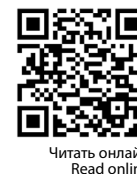


КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
 © КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025



Читать онлайн
 Read online

Харитонов Н.А., Басаргина М.А., Вавилова Н.В., Увакина Е.В., Нестерович М.И.

Синдром Паллистера–Киллиана в практике педиатра и невролога

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Паллистера–Киллиана (тетрасомия 12p, синдром мозаичной изохромосомы 12p) (OMIM#601803) — редкое генетическое заболевание, характеризующееся множественными аномалиями развития и умственной отсталостью. Частота встречаемости составляет 5,1 : 1 000 000. Для новорождённых с данным синдромом характерны мышечная гипотония, в связи с чем дети испытывают затруднение при дыхании и проблемы с кормлением; черепно-лицевой дисморфизм: «грубое» лицо — высокий выступающий лоб, косые глазные щели с эпикантом, гипертелоризм, широкий и уплощённый нос с вывернутыми ноздрями, низко посаженные и диспластичные уши, микрогнатия, широкий рот с выворотом нижней губы, тонкая верхняя губа в форме «лука Купидона». У большинства детей встречаются высокая линия роста волос, двусторонняя лобно-височная алопеция, редкие брови или ресницы, участки гипопигментации в виде светлых пятен или полос. В неврологическом статусе чаще всего отмечается серьёзная задержка темпов речевого, моторного и интеллектуального развития, хотя описано и более «мягкое» течение болезни. Характерны специфические расстройства речи. Для верификации диагноза необходимо исследование буккального эпителия или фибробластов с помощью FISH-анализа. Прогноз заболевания неблагоприятный. Его также усугубляет наличие глубокой интеллектуальной недостаточности и возможное развитие судорог. Специфического лечения пациентов не разработано. В зависимости от клинических проявлений лечение может включать хирургическую коррекцию выявленных врождённых нарушений. Одним из важных этапов ведения пациентов с таким диагнозом является работа с психологами и педагогами, способствующая поддержанию интеллектуального развития и социализации ребёнка. В статье приведён клинический случай ведения ребёнка с синдромом Паллистера–Киллиана, а также современные взгляды на диагностику данного заболевания.

Ключевые слова: синдром Паллистера–Киллиана; изохромосома 12p; нейрогенетика; тетрасомия 12p; редкие болезни

Для цитирования: Харитонов Н.А., Басаргина М.А., Вавилова Н.В., Увакина Е.В., Нестерович М.И. Синдром Паллистера–Киллиана в практике педиатра и невролога. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2025; 6(2): 113–119.
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-1-113-119> <https://elibrary.ru/yrrjvkn>

Для корреспонденции: Харитонов Наталья Александровна, e-mail: kharitonovan@nczd.ru

Участие авторов:

Харитонов Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;
 Басаргина М.А. — редактирование;
 Вавилова Н.В. — сбор и обработка материала;
 Увакина Е.В. — сбор и обработка материала;
 Нестерович М.И. — сбор и обработка материала.
 Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.01.2025

Принята к печати: 07.02.2025

Опубликована: 20.08.2025

Natalia A. Kharitonova, Milana A. Basargina, Natalya V. Vavilova, Evgenia V. Uvakina,
 Marina I. Nesterovich

Pallister–Killian syndrome in the practice of a pediatrician and a neurologist

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Pallister–Killian syndrome (tetrasomy 12p, mosaic isochromosome 12p syndrome) (OMIM#601803) is a rare genetic disease characterized by multiple developmental abnormalities and mental retardation. The frequency of occurrence is 5.1:1,000,000. Newborns with this syndrome are characterized by muscular hypotension, which causes children to experience breathing difficulty and feeding problems, craniofacial dysmorphic disorder: a “rough” face — a high protruding forehead, oblique eye slits with epicanthus, hypertelorism, a wide and flattened nose with turned-out nostrils, low-set and dysplastic ears, micrognathia, a wide mouth with an inverted lower lip, a thin upper lip in the shape of a Cupid's bow. Most children have a high hairline, bilateral frontal-temporal alopecia, sparse eyebrows or eyelashes, and areas of hypopigmentation in the form of light spots or streaks. The neurological status most often shows a serious delay in the pace of speech, motor, and intellectual development, although a more “mild” course of the disease is described. Specific speech disorders are also characteristic. To verify the diagnosis, the child needs to examine the buccal epithelium or fibroblasts using FISH analysis. The prognosis of the disease is unfavourable. It is also aggravated by the presence of profound intellectual disability and the possible development of seizures. Currently, no specific treatment for patients has been developed. Depending on the clinical manifestations, therapy may include surgical correction of the identified congenital disorders. One of the important stages of managing patients with such a diagnosis is working with psychologists and educators to support the intellectual development and socialization of the child.

The article presents a clinical case of managing a child with Pallister–Killian syndrome, as well as current views on the diagnosis of this disease.

Keywords: Pallister–Killian syndrome; isochromosome 12p; neurogenetics; tetrasomy 12p; rare diseases

For citation: Kharitonova N.A., Basargina M.A., Vavilova N.V., Uvakina Ye.V., Nesterovich M.I. Pallister–Killian syndrome in the practice of a pediatrician and a neurologist. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2025; 6(2): 113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-2-113-119> <https://elibrary.ru/yrjvkn>

For correspondence: Nataliya A. Kharitonova, e-mail: kharitonovan@nczd.ru

Contribution:

Kharitonova N.A. — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, editing;
Basargina M.A. — editing;
Vavilova N.V. — collection and processing of material;
Uvakina Ye.V. — collection and processing of material;
Nesterovich M.I. — collection and processing of material.
All authors — responsibility for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: January 20, 2025

Accepted: February 7, 2025

Published: August 20, 2025

Синдром Паллистера–Киллиана (СПК; тетра-сомия 12p, синдром мозаичной изохромосомы 12p) (OMIM#601803) — редкое генетическое заболевание, характеризующееся множественными аномалиями развития и умственной отсталостью.

Впервые синдром был описан американским врачом Филиппом Паллистером в 1977 г., а в 1981 г. о данном заболевании сообщили Мария Тешлер-Никола и Вольфганг Киллиан. Однако только в 2003 г., когда Ф. Паллистер провёл хромосомный анализ фибробластов кожи, было обнаружено наличие тетрасомии 12p [1, 2]. И, если первично частота встречаемости патологии оценивалась как 1 : 20 000 новорождённых, то с развитием молекулярно-генетической диагностики данный показатель составил 5,1 : 1 000 000 [3, 4]. На сегодняшний день зарегистрировано около 30 случаев СПК в России и чуть более 200 за рубежом.

Малые сверхчисленные маркерные хромосомы (мСМХ), впервые описанные в 1961 г., — одна из самых сложных патологий хромосом с точки зрения влияния их на фенотип пациента. Чаще всего это дополнительный элемент кариотипа, имеющий небольшой размер и трудно поддающийся идентификации, в связи с чем он требует применения специальных методов молекулярной цитогенетики с целью их обнаружения. Основным из таких подходов является метод FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*), позволяющий исследовать последовательность нуклеиновых кислот внутри клеток или на метафазных хромосомах [5, 6].

СПК является одной из 4 синдромальных форм мСМХ и обусловлен наличием 4, реже 6 [7, 8] копий короткого плеча 12 хромосомы вместо нормальных двух. Дополнительные копии обнаруживаются, соответственно, в виде 1 или 2 изохромосом (мСМХ), которые присутствуют не во всех клетках организма (мозаицизм), а их механизм образования достоверно не определён [1, 9].

Возможно, при отсутствии расхождения гомологичных хромосом (сестринских хроматид)

во время второго деления мейоза в яйцеклетках в 12-й хромосоме начинается формирование изохромосомы 12p (i(12p)), вследствие чего клетка имеет две 12-х хромосомы, а после её оплодотворения в зиготе присутствуют 47 хромосом. Большая часть из них погибает, однако в некоторых центромерах делится так, что короткие плечи сливаются в одну изохромосому [10].

Предполагается также, что заболевание развивается вследствие спорадических мутаций при формировании женских половых клеток, однако убедительных данных, подтверждающих X-сцепленный тип наследования, нет [2].

Клиническая картина

Для новорождённых с СПК характерны: мышечная гипотония, в связи с чем дети испытывают затруднение при дыхании и проблемы с кормлением; черепно-лицевой дисморфизм: «грубое» лицо — высокий выступающий лоб, косые глазные щели с эпикантом, гипертелоризм, широкий и уплощённый нос с вывернутыми ноздрями, низко посаженные и диспластичные уши, микрогнатия, широкий рот с выворотом нижней губы, тонкая верхняя губа в форме «лука Купидона». У некоторых пациентов диагностирована расщелина верхнего неба.

У большинства детей встречаются высокая линия роста волос, двусторонняя лобно-височная алопеция, редкие брови или ресницы, участки гипопигментации в виде светлых пятен или полос [4, 9, 11, 12]. Также описываются дисгидроз, дополнительные соски, птоз [12, 13].

В неврологическом статусе отмечаются глубокая интеллектуальная недостаточность и серьёзная задержка темпов речевого и моторного развития, хотя описано и более «мягкое» течение заболевания в виде лёгкой и умеренной степени умственной отсталости.

В значительной степени для данного синдрома характерны специфические расстройства речи. Так, первые слова появляются в речи ребёнка только в возрасте 3 лет [13].

