

Катамнестическое наблюдение и реабилитация пациентов с синдромом Костелло

И.В. Давыдова¹ ✉, Е.А. Бакович¹, Е.П. Зими́на¹, О.М. Конова¹, С.Б. Лазуренко¹, В.М. Складнева¹, И.Е. Турина²

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить результаты реабилитации пациентов с синдромом Костелло в условиях дневного стационара при длительном катамнестическом наблюдении.

Дизайн. Ретроспективное одноцентровое пролонгированное нерандомизированное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 6 пациентов с генетически подтвержденным синдромом Костелло, наблюдавшиеся в отделении стационарозамещающих технологий (дневной стационар) в период с 2012 по 2024 г. Проанализированы результаты катамнестического наблюдения и реабилитации пациентов.

Результаты. Катамнестическое наблюдение в условиях многопрофильного стационара в течение 2–12 лет позволило оценить эффективность реабилитации больных. Комплексные индивидуальные программы реабилитации были разработаны для 6 пациентов с синдромом Костелло (5 девочек, 1 мальчика) в возрасте от 4 месяцев до 12 лет. Все дети проходили реабилитацию на фоне медикаментозного лечения по назначению педиатра и невролога, в том числе ботулинотерапию (2 ребенка). Помимо физического воздействия (физиотерапии, прикладной кинезотерапии), проводились занятия с логопедом, дефектологом и семейным психологом. Результаты оценивались по показателям психомоторного и речевого развития, когнитивных способностей и социальной адаптации. Положительная динамика была у 5 из 6 наблюдаемых пациентов. Комплексную индивидуализированную программу реабилитации 6 пациентов проходили в периоды стабилизации состояния по сопутствующей хронической патологии в согласованные с врачом-педиатром сроки. Из 6 детей с синдромом Костелло 3 ребенка прошли по 3 курса реабилитации на 1–2-м годах жизни. Еще 3 пациента в процессе длительного катамнестического наблюдения продолжали проходить реабилитацию и восстановительное лечение далее в режиме дневного стационара 1 раз в год по программам, разработанным индивидуально для каждого ребенка в соответствии с актуальными на данный момент задачами. Комплексный подход позволил детям адаптироваться в социуме и начать посещение общеобразовательной школы.

Заключение. Комплексные индивидуальные программы реабилитации, разработанные для каждого ребенка с учетом результатов его обследования, позволили добиться улучшения состояния пациентов — нейро-ортопедических и соматических показателей, а также параметров когнитивного развития и социальной адаптации.

Ключевые слова: RAS-патии, синдром Костелло, катамнестическое наблюдение, реабилитация.

Для цитирования: Давыдова И.В., Бакович Е.А., Зими́на Е.П., Конова О.М., Лазуренко С.Б., Складнева В.М., Турина И.Е. Катамнестическое наблюдение и реабилитация пациентов с синдромом Костелло. Доктор.Ру. 2024;23(3):97–105. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-97-105

Follow-up Observation and Rehabilitation in Patients with Costello Syndrome

I.V. Davydova¹ ✉, E.A. Bakovich¹, E.P. Zimina¹, O.M. Konova¹, S.B. Lazurenko¹, V.M. Sklyadneva¹, I.E. Turina²

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2/62 Lomonosov Ave., Moscow, Russian Federation 119296

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119048

ABSTRACT

Aim. To evaluate the results of rehabilitation of patients with Costello syndrome in a day hospital in the long-term period.

Design. A retrospective, single-center, prolonged, non-randomized observational study.

Materials and methods. The study included 6 patients with genetically verified Costello syndrome who were observed in a day hospital in the period from 2012 to 2024. The results of catamnestic observation and rehabilitation of patients are analyzed.

Results. Catamnestic observation in a multidisciplinary hospital for 2–12 years made it possible to evaluate the effectiveness of rehabilitation in the patients. Comprehensive individual rehabilitation programs were developed for 6 patients with Costello syndrome (5 girls, 1 boy) aged 4 months to 12 years. All patients received rehabilitation on the background of medication prescribed by pediatrician and neurologist, within botulinum therapy (2 children). In addition to physical influence (physiotherapy, kinesiotherapy), there were classes with a speech therapist, speech pathologist and a family psychologist. The results were evaluated according to indicators of psychomotor and speech progress, cognitive abilities and social adaptation. Positive dynamics was demonstrated in 5 out of 6 observed patients. Six patients underwent a complex individualized rehabilitation therapy during periods of stabilization of their condition after pediatrician approval. In our research 3 of 6 children with Costello syndrome underwent 3 rehabilitation courses at the age of 1–2 years. Other 3 patients continued to undergo rehabilitation treatment one time per year during long-term follow-up observation in a day hospital, their programs were developed individually in accordance with current tasks. An integrated approach allowed children to adapt to society and start visiting the secondary school.

✉ Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — E-mail: davydova@nczd.ru

Conclusion. Comprehensive individual rehabilitation programs developed for each patient, based on the results of examination, made it possible to achieve an improvement in the patients' condition — neuro-orthopedic and somatic indicators, as well as cognitive development and social adaptation.

Keywords: RASopathies, Costello syndrome, catamnestic observation, rehabilitation.

For citation: Davydova I.V., Bakovich E.A., Zimina E.P., Konova O.M., Lazurenko S.B., Sklyadneva V.M., Turina I.E. Follow-up observation and rehabilitation in patients with Costello syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(3):97–105. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-97-105

ВВЕДЕНИЕ

Первый случай синдрома Костелло, или *faciocutaneoskeletal syndrome*, был впервые описан педиатром Джеком Костелло в 1971 году в Новозеландском медицинском журнале, затем второй неродственный случай — в 1977 году в Австралийском педиатрическом журнале [1, 2].

Синдром Костелло — редкое наследственное заболевание, вызываемое мутациями зародышевой линии в онкогене *HRAS*, расположенном на коротком плече 11-й хромосомы в локусе 11p13-3 с локализацией в 12-м или 13-м кодонах. Данные мутации приводят к повышенной передаче сигнала по пути *Ras*/митоген-активируемой протеинкиназы. Онкоген *HRAS* кодирует образование сверхактивного белка, который необходим для стимуляции размножения различных клеток организма.

У пациентов с синдромом Костелло происходит избыточный синтез этого белка, в результате чего в тканях начинается непрерывное неконтролируемое клеточное деление. Такие процессы не только нарушают внутриутробный онтогенез, но и вызывают множественные доброкачественные и злокачественные опухоли у больных. Чаще всего встречаются папилломатоз кожи и слизистых, рак легких и мочевого пузыря, нейробластомы, рабдомиосаркомы [3].

Типичными клиническими признаками синдрома Костелло считаются задержка роста и психомоторного развития, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, дисфагии. Синдром наследуется аутосомно-доминантным путем, и это свидетельствует, что одной копии измененного гена достаточно, чтобы вызвать заболевание. Однако подавляющее большинство таких больных бесплодны, соответственно передача генного дефекта маловероятна.

Почти все известные на сегодня случаи заболевания являются результатом спонтанных мутаций *de novo*, predisposing к ним факторы не установлены. Заболевание встречается очень редко: 1 : 300 000 в Великобритании, 1 : 24 000 000 человек в Японии. По статистическим данным, в настоящее время в мире насчитывается около 300 пациентов с синдромом Костелло [3–5].

Несмотря на низкую распространенность, болезнь не теряет своей актуальности в педиатрической практике и требует поэтапного ведения больных с включением посимптомной комплексной реабилитации.

Во внутриутробном периоде развития у таких пациентов часто определяется водянка плода, поэтому отмечается значительная потеря массы тела после рождения. Дебютным проявлением синдрома Костелло в неонатальном периоде считается дисфагия, при которой ребенок выплевывает или срыгивает пищу, беспокоен во время кормления, пассивен в период бодрствования. При этом сосательный рефлекс и аппетит сохранены. Недостаточное поступление питательных веществ и низкий познавательный интерес усугубляют задержку физического и психомоторного развития. Кардиологические проблемы возможны уже в периоде новорожденности [6].

Развернутая клиническая картина манифестирует на первом году жизни ребенка. Для синдрома Костелло характерен следующий фенотип: округлая форма головы, широкое лицо

с большим ртом и полными губами, высокий лоб, широкая переносица, эпикантус. На ладонях и подошвах наблюдаются чрезмерная складчатость кожи, очаги гиперкератоза, гиперпигментация кожи, множественный папилломатоз. Около 90% детей с синдромом Костелло страдают гипертрофической кардиомиопатией, наджелудочковыми формами тахикардии. Практически у 50% пациентов встречаются врожденные пороки сердца: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз клапана легочной артерии. Психоневрологические нарушения проявляются умственной отсталостью, эпилептическими приступами, гидроцефалией. Из-за дряблости кожи, редких сухих волос пациенты выглядят старше паспортного возраста [5, 7, 8].

У детей дошкольного и младшего школьного возраста усугубляется задержка роста, отмечаются множественные ортопедические нарушения: деформация стоп, тугое пяточное сухожилие, кифосколиоз. Около 15% больных страдают злокачественными новообразованиями, и онкопатология является основной причиной преждевременной смерти при синдроме Костелло [7–9].

Общий IQ у этих пациентов показывает умственную отсталость от легкой до тяжелой. Общее адаптивное функционирование попадает в диапазон умственной отсталости у 70% больных, при этом социализация может быть относительно хорошей, а навыки повседневной жизни даются с некоторым трудом. Дети приобретают навыки самостоятельности в повседневной жизни, но не могут быть признанными в полной мере дееспособными. Не обнаружены гендерные различия в когнитивном или социальном функционировании [10].

Диагностика синдрома Костелло характеризуется этапностью. Данный синдром может быть заподозрен уже на этапе пренатальной диагностики. При скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ), как правило, видны брахицефальная форма головы плода, диспропорциональное укорочение проксимальных отделов конечностей, многоводие. Эти признаки не являются специфическими, поэтому для подтверждения диагноза необходим молекулярно-генетический анализ [4, 11].

В сочетании с характерным фенотипом неврологические нарушения в виде снижения мышечного тонуса, глотательного рефлекса, а также задержки интеллектуального развития повышают вероятность диагностики синдрома Костелло у детей первого года жизни. Дополнительная информация может быть получена при проведении электронейромиографии, электроэнцефалографии (ЭЭГ), компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга [4, 7, 11].

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы обычно применяется эхокардиография как наиболее безопасный метод выявления врожденных пороков сердца у пациентов любого возраста. Для уточнения параметров кровотока ее дополняют доплер-УЗИ сердца. При необходимости производится расширенная диагностика кардиальных проявлений синдрома с помощью электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, ангиографии [12].

Основной лабораторно-инструментальный метод диагностики синдрома Костелло — генетическое тестирование.

Исследование генома на предмет специфической генной мутации — единственный способ верифицировать диагноз, поскольку в связи с редкостью синдрома Костелло другие значимые диагностические критерии не разработаны. Полногеномный и экзомный анализ ДНК следующего поколения является основным диагностическим инструментом для верификации синдрома Костелло [7, 8, 11].

Дифференциальную диагностику проводят с синдромами Нунан, Беквита — Видемана, Вильямса, синдромом повышения содержания креатинфосфокиназы в плазме крови [5, 13].

Терапия синдрома Костелло ограничивается симптоматическими мероприятиями, поскольку этиотропное лечение патологии отсутствует. Пациентам требуется медицинская помощь с периода младенчества. Лечебный план составляется индивидуально с учетом особенностей клинической картины у конкретного больного. Ниже перечислены основные направления терапии.

Нутритивная поддержка. Для адекватного кормления детей в условиях дисфагии используется назогастральный зонд, а в тяжелых случаях требуется постановка гастростомы или проведение фундопликации по Ниссену. Зачастую в 4–6-летнем возрасте ситуация с кормлением нормализуется.

Нейрореабилитация. Поскольку у всех пациентов отмечаются когнитивные нарушения разной степени выраженности, им нужны занятия с коррекционными педагогами (дефектологами), логопедами по специальным индивидуальным программам воспитания и развития, которые дополняют рекомендованную специалистами системы образования программу обучения.

Ортопедическая коррекция. Для устранения или минимизации скелетных деформаций, типичных для синдрома, назначаются специальные комплексы лечебной физкультуры (ЛФК), механотерапия, физиотерапия, массаж. По показаниям рекомендуются лечебная фиксация, хирургические вмешательства.

Кардиохирургическая помощь. Больным с врожденными аномалиями сердца и магистральных сосудов выполняются операции в стандартные сроки, согласно кардиологическим протоколам. Большинство вмешательств планируются в возрасте 1–3 лет [11, 12].

Прогноз и профилактика

Комплексные реабилитационные программы помогают улучшить интеллектуальное развитие пациентов с синдромом Костелло, осуществить социализацию и сгладить нарушения поведения, поэтому прогноз физического функционирования и социальной интеграции больных относительно благоприятен. Наибольшую опасность представляют частые сопутствующие онкологические заболевания, тяжелые врожденные пороки сердца. Эффективные меры профилактики синдрома отсутствуют, что объясняется орфанным характером болезни и неясностью провоцирующих генетических мутаций факторов.

Цель исследования — оценка результатов реабилитации пациентов с синдромом Костелло в условиях дневного стационара при длительном катamnестическом наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении стационарозамещающих технологий (до 2017 года — отделение восстановительного лечения детей с перинатальной патологией) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2012 по 2024 год под наблюдением находились 6 детей с синдромом Костелло в воз-

расте от 4 месяцев до 12 лет. Генетическое подтверждение синдрома Костелло у 2 пациентов было выполнено в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, у 4 — в Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова по направлению врача-генетика ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В наблюдаемой группе преобладали девочки (5 из 6 детей).

Реабилитация является необходимым компонентом ведения пациентов с синдромом Костелло. В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России разработан алгоритм оказания помощи таким больным. Дети направляются в отделение стационарозамещающих технологий из консультативно-диагностического центра для разработки индивидуальных программ комплексной реабилитации. Всех детей в обязательном порядке осматривают педиатр и невролог. По показаниям проводятся расширенные консилиумы с привлечением врачей ЛФК, физиотерапевтов и психологов для создания индивидуализированных программ реабилитации. При необходимости к ведению пациентов привлекаются такие специалисты, как кардиолог, офтальмолог, эндокринолог, гастроэнтеролог, нефролог, ортопед, клинический генетик и др. При катamnестическом наблюдении дети с синдромом Костелло проходили курсы восстановительного лечения и реабилитации 1–3 раза в год по показаниям.

Комплексная реабилитация включает в себя физическое и медикаментозное воздействие, а также психолого-педагогическую коррекцию на всех этапах роста и развития ребенка. Обязательно учитывается наличие хронической соматической и неврологической патологии в рамках синдрома Костелло, а также сопутствующих заболеваний.

Так, у всех наблюдаемых пациентов имелась неврологическая патология: на первом году жизни отмечалось отставание психомоторного развития на фоне последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). В дальнейшем у 4 из 6 детей сформировался детский церебральный паралич (ДЦП), у одного — со спастическим тетрапарезом.

Все пациенты получали медикаментозное лечение по назначению невролога, 2 из 4 больных с ДЦП — курсы ботулинотерапии. Разработка комплексных программ реабилитации проводилась с обязательным участием врача-невролога, логопеда и коррекционного педагога из-за значительного отставания психического развития от возрастного норматива у всех наблюдаемых пациентов.

Кроме того, все дети с синдромом Костелло имели ортопедическую патологию, наиболее частым вариантом которой являлась вальгусная деформация нижних конечностей (5 из 6 пациентов). У 3 из 6 детей при рождении диагностирована дисплазия тазобедренных суставов. Двум детям потребовалась хирургическая коррекция ортопедической патологии: одному ребенку в 7-летнем возрасте проведены удлиняющая ахиллопластика по Байеру слева, удлинение сухожилия задней большеберцовой мышцы слева в связи с контрактурой левого голеностопного сустава; второму ребенку со спастическим тетрапарезом в 4,5 года произведена операция на правом тазобедренном суставе — остеотомия таза по Солтеру справа, аддуктотомия с обеих сторон, подкожная ахиллотомия справа, реконструкция левой стопы.

Сердечно-сосудистая патология патогномична для пациентов с синдромом Костелло. У двух детей диагностирован врожденный порок сердца (стеноз клапана легочной артерии); у одного ребенка — кардиомиопатия с гипертрофическим фенотипом, необструктивной асимметричной

формы с хронической суправентрикулярной тахикардией и хронической сердечной недостаточностью 1-й степени; еще у одного ребенка — синусовая тахикардия. Таким образом, у 3 из 6 детей имелись тяжелые заболевания сердца со структурными изменениями, еще одна пациентка наблюдалась у кардиолога в течение 10 лет с тахикардией.

Онкопатология также характерна для пациентов с синдромом Костелло из-за неконтролируемого клеточного деления, приводящего к образованию доброкачественных и злокачественных опухолей. Два ребенка из шести прооперированы по поводу полипоза слизистой оболочки мочевого пузыря, еще одна больная — по поводу доброкачественного образования брюшной полости. Кроме того, у одной из пациенток в 2-летнем возрасте были удалены множественные папилломы в периаанальной и вагинальной областях.

Из сопутствующих заболеваний самой частой оказалась патология желудочно-кишечного тракта в виде гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (2 ребенка), хронического гастродуоденита и еунита (1 ребенок), гепатомегалии (1 ребенок). Кроме того, одному ребенку со спастическим тетрапарезом в 4-летнем возрасте была наложена гастростома и проведена фундопликация желудка по Ниссену в связи с нарушением глотания на фоне тяжелой неврологической патологии.

Нарушения зрения у наблюдаемых пациентов проявлялись в виде гиперметропического астигматизма (2 ребенка); ангиопатии сетчатки, горизонтального мелкоразмашистого нистага OU и амблиопии высокой степени OU (1 девочка). У этой же пациентки в 5-месячном возрасте диагностированы нефрокальциноз 1-й степени, вторичная тубулопатия.

Комплексные программы реабилитации разрабатывались для каждого пациента с синдромом Костелло индивидуально с участием лечащего врача-педиатра, врача-невролога и профильных специалистов в соответствии с поражением органов и систем, а также с учетом сопутствующей патологии. В обязательном порядке определялись совокупная реабилитационная нагрузка, сроки и длительность курсов реабилитации. В среднем каждый ребенок проходил 2–3 курса реабилитации в год в зависимости от тяжести состояния, эффективности и переносимости разработанных программ. При включении методов физического воздействия учитывалась склонность пациентов с синдромом Костелло к развитию онкопатологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках индивидуальных программ комплексной реабилитации физиотерапия проводилась у всех 6 детей посимптомно и была направлена в основном на коррекцию двигательных нарушений, мышечного тонуса и улучшение трофики тканей. С этой целью применялись местное точечное воздействие на область дистальных отделов конечностей лазерным излучением инфракрасного диапазона, электрофорез с полиминеральными препаратами, а также местная чрезкожная электростимуляция.

При общей мышечной дистонии хороший эффект давали сухая иммерсия в виде сухих ванн или флоатинга с частичным погружением. Кроме того, при выраженном мышечном гипотонусе использовались пузырьковые ванны (жемчужные) индифферентной температуры (32–36 °C). Все процедуры были назначены по щадящим методикам после клинического обследования и согласования с лечащим врачом, с осторожностью по поводу предрасположенности пациентов с синдромом Костелло к возникновению опухолевых образований.

Врачи и инструкторы ЛФК в рамках программы комплексной реабилитации проводили курсы прикладной кинезотерапии, включающие лечебную гимнастику, упражнения на равновесие и уменьшение точек опоры, преодоление полосы препятствий, ходьбу по сенсорной дорожке, занятия на виброплатформе в приседе. В обязательном порядке дети с синдромом Костелло получали курс общего массажа, по показаниям — массажа воротниковой зоны.

Ботулинотерапия у детей с синдромом Костелло и ДЦП разрешена с 2-летнего возраста с целью снижения спастичности мышц рук и ног, облегчения проведения реабилитационных процедур и ухода за ребенком, профилактики контрактур. Введение ботулотоксина является частью комплексной программы лечения таких пациентов для коррекции патологического тонуса мышц и улучшения двигательной активности ребенка. Сами инъекции не обеспечивают освоения ребенком новых движений, но значительно облегчают применение других методов реабилитации и в ряде случаев оказываются решающим толчком к переходу на следующий уровень двигательных возможностей. В связи с этим важным условием достижения оптимального эффекта ботулинотерапии является ее включение в индивидуальную комплексную реабилитационную программу.

Два ребенка с синдромом Костелло по поводу ДЦП получали ботулинотерапию, и на ее фоне удалось достичь увеличения объема движений, улучшения функции конечностей, формирования навыков самообслуживания, облегчения ортезирования и повышения переносимости ортезов. Еще одна цель ботулинотерапии — предотвращение образования контрактур или отсрочки противоконтрактурных хирургических вмешательств до достижения ребенком необходимого роста, что уменьшало объем оперативного лечения при ортопедической коррекции.

Индивидуальные занятия с психологом-дефектологом проводились для развития системы межанализаторных связей и сочетательных рефлексов, а также для формирования дифференцированного отражения действительности и селективного восприятия, интереса к манипулятивным действиям с предметами и их произвольному повторению. Особое внимание уделялось усвоению способов социального взаимодействия со взрослыми людьми.

Содержание индивидуальной программы обучения и воспитания было направлено на развитие наглядно-образного мышления, социальных и гигиенических навыков, продуктивных видов деятельности. Отдельным направлением работы семейного психолога стало психолого-педагогическое просвещение родителей в вопросах воспитания ребенка-инвалида, формирования у него социальных и трудовых навыков. Родители должны становиться активными участниками психолого-педагогического процесса, осваивая практику игрового взаимодействия с ребенком, использование стимулов разной интенсивности воздействия в стационарных и домашних условиях.

Комплексную индивидуализированную программу реабилитации 6 пациентов проходили в периоды стабилизации состояния по сопутствующей хронической патологии в согласованные с врачом-педиатром сроки. Из 6 детей с синдромом Костелло 3 ребенка прошли по 3 курса реабилитации на 1–2-м годах жизни. Еще 3 пациента в процессе длительного катamnестического наблюдения продолжали проходить реабилитацию и восстановительное лечение далее в режиме дневного стационара 1 раз в год по программам, разработанным индивидуально для каждого ребенка в соответствии

с актуальными на данный момент задачами. Комплексный подход позволил детям адаптироваться в социуме и начать посещение общеобразовательной школы¹.

Важным направлением работы с родителями пациентов с синдромом Костелло является формирование у них принятой ситуации с рождением «особенного» ребенка, чему может способствовать взаимодействие с семейным психологом, оказывающее дополнительное влияние на рост, развитие и социализацию ребенка.

Клинический пример

Девочка Х. от 2-й беременности (1-я беременность неразвивающаяся), наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, протекавшей с угрозой прерывания в 1-м и 2-м триместрах на фоне терапии микронизированным прогестероном, дидрогестероном, метилпреднизолоном. На скрининге в 20 недель гестации выявлен высокий уровень хорионического гонадотропина человека β (низкая плацентация). С 28 недель гестации — угроза прерывания, частичная отслойка плаценты, проводилась терапия гексопреналином. На 30-й неделе развилось острое нарастающее многоводие. На 33–34-й неделе произведено экстренное кесарево сечение.

Масса тела ребенка при рождении — 2620 г, длина тела — 44 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Состояние девочки при рождении средней тяжести за счет дыхательной недостаточности на фоне врожденной пневмонии, угнетения ЦНС. При рождении эндотрахеально введен порактант α . Находилась на искусственной вентиляции легких в 1-е сутки жизни, затем получила дополнительную оксигенацию до 1,5 месяцев. Выхаживалась в стационаре до 2 месяцев 8 дней.

С рождения обращали на себя внимание диспропорциональное телосложение и наличие множественных стигм дизэмбриогенеза (рис. 1). В связи с фенотипическими особенностями проведены обследование и консультация

генетиков. Молекулярно-цитогенетическое исследование показало микродупликацию длинного плеча 12-й хромосомы. Анализ крови методом tandemной масс-спектрометрии был отрицательным.

С рождения отмечались угнетение сосательного рефлекса (до 1 месяца 22 дней), обильные срыгивания. Девочку длительно докармливали через зонд, она постоянно срыгивала. В 3 месяца жизни при проведении фиброларингоскопии выявлен аспирационный синдром. Анатомические дефекты гортани отсутствовали. Полный переход от зондового питания к самостоятельному сосанию произошел в 1 год 5 месяцев.

В связи с обильными срыгиваниями, потерей массы тела в 3 месяца больная госпитализирована в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу ДЗМ в тяжелом состоянии, находилась в гастроэнтерологическом, затем неврологическом отделении, выписана с диагнозом: *Последствия перинатального поражения ЦНС. Синдром двигательных нарушений. Синдром мышечной дистонии. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Недоношенность 33–34-й недели.*

С 4 месяцев она наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом: *Последствия перинатального поражения ЦНС: синдром вегето-висцеральных нарушений. Гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации. Синдром диффузной мышечной гипотонии. Задержка психомоторного развития. Врожденная синдромальная патология (синдром Костелло?). Микродупликация длинного плеча 12-й хромосомы. Эзофагит. Кардиоэзофагеальный пролапс. Нефрокальциноз 1-й степени, первичная тубулопатия. Инфекция мочевыводящих путей. Рахит 2, подострое течение, период разгара. Дефицит физического развития (ниже 3-го центильного интервала). Недоношенность 33–34-й недели.*

С учетом фенотипических особенностей ребенка генетики Центра заподозрили синдром Костелло, 16.12.2013 г. проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей РАМН, исследованы экзоны 02–04 гена *HRAS* (локализация 11p15.5), а также прилегающие интронные области. В экзоне 02 обнаружена мутация с.34G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене Gly на Ser в положении 12 аминокислотной последовательности, что подтвердило наличие синдрома Костелло.

Первый осмотр психолога в 4 месяца показал, что психологические достижения ребенка соответствуют элементарной психической активности. По результатам психолого-педагогического обследования в 11 месяцев жизни, зафиксировано отставание на 9 эпикризных сроков (методика Э.Л. Фрухт), что указывало на крайне медленный темп психического развития, замедление в освоении двигательных навыков и инициативы в познании окружающей среды с помощью исследовательских движений рук.

Неоднократно (в 5, 7, 9, 11 месяцев, 1 год 9 месяцев, 2 года 2 месяца) девочка госпитализировалась в отделение патологии раннего детского возраста, где проходила профильное лечение и курсы реабилитации. Она регулярно получала курсы ферментной и метаболической терапии, реабилитацию по индивидуальной программе в условиях круглосуточного и дневного стационаров, включая психолого-педагогическую коррекцию.

Из-за сопутствующей патологии почек девочка наблюдалась в нефрологическом отделении Центра с диагнозом

Рис. 1. Пациентка с синдромом Костелло в возрасте 3 месяцев. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. A patient with Castello syndrome, three months old. All photos in the paper courtesy of the authors



¹ Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 19.12.2014 г. № 1598 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта начального общего образования обучающихся с ограниченными возможностями здоровья».

нефрокальциноза 1-й степени. Функции почек сохранены, длительно принимала Блемарен. Последний раз госпитализировалась в отделение нефрологии в возрасте 5 лет 9 месяцев.

Психомоторное развитие: голову держит с 8 месяцев, садится с 1 года 4 месяцев, самостоятельно ходит с 2 лет 5 месяцев, фразовая речь с 4 лет 10 месяцев.

С 2 лет — ДЦП, атонически-атактическая форма. Синдром вегетативной дисфункции нервной системы. Задержка психоречевого развития. Парциальный дефицит когнитивных функций.

Сохранялась крайне медленная динамика психического развития. Особенности поведения наблюдались не только во время обследования дефектолога и логопеда, но и в период самостоятельной активности. В процессе изучения игрушек девочка предпочитала находиться рядом с мамой, а обучение новому реализовывалось исключительно через близкого взрослого. Однако при совместном изучении предметов у нее сохранялся поверхностный и непродолжительный интерес к игрушкам. Понимание обращенной речи было ограничено часто встречающимися в быту словами. Вместе с тем девочка могла произнести звуки лепета, в основном губные (ма, па, ба), слова «баба», «папа».

За 3 года обучения девочка овладела психологическими достижениями первого полугодия жизни, что соответствовало согласованной психической активности. Она самостоятельно перемещалась в пространстве путем ползания, принимала положение стоя и сидя. Для коммуникации пользовалась интонированными звуками, слогами лепета и хорошо знакомыми простыми словами (мама, папа).

В связи с задержкой роста и увеличением молочных желез с 6 до 9 лет наблюдалась в эндокринологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозом: *Преждевременное половое развитие, гонадотропин-зависимое*. Получала терапию гонадотропин-рилизинг-фактором трипторелином до мая 2023 г.

В возрасте 7 лет у девочки произведено оперативное вмешательство: удлиняющая ахиллопластика по Байеру слева, удлинение сухожилия задней большеберцовой мышцы слева. После этого она проходила курсы реабилитации в Научно-практическом центре детской психоневрологии.

В возрасте 9 лет у больной при обследовании обнаружена уротелиальная папиллома мочевого пузыря, осуществлено трансуретральное удаление образования.

К 10 годам она была вакцинирована по национальному календарю профилактических прививок, не проводилась только противокклюшная вакцинация.

По результатам обследования ребенка на этапе подготовки к школе, отмечен крайне медленный темп психического развития. Девочка овладела навыком перцептивного и социального обследования руками объектов окружающего мира. Демонстрировала в самостоятельной деятельности способы наглядно-действенного мышления. Самостоятельно инициировала контакт с взрослым, отвечала на вопросы, называла свое имя, фамилию, отчество и возраст, к педагогу обращалась на «Вы». В речи использовала фразы из 3–5 слов.

Была доступна для тактильного контакта и выполнения совместных действий, при обучении нуждалась в поэтапной направляющей и организационной помощи педагога, совместных действиях. Справлялась с заданиями на уровне младшего дошкольного возраста. При этом у девочки повысилось качество выполнения ручных операций, ориентировки в пространстве и на листе бумаги.

Отмечены расширение представлений и умение осуществлять зрительно-практическую ориентировку на различные сенсорные эталоны. Еще одним достижением стало увеличение степени самостоятельности, целенаправленности и выдержки при реализации плана деятельности и выполнении гигиенических процедур, навыков опрятности, при одевании и приеме пищи.

Активную роль в осуществлении реабилитационных программ играли родители девочки. В результате ребенок был готов к обучению в общеобразовательной школе, в классе для детей с ограниченными возможностями здоровья. В настоящее время учится во втором классе.

При осмотре в 10 лет 6 месяцев: масса тела — 23,7 кг, рост — 116,5 см, индекс массы тела — 17,5 кг/м².

Фенотипические особенности: низкий рост, короткая шея, грубые черты лица, вьющиеся волосы, низкая граница роста волос, выступающий лоб, низко расположенные роторованные назад ушные раковины с крупной мочкой, эпикантус, запавшая переносица, загнутые густые ресницы, густые брови, полные губы, неровный зубной ряд, нарушение прикуса, гипертрофированные десны, умеренная макроглоссия, воронкообразная деформация грудной клетки, кифотическая осанка, деформация стоп, ограничение подвижности левого голеностопного сустава, гипермобильность мелких суставов, клинодактилия 5 пальцев на стопах, широкие дистальные фаланги, глубокие складки на ладонях и подошвах, смуглая кожа с нарушением пигментации в подмышечных областях, гиперрастяжимость и повышенная складчатость кожи, утолщение и дистрофические изменения ногтевых пластин на стопах, атактическая походка, диффузная мышечная гипотония, расходящееся косоглазие, непостоянный горизонтальный нистагм, дизартрия, нарушение когнитивных функций (рис. 2–4).

Рис. 2. Пациентка с синдромом Костелло в возрасте 10 лет 6 месяцев

Fig. 2. A patient with Castello syndrome, 10 years and 6 months



Рис. 3. Чрезмерная складчатость и гиперпигментация кожи ладоней пациентки с синдромом Костелло
Fig. 3. Excessive folds and palm skin hyperpigmentation in a patient with Castello syndrome



Соматический статус в 10 лет 6 месяцев. Общее состояние удовлетворительное. Контактна. Кожные покровы смуглые, умеренный дистальный гипергидроз. Небольшое оволосение в подмышечных и паховых областях. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Воронкообразная деформация грудной клетки, кифотическая осанка, уплощение сводов стоп, эквинусная установка левой стопы. Ходит самостоятельно, неустойчиво, с ротацией левой стопы внутрь. Подвижность левого голеностопного сустава ограничена. Диффузная мышечная гипотония.

Зев розовый, рыхлый, налетов на миндалинах нет. Язык обложен белым налетом у корня. Неровный зубной ряд, особенность прикуса. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во всех отделах равномерно. Частота дыхательных движений — 20/мин. Тоны сердца звучные, тенденция к тахикардии, систолический шум по левому краю грудины. Частота сердечных сокращений — 110/мин.

Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, неустойчивый. Мочеполовая система сформирована по женскому типу, дизурии нет.

Видит хорошо с оптической коррекцией. Непостоянный горизонтальный нистагм. Слышит хорошо. Речь фразовая, дизартрический компонент.

Наблюдается у нескольких специалистов.

Невролог. ДЦП, атонически-атактическая форма. Парциальный дефицит когнитивных функций. Стертая дизартрия. Получает курсы ноотропной, метаболической терапии. По данным ЭЭГ-видеомониторинга (2022 г.), патологическая активность не обнаружена.

Кардиолог. Синусовая тахикардия.

Гастроэнтеролог. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с дистальным эзофагитом. Кардиоэзофагеальный пролапс. Хронический гастродуоденит.

Нефролог. Хроническая болезнь почек 1-й степени. Вторичная (приобретенная) тубулопатия на фоне генетически детерминированной болезни (синдрома Костелло), проявившаяся нефрокальцинозом, следовой протеинурией, с сохранными функциями почек.

Рис. 4. Чрезмерная складчатость и гиперпигментация кожи стоп пациентки с синдромом Костелло
Fig. 4. Excessive folds and feet skin hyperpigmentation in a patient with Castello syndrome



Офтальмолог. Гиперметропия средней степени ОУ с астигматизмом. Постоянно носит очки. Горизонтальный мелкозмещенный нистагм ОУ, амблиопия высокой степени ОУ.

Эндокринолог. Преждевременное половое развитие, гонадотропин-зависимое. Телархе. Синдромальная задержка роста (ниже 3-го перцентиля).

Ортопед. Воронкообразная деформация грудной клетки. Нарушение осанки по кифотическому типу. Комбинированное уплощение сводов стоп с варусной установкой. Эквинусная установка левой стопы. Контрактура левого голеностопного сустава. Используются ночные туторы, ортопедическая обувь.

Ортодонт. Нарушение прикуса. Коррекция пластиной.

Заключение коррекционного педагога в 10 лет. Учится во втором классе для детей с ограниченными возможностями здоровья общеобразовательной школы.

Диагноз (январь 2024 г., 10 лет 6 месяцев): *Синдром Костелло. ДЦП, атонически-атактическая форма. Парциальный дефицит когнитивных функций. Стертая дизартрия. Синусовая тахикардия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с дистальным эзофагитом. Кардиоэзофагеальный пролапс. Хронический гастродуоденит. Хроническая болезнь почек 1-й степени. Вторичная тубулопатия. Нефрокальциноз 1-й степени. Гиперметропия средней степени с астигматизмом. Горизонтальный нистагм. Низкорослость. Преждевременное половое развитие. Воронкообразная деформация грудной клетки. Нарушение осанки по кифотическому типу. Комбинированное уплощение сводов стоп с варусной установкой. Эквинусная установка левой стопы. Контрактура левого голеностопного сустава. Состояние после ахиллопластики по Байеру слева. Плоско-вальгусные стопы. Гипертрофия аденоидов 2-й степени.*

Таким образом, длительное катамнестическое наблюдение пациентки с синдромом Костелло в условиях крупного многофункционального центра с осуществлением комплексной реабилитации по индивидуализированным программам, включающим немедикаментозное воздействие и психолого-педагогическую коррекцию, позволило адаптировать девочку к жизни в социуме и обеспечить контроль над проблемами, связанными с соматической и неврологической патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное катamnестическое наблюдение пациентов с синдромом Костелло в условиях крупного многопрофильного педиатрического центра позволило создать для этих детей оптимальный алгоритм ведения, включающий сопровождение специалистами по профилю соматической и неврологической патологии, выполнение комплексных реабилитационных программ, направленных на улучшение двигательной активности и формирование навыков самообслуживания, а также на их когнитивное развитие и социальную адаптацию. Все программы были разработаны с учетом онкологической настороженности и показали свою эффективность у данной категории больных.

Особое внимание уделялось психоречевому развитию и социальной адаптации детей с синдромом Костелло за счет постоянной помощи коррекционного педагога (дефектолога). Содержание индивидуальной программы обучения и воспитания для каждого пациента было направлено на формирование

наглядно-образного мышления, исследовательской деятельности, социальных и гигиенических навыков, продуктивных видов деятельности, способности усваивать новые знания с помощью слова, выражать свои мысли в речевой форме. Очень важным направлением мы считаем психолого-педагогическое просвещение родителей в вопросах воспитания ребенка-инвалида.

В ситуации, когда наглядно-действенное мышление формируется у пациента в течение дошкольного и школьного периодов, обучение должно быть организовано в индивидуальной форме с учетом зоны ближайшего психического развития в характерном для ребенка ведущем виде деятельности. Наличие у пациентов с синдромом Костелло способов наглядно-образного мышления указывает на возможную перспективу социальной адаптации этих детей в подростковом возрасте за счет трудового обучения и подготовке к выбору профессии с учетом ограничений здоровья.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Давыдова И.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Бакович Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, клинико-лабораторное обследование и катamnестическое наблюдение пациентов, обработка данных, написание и редактирование текста; Конова О.М., Лазуренко С.Б. — разработка концепции и дизайна исследования; Зимина Е.П., Складнева В.М., Турина И.Е. — клинико-лабораторное обследование и катamnестическое наблюдение пациентов, обработка данных, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Davydova, I.V. — development of the concept and design of the study, editing the article, approval of the manuscript for publication; Bakovich, E.A. — development of the concept and design of the study, clinical and laboratory examination and follow-up observation of patients, data processing, writing and editing the article; Konova, O.M., Lazurenko, S.B. — development of the concept and design of the study; Zimina, E.P., Sklyadneva, V.M., Turina, I.E. — clinical and laboratory examination and follow-up observation of patients, data processing, writing the article.

Этическое утверждение / Ethics approval

Материалы статьи рассмотрены и одобрены для публикации на заседании локального независимого этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 01.02.2024 г. (протокол № 1). Родители пациентов подписывали информированное согласие на их участие в исследовании.

The materials of the article were reviewed and approved for publication of the local independent ethical committee of the National Medical Research Center for Children's Health on February 1, 2024 (protocol No. 1). Patient's relatives signed informed consent for their participation in the study.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Давыдова Ирина Владимировна / Davydova, I.V. — д. м. н., врач-пульмонолог, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <https://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: davydova@nczd.ru
Бакович Елена Анатольевна / Bakovich, E.A. — к. м. н., врач-педиатр отделения стационарозамещающих технологий Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2146-2531. E-mail: bakovich@nczd.ru

Зимина Елена Павловна / Zimina, E.P. — к. м. н., заведующая отделением стационарозамещающих технологий Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 3778-9206. <https://orcid.org/0000-0003-0019-4194>. E-mail: zimina@nczd.ru

Конова Ольга Михайловна / Konova, O.M. — д. м. н., начальник Центра медицинской реабилитации и восстановительного лечения Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 1415-3885. <https://orcid.org/0000-0001-8053-5985>. E-mail: konova@nczd.ru

Лазуренко Светлана Борисовна / Lazurenko, S.B. — член-корреспондент РАО, д. п. н., профессор, начальник Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 6118-7310. <https://orcid.org/0000-0003-0642-8545>. E-mail: preeducation@gmail.com

Складнева Веселина Михайловна / Sklyadneva, V.M. — научный сотрудник Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 7704-1831. <https://orcid.org/0000-0003-4086-1481>. E-mail: veselina041@gmail.com

Турина Ирина Евгеньевна / Turina, I.E. — к. м. н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3943-7400. <https://orcid.org/0000-0001-9030-6131>. E-mail: turina11@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Costello J.M. A new syndrome. *New Zealand Med. J.* 1971;74:397.
2. Costello J.M. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust. Paediatr. J.* 1977;13:114–18.
3. Kerr B., