотония, которая присутствует почти у всех новорожденных с этим синдромом и в некоторых случаях может быть тяжелой [2, 3, 11]. Пренатально мышечная гипотония способна проявляться снижением двигательной активности внутриутробного ребенка [3, 6], в неонатальном периоде — трудностями кормления и респираторным дистресс-синдромом [4, 11, 12]. J. McCarthy и соавт. (2018) установили, что половине новорожденных с СШЯ требуются интубация и механическая вентиляция легких в первые 2 мес жизни, а 18% нуждаются в трахеостомии [1]. У 3 из 4 пациентов диагностируют центральное и/или обструктивное апноэ сна, у 2/3 — нестабильность терморегуляции (высокую чувствительность к холоду, чрезмерное потоотделение) как проявление гипоталамического синдрома [1]. Большинство новорожденных требовали специальных методов кормления (например, использования специальной соски или кормления через назогастральный зонд) в течение первых месяцев жизни [13, 14]. Хотя проблемы с кормлением разрешаются примерно у половины детей в течение первого года жизни, в остальных случаях недостаточное пероральное потребление пищи требует установки гастростомы [3, 15, 16]. Гиперфагия и ожирение, часто наблюдаемые при СПВ, также описаны при СШЯ, но реже и с более поздним дебютом [17].

У детей с СШЯ отмечаются задержка физического развития и умственная отсталость, уровень тяжести которых варьирует [17]. Примерно у 50–60% пациен-

Рис. 3. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента с синдромом Шаафа – Янга

Fig. 3. Disease course, key events, prognosis for the patient with Schaaf – Yang syndrome



Примечание. ДН — дыхательная недостаточность; МДГКБ — Морозовская детская городская клиническая больница; СМЖ — спинномозговая жидкость; ОРИТ ПЦ — отделение реанимации и интенсивной терапии перинатального центра; ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. RF (ДН) — respiratory failure; МСЧН (МДГКБ) — Morozovskaya Children's City Hospital; CSF (СМЖ) — cerebrospinal fluid; ICU PC (ОРИТ ПЦ) — intensive care unit of the perinatal center; DIC (ДВС-синдром) — disseminated intravascular coagulation; ABP (АД) — arterial blood pressure; HR (ЧСС) — heart rate.

тов определяется низкий рост (ниже 3-го перцентиля), что может быть следствием гипоталамической дисфункции [1]. У всех пациентов с СШЯ задержка развития приводит к интеллектуальной недостаточности, степень которой зависит от варианта гена *MAGEL2* [2]. Средние сроки моторного развития значительно отстают: дети начинают сидеть в 18 мес, ходить в 50 мес, а говорить первые слова — в 36 мес [1]. Частота расстройств аутистического спектра среди пациентов с СШЯ вдвое выше, чем у больных СПВ (75% против 27%) [17].

Гипогонадизм может проявляться уже при рождении и представляет собой одну из первых физически определяемых особенностей у пациентов сразу после рождения, также связанную с гипоталамической дисфункцией [1, 17].

У большинства пациентов наблюдаются скелетные нарушения — контрактуры суставов, сколиоз и снижение минерализации костной ткани, при этом контрактуры суставов могут быть выявлены даже на пренатальной стадии [3]. Дистальные контрактуры суставов верхних конечностей имеются у большинства пораженных, и степень их выраженности варьирует от изолированных контрактур межфаланговых суставов до тяжелых форм множественных артрогрипозов [2, 18, 19].

В настоящее время эффективной терапии детей с СШЯ не разработано. Посиндромное лечение включает в себя логопедическую коррекцию, физиотерапию, медикаментозное лечение поражений желудочно-кишечного тракта, хирургическую коррекцию ортопедических нарушений и использование аппаратов для поддержания дыхательной функции. Кроме того, рекомбинантный человеческий гормон роста способствует значительной прибавке в росте, а также повышению мышечной силы и развитию когнитивных навыков у пациентов с СШЯ, что делает этот препарат предметом дальнейшего изучения в клинических испытаниях [20].

У представленного нами пациента с генетически верифицированным СШЯ наряду с клиническими симптомами, описанными при этом синдроме, имели место и нетипичные проявления болезни: в неврологическом статусе мышечная гипотония уже в конце 1-го мес жизни сменилась на гипертонус разгибателей (с формированием тугоподвижности в суставах), отмечался судорожный синдром.

К типичным неврологическим проявлениям СШЯ у мальчика можно отнести мышечную гипотонию в неонатальном периоде, респираторные нарушения с необходимостью трахеостомии, гипогонадизм, трудности при кормлении (псевдобульбарный синдром), лицевые дизморфизмы, контрактуры дистальных суставов, апноэ и нестабильную температуру тела, глубокую задержку психомоторного развития, которые у нашего пациента совпадают с фенотипом ранее описанных больных [1–3].

Необычным и ранее не описанным при СШЯ состоянием является выявленная у ребенка на 2-м мес жизни гипераммониемия неясного генеза. Проведенные исследования позволили исключить связь неврологических нарушений с наследственными болезнями обмена, в том числе с нарушениями обмена глицина. Установление диагноза оказалось возможным только благодаря выполнению полноэкзомного секвенирования по Сенгеру. Выявление у пробанда патогенного варианта гена *MAGEL2* явилось основанием для направления на полноэкзомное секвенирование фенотипически здоровых

сисбов и родителей пациента. Ни у одного из членов семьи пробанда носительства патологического аллеля не выявлено. Таким образом, можно констатировать наличие у ребенка мутации гена *MAGEL2 de novo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СШЯ характеризуется значительным полиморфизмом клинических проявлений, наиболее типичными из которых являются скелетные аномалии, нарушения функции нервной системы и гипогонадизм. В основе патогенеза синдрома лежат нарушение транспорта и разрушение белков, ответственных за функционирование нервной системы и костной ткани. Вариативность клинических проявлений болезни затрудняет диагностический поиск, поэтому наиболее надежным методом диагностики остается полноэкзомное/полногеномное секвенирование ДНК. При СШЯ прогноз для большинства пациентов неблагоприятный, так как патогенетическое лечение, включая использование гормона роста, находится в стадии изучения, а поддерживающая симптоматическая терапия не обеспечивает полноценного психомоторного развития. Важной задачей является медико-генетическое консультирование семьи пациента для оценки рисков при планировании деторождения. В представленном нами клиническом наблюдении характерные для СШЯ симптомы сочетались с нетипичными для этого заболевания нарушениями метаболизма (гипераммониемией), а также с перинатальными болезнями, что значительно затруднило установление этиологического диагноза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено подписанное информированное добровольное согласие на использование медицинских данных в научных целях, а также на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата получения согласия: 29.07.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed informed written voluntary consent on the publication of medical data for scientific purposes and his images in a medical journal, including its electronic version (signed on 29.07.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «Прогресс», Bayer, «АстраЗенека», ООО «Эбботт Лэбораториз», ООО «ХИРОУ РУС», ООО «СвитМилк».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyaeva — lecturing for pharmaceutical companies JSC Progress, Bayer, AstraZeneca, Abbott Laboratories, HIROW RUS, SweetMilk.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Беляева — администрирование проекта, пересмотр и редактирование рукописи.

Е.О. Курнатовская — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

В.В. Зарубина — проведение исследования.

А.Ю. Кругляков — проведение исследования.

Т.К. Эльдарова — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

М.М. Каменев — проведение исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina A. Belyaeva — project administration, manuscript review and editing.

Elena O. Kurnatovskaya — conducting the study, manuscript review and editing.

Vera V. Zarubina — conducting the study.

Andrey Yu. Kruglyakov — conducting the study.

Totuy K. Eldarova — manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Mikhail M. Kamenev — conducting the study.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

А.Ю. Кругляков

<https://orcid.org/0000-0001-5055-0885>

М.М. Каменев

<https://orcid.org/0000-0003-2653-4441>

Е.О. Курнатовская

<https://orcid.org/0009-0007-3515-018X>

Т.К. Эльдарова

<https://orcid.org/0009-0004-7103-4176>

В.В. Зарубина

<https://orcid.org/0000-0002-9724-7653>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A*. 2018;176(12):2564–2574. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40650>
- Schubert T, Schaaf CP. MAGEL2 (patho-)physiology and Schaaf-Yang syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2025;67(1):35–48. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.16018>
- Schaaf CP, Marbach F. Schaaf-Yang Syndrome. 2021 Feb 11 [updated 2021 Nov 4]. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
- Huang Z, Lu W, Zhang P, et al. Early onset critically ill infants with Schaaf-Yang syndrome: a retrospective study from the China neonatal genomes project and literature review. *Ann Transl Med*. 2023;11(9):312. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-22-4396>
- Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Бостанова Ф.М. и др. Особенности клинических проявлений и генетических характеристик синдрома Шаафа-Янга у российских пациентов // *Нервно-мышечные болезни*. — 2024. — Т. 14. — № 1. — С. 42–50. — doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50> [Dadali EL, Markova TV, Bostanova FM, et al. Special clinical manifestations and genetic characteristics of Schaaf–Yang syndrome in Russian patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2024;14(1):42–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>]
- Григорчук С.Е., Туркина О.С., Чекареева Н.Ю. Пренатальная ультразвуковая диагностика синдрома Шаафа-Янга // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2024. — Т. 23. — № 1. — С. 132–134. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2024-1-132-134> [Grigorchuk SE, Turkina OS, Chekmareva NYu. Prenatal ultrasound diagnosis of Schaaf–Young syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024;23(1):132–134. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2024-1-132-134>]
- Гуменюк О.И., Мартынова В.В., Руднева Т.А., Черненко Ю.В. Синдром Шаафа-Янг (клинический случай) // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2024. — Т. 14. — № 7-8. — С. 71. [Gumenyuk OI, Martynova VV, Rudneva TA, Chernenkov YuV. Sindrom Shaafa-Yang (klinicheskii sluchai). *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2024;14(7-8):71. (In Russ).]
- Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet*. 2013;45(11):1405–1408. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2776>
- Crutcher E, Pal R, Naini F, et al. mTOR and autophagy pathways are dysregulated in murine and human models of Schaaf–Yang

syndrome. *Sci Rep*. 2019;9(1):15935. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52287-2>

10. Chen X, Ma X, Zou C. Phenotypic spectrum and genetic analysis in the fatal cases of Schaaf-Yang syndrome: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(29):e20574. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020574>

11. Schaaf-Yang Syndrome (SHFYNG). In: *MalaCards: The Human Disease Database*. Available online: https://www.malacards.org/card/schaaf_yang_syndrome. Accessed on November 20, 2025.

12. Maaß JG, Brennenstuhl H, Schaaf CP. Morbidity and mortality in Schaaf-Yang syndrome. *Ann Transl Med*. 2023;11(12):405. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-23-1718>

13. Castilla-Vallmánya L, Centeno-Pla M, Serrano M, et al. Advancing in Schaaf-Yang syndrome pathophysiology: from bedside to subcellular analyses of truncated MAGEL2. *J Med Genet*. 2023;60(4):406–415. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108690>

14. Juriaans AF, Kerkhof GF, Garrelfs M, et al. Schaaf-Yang Syndrome: Clinical Phenotype and Effects of 4 years of Growth Hormone Treatment. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(2):148–156. doi: <https://doi.org/10.1159/000531629>

15. Kanna E, Batsari E, Lamprinou Z, et al. Laparoscopic Treatment of Severe Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Schaaf-Yang Syndrome: First Report of Toupet Fundoplication. *Cureus*. 2025;17(7):e87726. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.87726>

16. Mari A, Sartorio MUA, Degraffi I, et al. Late-Onset Pyloric Stenosis and Intussusception With Final Diagnosis of Food Proteins' Hypersensitivity in Schaaf-Yang Syndrome: A Case Report. *JPGN Rep*. 2022;3(2):e202. doi: <https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000202>

17. Fountain MD, Aten E, Cho MT, et al. The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med*. 2017;19(1):45–52. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.53>

18. Mejlachowicz D, Nolent F, Maluenda J, et al. Truncating Mutations of MAGEL2, a Gene within the Prader-Willi Locus, Are Responsible for Severe Arthrogryposis. *Am J Hum Genet*. 2015;97(4):616–620. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.08.010>

19. Ahn H, Seo GH, Oh A, et al. Diagnosis of Schaaf-Yang syndrome in Korean children with developmental delay and hypotonia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23864. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023864>

20. Hebach NR, Caro P, Martin-Giacalone BA, et al. A retrospective analysis of growth hormone therapy in children with Schaaf-Yang syndrome. *Clin Genet*. 2021;100(3):298–307. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14000>