Ряд учёных упоминают, что до 9 мес жизни у больных отсутствует формирование речевой функции [13]. М. Blyth и соавт. на основании анализа истории болезни 22 пациентов с этим заболеванием в возрасте от 4 мес до 31 года сообщают, что только часть больных (31,8%) использовали в речи узнаваемые звуки, напоминающие слова: «мама» или «папа», 18,2% издавали только звуки, и 1 пациент использовал язык жестов [4].

Учитывая гипотонию мышц ротовой полости, задержку речевого развития и нарушение артикуляции, возможно предположить, что речевая апраксия может быть одним из основных компонентов расстройства экспрессивной речи у пациентов с СПК [13].

Тяжёлая задержка моторного развития также характерна для данных пациентов. Описано, что средний возраст, когда ребёнок начинал ползать, — 10,8 мес, самостоятельно сидеть — 21,2 мес, ходить — 38,8 мес, что обусловлено выраженным снижением мышечного тонуса [14, 15].

Из 22 пациентов 40% детей не могли сидеть без поддержки до 1 года, и только 9 человек начали ходить в возрасте от 16 мес до 8 лет [4].

Для больных с СПК характерно наличие пороков развития головного мозга, сердечно-сосудистой системы (коарктация или стеноз аорты, открытый артериальный проток), аномалий развития лёгких (гипоплазия), мочеполовой (крипторхизм) и опорно-двигательной систем (кифосколиоз), желудочно-кишечного тракта (врождённая диафрагмальная грыжа, атрезия ануса), нарушение зрения и слуха [2, 12, 16].

Инструментальная диагностика

Широкий спектр врождённых дефектов головного мозга, которые можно обнаружить на магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), помогает объяснить неврологическую симптоматику, имеющуюся у некоторых пациентов [16]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании А. Wilkens и соавт. обнаружили, что в 73% случаев (из 59 пациентов) нарушения в неврологическом статусе сопровождались структурными изменениями, подтверждёнными инструментально [17].

Уменьшение объёма головного мозга со вторичным увеличением размеров субарахноидальных пространств, базальных цистерн и желудочков мозга — наиболее частый признак, выявляемый у больных с СПК. В большей степени это касается больших полушарий, в меньшей — мозжечка или ствола. В некоторых случаях поражение носит диффузный характер.

Возможными этиологическими факторами могут являться нарушение развития паренхимы и/или повышенный апоптоз, вторичный по отношению к изменениям, лежащим в основе СПК и судорожной активности, если она присутствует.

При нейровизуализации выявляются:

- различные врождённые пороки, такие как дисгения, агения, гипоплазия мозолистого тела;

- поражение мозговых оболочек (гипоплазия или частичная кальцификация серпа большого мозга и расширение меккелевой пещеры). Обызвествление твёрдой мозговой оболочки, как правило, являются физиологическим, хотя и редким явлением, если в анамнезе больного не было диализа, гиперпаратиреоза или субдуральных кровоизлияний. Расширение пещеры Меккеля может также являться вариантом нормы или быть отражением врождённой патологии твёрдой мозговой оболочки с учётом сопутствующих аномалий серпа. Кроме того, их связь с твёрдой мозговой оболочкой, вероятно, влияет на аномальное положение и ход нижнего сагиттального синуса и вены Галена;
- аномалия развития белого вещества (глиоз, нарушение миелинизации);
- аномалия развития коры (пахигирия, полимикририя с одной или несколькими локализациями: лобная, затылочная области либо диффузная). Также встречаются сообщения об аномальном развитии перисильвиевой области мозга, приводящие к изменению тонуса артикуляционной мускулатуры и нарушениям речевого развития, которые часто связаны с детской апраксией речи (аналогичная картина наблюдается при двусторонней перисильвиевой полимикририи) [16, 18].

Помимо этого, наблюдается изменение интенсивности МР-сигнала различной локализации: от белого вещества больших полушарий (которые проявляются в виде очагового повышения на T2WI-изображениях вследствие нарушений миелинизации (гипо/дисмиелинизация), либо понижения — из-за кальцификации) до стволовых структур, базальных ганглиев и коры головного мозга.

Все перечисленные аномалии часто приводят к развитию фокальной эпилепсии, тяжёлым нарушениям речевого и моторного развития [16].

При проведении КТ/МРТ-исследований головного мозга данные могут варьировать от полного отсутствия патологических изменений (что наблюдается реже) до обнаружения множественных пороков развития [16].

Возможно предположить, что нарушение миграции нейронов может быть причиной неврологического дефицита у пациентов с СПК без диагностированных пороков развития коры головного мозга. Для обнаружения таких дефектов необходимо проведение более тонких срезов МРТ в режиме высокого разрешения [16].

Для оценки степени повреждения при СПК также может быть применена функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКС). Это неинвазивная технология оптической визуализации, позволяющая исследовать гемодинамику головного мозга. Аналогично функциональной МРТ, возможность нейровизуализации связана с физиологическим феноменом, так называемым «гемодинамическим ответом» — быстрым локальным повышением мозгового кровотока в ответ на функциональную активацию

нейронов в соответствующей зоне (вплоть до полного совпадения) [13]. Преимуществом фБИКС при работе с детьми является отсутствие необходимости сохранения неподвижности пациента во время исследования, а также дополнительных раздражителей в виде шума [19].

Единственное на сегодняшний день исследование фБИКС, проведённое у ребёнка с СПК, показывает значительно более низкую активность в лобных и височных долях при выполнении как вербальных, так и невербальных задач по сравнению с его здоровым братом-близнецом.

В целом, результаты анализа фБИКС гемодинамически подтверждают нарушение двигательных и когнитивных процессов в лобных и височных долях. А изменение активности мозга отражает языковую и речевую дисфункцию как характерное проявление болезни [13].

Пrenатальная диагностика

Впервые СПК диагностирован пренатально в 1985 г., с тех пор опубликовано не более 100 случаев внутриутробной диагностики заболевания. Это, по-видимому, связано с широкой вариабельностью фенотипических признаков, начиная от классических вышеописанных особенностей и заканчивая лишь незначительными нарушениями пигментации. В то же время, учитывая характерный тканеспецифический мозаицизм, возможны ложноотрицательные результаты цитогенетических исследований, в связи с чем нормальный хромосомный анализ не исключает наличие у ребёнка патологии.

Согласно имеющимся данным, уровень обнаружения изохромосомы 12p составляет 64,7 и 91,4% для образцов из ворсин хориона и амниотической жидкости соответственно.

Наиболее распространёнными пренатальными ультразвуковыми признаками синдрома в I триместре являются увеличение толщины воротникового пространства и гипоплазия носовой кости, тогда как во II триместре чаще всего диагностируются многоводие, диафрагмальная грыжа, укорочение длинных костей, вентрикуломегалия и различные пороки развития сердечно-сосудистой системы [20].

В 2020 г. китайские учёные опубликовали результаты использования неинвазивного пренатального теста (анализ венозной крови матери на сроке гестации более 10 нед для выявления хромосомных аномалий у плода) с целью диагностики СПК на ранних сроках беременности. В ходе исследования дополнительные копии короткого плеча 12-й хромосомы зафиксированы в 3 случаях. В 2 из них при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) были диагностированы множественные структурные аномалии, и родители выбрали прерывание беременности. При проведении хромосомного микроматричного анализа абортированного материала обнаружена

мозаичная тетрасомия по 12-й паре, соответствующая САК. В третьем случае аналогичные изменения диагностировали на основании кариотипирования и хромосомного микроматричного анализа амниотической жидкости. В итоге в каждом из трех случаев при помощи неинвазивного пренатального теста обнаружено наличие изохромосомы 12p, а последующее пренатальное или постнатальное тестирование подтвердило диагноз [21].

Постнатальная диагностика

Верификация диагноза — основная проблема постнатальной диагностики СПК. Стандартное цитогенетическое исследование хромосомного набора культуры лимфоцитов периферической крови не исключает наличие у ребёнка патологии, поэтому необходимо исследование букаркального эпителия или фибробластов с помощью FISH-анализа с последующей консультацией генетика и невролога, а также инструментальное обследование для выявления врождённых пороков органов и систем [3, 7].

Несмотря на то что в литературе уже описаны некоторые виды мозаицизма и варианты генетического состава изохромосом, чёткая корреляция между генотипом и фенотипическими особенностями не выявлена, в связи с чем диагностика СПК затруднена [22]. Проявления СПК варьируют в зависимости от того, какая ткань имеет дополнительный хромосомный материал [2]. Таким образом, СПК чаще всего диагностируется случайно [3].

Дифференциальный диагноз проводится с гипомеланозом Ито (для которого характерны наличие умственной отсталости, инфантильных спазмов и участков гипопигментации со специфичной исчерченностью или завитками) и синдромом трисомии 12p (с характерными фенотипическими изменениями и мышечной гипотонией) [2].

Лечение

Специфического лечения пациентов с СПК не разработано. В зависимости от клинических проявлений лечение может включать хирургическую коррекцию врождённых нарушений (пороков развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта, черепно-лицевых аномалий), респираторную поддержку, реабилитационные мероприятия, направленные на увеличение мышечной массы и улучшение моторики, симптоматическую терапию. Одним из важных этапов ведения пациентов с СПК является работа с психологами и педагогами, способствующая поддержанию интеллектуального развития и социализации ребёнка [2, 10].

Прогноз

Прогноз при СПК неблагоприятный. Его также усугубляет наличие глубокой интеллектуальной недостаточности и возможное развитие судорог.

Описание клинического случая

Девочка впервые поступила в отделение патологии новорождённых детей и детей раннего возраста ФГАУ НМИЦ здоровья детей в возрасте 4 мес.

Из анамнеза: ребёнок от матери 38 лет, соматически здоровой. От 2-й беременности, протекавшей с частыми острыми респираторными инфекциями, риском развития хориоамнионита, амниоцентезом во II триместре, гестозом (отёки нижних конечностей), бессимптомной бактериурией в III триместре, 2-х срочных оперативных родов путём кесарева сечения в плановом порядке на 38-й неделе гестации (первый ребенок здоров). При рождении вес 3620 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние после рождения средней степени тяжести, обусловленное неврологическими нарушениями (синдром угнетения центральной нервной системы), врождёнными пороками развития желудочно-кишечного тракта (атрезия ануса и ректovesибулярный свищ прямой кишки), врождённым пороком сердца (открытый артериальный проток). В возрасте 3 мес проведено хирургическое вмешательство — промежностная аноректопластика.

При поступлении обращали на себя внимание фенотипические особенности ребёнка: специфический рост волос на голове (в виде ограничения роста в области висков и затылка), широкий, высокий лоб с морщинистой кожей, «грубые» черты лица, выступающие теменные бугры, запавшее переносье, нос с открытыми вперед ноздрями, гипертелоризм, длинный фильтр, акромиальные ямки, поперечная ладонная складка справа. Физическое развитие ребёнка расценивалось как выше среднего, дисгармоничное. В области неоануса — остатки швов (после хирургической коррекции). По остальным органам без патологических изменений. В неврологическом статусе: большой родничок 3,0 × 3,0 см не выбухает, не пульсирует. На осмотр реагирует увеличением двигательной активности, отмечается крупно-размашистый тремор верхних и нижних конечностей, комплекс оживления на обращение, улыбается, гулит. Взгляд фиксирует, кратковременно прослеживает. Альтернирующий расходящийся страбизм. В двигательной сфере: объём пассивных движений полный. Мышечный тонус изменён по дистоническому типу, D = S. Сухожильные и надкостничные рефлексы с верхних конечностей оживлены (D < S), с нижних конечностей оживлены (D < S) с расширением рефлексогенных зон. Рефлексы новорождённых: в стадии редукции. Навыки: голову держит неуверенно, поворачивается с бока на живот, при тракции за руки группируется.

При обследовании в отделении: нейросонография, УЗИ почек: патологических изменений не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: свободная жидкость в незначительном количестве у нижнего края печени. Эхокардиография: на момент осмотра патологические потоки не зарегистрированы (в анамнезе — открытый артериальный проток).

МРТ головного мозга: явных признаков дисгенеза кортикальной пластинки не выявлено. Миелинизация белого вещества соответствует гестационному возрасту, не завершена. В веществе больших полушарий, ствола и мозжечка, а также на уровне кранио-вертебрального перехода очагов патологически изменённого сигнала, зон кровоизлияний, новообразований не выявлено. Желудочковая система: боковые желудочки симметричны, не расширены. Отмечается полость Верге (поперечным размером до 4,5 мм). Заключение: МР-данных за острое нарушение мозгового кровообращения и объёмные изменения вещества головного мозга не получено.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ): без патологических изменений.

Консультация окулиста: стеноз и недостаточность слёзных протоков справа. Расходящееся неаккомодационное альтернирующее косоглазие.

Консультация сурдолога: аудиологический скрининг не прошла.

Учитывая фенотипические особенности ребёнка, проведён молекулярно-генетический анализ: FISH-исследование интерфазных ядер в препаратах из клеток крови: nuc ish (SHGC-147908x4) [3/100] — 3% клеток со сверхчисленной изохромосомой 12 по короткому плечу. FISH-исследование интерфазных ядер в препаратах из буккального эпителия: nuc ish (SHGC-147908x4) [22/100] — 22% клеток со сверхчисленной изохромосомой 12 по короткому плечу. На основании исследования выставлен диагноз: синдром Паллистера—Киллиана.

За прошедшие 1,5 года ребёнок неоднократно консультирован врачом лечебной физкультуры, физиотерапевтом, психологом-педагогом, логопедом с целью разработки индивидуальной программы реабилитации. На протяжении этого времени получил несколько курсов реабилитационных мероприятий: стимуляцию моторных навыков (ползания, поворотов, опоры на руки); прикладную кинезотерапию (физиологическое позиционирование, стимуляция аутохтонной мускулатуры; гимнастика по методу В. Войта); массаж; физиотерапевтические процедуры; логопедическое воздействие, направленное на укрепление тонуса артикуляционных мышц (логомассаж), развитие движений губ, нижней челюсти и языка (пассивная и элементы подражательной артикуляционной гимнастики), совершенствование функциональных возможностей приёма пищи, укрепление сосательных движений, формирование укладов звуков (с тактильным сопровождением), активизацию вокализаций, стимулирование звуков, эмоционально-мимических реакций, слухового и зрительного сосредоточений, увеличение звукового наполнения во время общения со взрослым и с игрушкой в руке, развитие мелкой моторики. Проведены коррекционно-педагогические занятия.

Все обследования проводились в декретированные сроки. Девочка была осмотрена специалистами

и получала терапию по поводу сопутствующих заболеваний.

За время наблюдения девочка стала активнее, начала держать голову (с 5 мес) переворачиваться (с 6 мес), вставать на четвереньки (с 1 года), улучшился мышечный тонус. Появилась реакция на звук в виде кратковременного сосредоточения. Узнает родственников, при обращении может улыбнуться. На дискомфорт реагирует изменением мимики, недовольной интонацией голоса, движением конечностей. Сохраняется выраженная задержка моторного и психоречевого развития.

Вскармливается полугустой пищей с ложки. При кормлении из бутылочки сосательные движения равномерные, присасывается вяло (жидкость может подтекать), при попадании комочков или большого потока жидкости поперхивается.

Последняя госпитализация — в возрасте 1 года 9 мес.

В неврологическом статусе: реакция на осмотр в виде кратковременного зрительного и слухового сосредоточения. Ребёнок малоэмоционален. Речь экспрессивная — рассеивание гласных звуков, импрессивная — обращённую речь не понимает, инструкции не выполняет, при обращении улыбается, но быстро истощается. Гулит.

В двигательной сфере: объём пассивных движений не нарушен. Объём активных движений снижен. Мышечный тонус изменён по дистоническому типу справа и слева. Мышечная сила снижена до 3 баллов. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук и ног живые, D = S, рефлексогенные зоны не расширены, опоры нет.

Навыки: голову держит, переворачивается, самостоятельно не садится, не сидит. Встаёт на четвереньки. Трудности удержания и действий с игрушкой. При появлении нового взрослого в поле зрения смотрит на него кратковременно после дополнительного привлечения внимания. На звуковой стимул (ласковый голос взрослого, звук игрушки) возникает торможение двигательной активности и движения глазных яблок, прислушивается, затем моргает, отсроченно меняет своё поведение и немного оживляется, появляется сглаженная улыбка. Узнаёт голос матери, оживляется, при плаче затихает на некоторое время. При воздействии сразу на несколько анализаторов (эмоциональным обращением, поглаживанием, прикосновением, щеко-танием) возникает короткое интонирование голосом. После нагрузки быстро истощается, засыпает.

Состояние органов артикуляции и моторики: тонус лицевых мышц и мышц языка снижен, язык массивный, верхняя загубная уздечка напряжена, подвижна, подъязычная — натянута, укорочена, твёрдое небо готическое, неоднородной структуры, мягкое — малоподвижное.

Во время бодрствования интонирует голосом (редко), в основном на фоне эмоционального возбуждения, также после сенсорной и речевой стимуляции. Вокализации мало модулированные, однотипные, отмечаются редкие звуки гуления («абу», «гуу»). Звуковая активность снижена. О дискомфорте информирует взрослого изменением мимики (хмурит брови), вокализациями с недовольной интонацией, размашистыми отталкивающими движениями рук и ног.

При обследовании: ЭЭГ — частота основной активности в пределах возрастной нормы. Функциональные пробы не вызвали патологических изменений корковой ритмики. Сон дифференцирован на стадии. Физиологические паттерны сна нерегулярные. На этом фоне во сне регистрировалась региональная эпилептиформная активность в виде острых потенциалов, комплексов острая волна—медленная волна в левых задневисочно-затылочнотеменных отделах с распространением на гомологичные отделы противоположного полушария, в правых лобноцентральновисочных отделах с распространением на гомологичные отделы противоположного полушария. В этих отделах отмечались также билатеральные разряды. Индекс представленности во сне составил менее 5%. За время длительного мониторингирования эпилептические приступы и их ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы.

Вызванные зрительные потенциалы: по сравнению с предыдущими исследованиями — положительная динамика в виде отсутствия замедления проведения, но отрицательная — по амплитуде пика P100.

Вызванные слуховые потенциалы: с обеих сторон проведение по слуховым структурам ствола головного мозга замедлено. По сравнению с предыдущим исследованием — отрицательная динамика.

Заключение сурдолога: кондуктивная тугоухость II степени. В январе 2024 г. девочке выполнены эндоназальная аденотомия с использованием видеоэндоскопических технологий и шунтирование барабанной полости с двух сторон.

Ребёнок динамически продолжает получать индивидуальные курсы реабилитации с включением в программу технических средств реабилитации: ортезы на голеностопные суставы, ортопедическую обувь летнюю и зимнюю, ходунки — роллаторы с передней опорой.

Заключение

Данный клинический случай является уникальным и представляет интерес как для неврологов и педиатров, так и для врачей смежных специальностей и требует многопрофильного диагностического и терапевтического подходов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–4, 8–18, 20–22 см. REFERENCES)

1. Судовская Т.В., Кокоева Н.Ш., Бобровская Ю.А., Макарова А.А. Клинический случай синдрома Паллистера–Киллиана у ребенка. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12(3): 163–5. <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3-163-165> <https://elibrary.ru/zgzevd>
2. Рыжкова А.И., Серебрякова Е.Н., Солдаткина О.И., Земцова Л.В., Гунбина И.В. Семейный случай обнаружения маркерной хромосомы. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2018; (1): 82–6.
3. Карамышева Т.В., Гайнер Т.А., Закирова Э.Г., Рубцов Н.Б. Новый взгляд на оценку клинического значения сверхчисленных мар-

- керных хромосом человека. *Генетика*. 2020; 56(5): 514–24. <https://doi.org/10.31857/S0016675820040037> <https://elibrary.ru/irkhaq>
7. Золотухина Т.В., Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Козлова Ю.О., Цветкова Т.Г., Маркова Ж.Г. и др. Использование FISH-метода для диагностики и характеристики конституциональных хромосомных aberrаций. *Медицинская генетика*. 2011; 10(11): 3–8. <https://elibrary.ru/tjxgbl>
 1. Sudovskaya T.V., Kokoeva N.Sh., Bobrovskaya Yu.A., Makarova A.A. The clinical cases of Pallister–Killian's syndrome in a child. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2017; 12(3): 163–5. <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3-163-165> <https://elibrary.ru/zgzevd> (in Russian)
 2. NORD – National Organization for Rare Disorders. Vogel I. Pallister–Killian Mosaic Syndrome; 2016. Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pallister-killian-mosaic-syndrome/>
 3. Wu X., Xie X., Su L., Lin N., Liang B., Guo N., et al. Prenatal diagnosis of Pallister–Killian syndrome and literature review. *J. Cell. Mol. Med.* 2021; 25(18): 8929–35. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16853>
 4. Blyth M., Maloney V., Beal S., Collinson M., Huang S., Crolla J., et al. Pallister–Killian syndrome: a study of 22 British patients. *J. Med. Genet.* 2015; 52(7): 454–64. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102877>
 5. Ryzhkova A.I., Serebryakova E.N., Soldatkina O.I., Zemtsova L.V., Gunbina I.V. Family case of marker chromosome detection. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala*. 2018; (1): 82–6. (in Russian)
 6. Karamysheva T.V., Gayner T.A., Zakirova E.G., Rubtsov N.B. New sight on assessment of clinical value of human supernumerary marker chromosomes. *Genetics*. 2020; 56(5): 514–24. <https://doi.org/10.1134/S1022795420040031> <https://elibrary.ru/vimexb>
 7. Zolotukhina T.V., Schilova N.V., Minzhenkova M.E., Kozlova O.Ju., Tsvetkova T.G., Markova Zh.G., et al. FISH analysis for identification and specification of complicated cases of chromosomal aberrations. *Meditsinskaya genetika*. 2011; 10(11): 3–8. <https://elibrary.ru/tjxgbl> (in Russian)
 8. Vogel I., Lyngbye T., Nielsen A., Pedersen S., Hertz J.M. Pallister–Killian syndrome in a girl with mild developmental delay and mosaicism for hexasomy 12p. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A(3): 510–4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32681>
 9. Sailer S., Díaz G.A., García M.H., Díaz A.S., Miguélez J.M.R., Fernández M.E.M. Pallister–Killian syndrome: the diagnosis is in the detail. *Klin. Padiatr.* 2019; 231(2): 93–5. <https://doi.org/10.1055/a-0781-2564>
 10. Salzano E., Raible S.E., Krantz I.D. Pallister–Killian syndrome. In: Carey J.C., Battaglia A., Viskochil D., Cassidy S.B. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes*. John Wiley & Sons; 2020: 717–33. <https://doi.org/10.1002/9781119432692.ch45>
 11. Karaman B., Kayserili H., Ghanbari A., Uyguner Z.O., Toksoy G., Altunoglu U., et al. Pallister–Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Mol. Cytogenet.* 2018; 11: 45. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0395-z>
 12. Alqahtani A.S., Putoux A., Bonnet Dupeyron M.N., Carneiro M., Lion–Francois L., Rossi M., et al. Postnatal clinical phenotype of five patients with Pallister–Killian Syndrome (tetrasomy 12p): Interest of array CGH for diagnosis and review of the literature. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7(10): e00939. <https://doi.org/10.1002/mgg3.939>
 13. Samango–Sprouse C.A., Hamzik M.P., Rosenbaum K., Khaksari K., Mitchell F., Kommareddi R., et al. Case report: a case study on the neurodevelopmental profile of a child with Pallister–Killian syndrome and his unaffected twin. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 817133. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.817133>
 14. Shriberg L.D., Strand E.A., Jakielski K.J., Mabie H.L. Estimates of the prevalence of speech and motor speech disorders in persons with complex neurodevelopmental disorders. *Clin. Linguist. Phonet.* 2019; 33(8): 707–36. <https://doi.org/10.1080/02699206.2019.1595732>
 15. Kostanecka C., Close L.B., Izumi K., Krantz I.D., Pipan M. Developmental and behavioral characteristics of individuals with Pallister–Killian syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*. 2012; 158A(12): 3018–25. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35670>
 16. Barkovich E.J., Lateef T.M., Whitehead M.T. Neuroimaging findings in Pallister–Killian syndrome. *Neuroradiol.* 2018; 31(4): 403–11. <https://doi.org/10.1177/1971400917744798>
 17. Wilkens A., Liu H., Park K., Campbell L.B., Jackson M., Kostanecka A., et al. Novel clinical manifestations in Pallister–Killian syndrome: comprehensive evaluation of 59 affected individuals and review of previously reported cases. *Am. J. Med. Genet. A*. 2012; 158A(12): 3002–17. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35722>
 18. Yalcin A., Ceylan M., Bayraktutan O.F., Sonkaya A.R., Yuce I. Age and gender related prevalence of intracranial calcifications in CT imaging; data from 12,000 healthy subjects. *J. Chem. Neuroanat.* 2016; 78: 20–4. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.07.008>
 19. Yatsyk L.M., Karkashadze G.A., Altunin V.V., Povalyaeva I.A., Prudnikov P.A., Vishneva E.A., et al. Functional near-infrared spectroscopy as promising method for studying cognitive functions in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2022; 21(6): 479–86. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2490> <https://elibrary.ru/zpwxid> (in Russian)
 20. Thakur S., Gupta R., Tiwari B., Singh N., Saxena K.K. Pallister–Killian syndrome: Review of fetal phenotype. *Clin. Genet.* 2019; 95(1): 79–84. <https://doi.org/10.1111/cge.13381>
 21. Chau M.H.K., Lam D.Y.M., Zhu X., Kwok Y.K.Y., Ting Y.H., Chan W.P., et al. The utility of genome-wide cell-free DNA screening in the prenatal diagnosis of Pallister–Killian syndrome. *Prenat. Diagn.* 2020; 40(8): 1005–12. <https://doi.org/10.1002/pd.5721>
 22. Costa L.S., Zandona–Teixeira A.C., Montenegro M.M., Dias A.T., Dutra R.L., Honjo R.S., et al. Cytogenomic delineation and clinical follow-up of 10 Brazilian patients with Pallister–Killian syndrome. *Mol. Cytogenet.* 2015; 8: 43. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0142-7>

Сведения об авторах

Харитоновна Наталья Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-неонатолог, врач-педиатр отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-6912-1471> E-mail: kharitonovan@nczd.ru

Басаргина Милана Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. отделением патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-2075-6668>

Вавилова Наталья Владимировна, врач-невролог отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4935-6943>

Увакина Евгения Владимировна, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793> E-mail: uvakina.ev@nczd.ru

Нестерович Марина Игоревна, врач-неонатолог, мл. науч. сотр. отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4253-3000>

Information about the authors

Natalia A. Kharitonova, PhD (Medicine), senior researcher, neonatologist, pediatrician, Department of pathology of newborns and young children with somatic rehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6912-1471> E-mail: kharitonovan@nczd.ru

Milana A. Basargina, PhD (Medicine), senior researcher, Head, Department of pathology of newborns and young children with somatic rehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2075-6668>

Natalya V. Vavilova, neurologist, Department of pathology of newborns and young children with somatic rehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4935-6943>

Evgenia V. Uvakina, PhD (Medicine), neurologist, senior researcher, Center of Child Psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793> E-mail: uvakina.ev@nczd.ru

Marina I. Nesterovich, neonatologist, junior researcher, Department of pathology of newborns and young children with somatic rehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4253-3000>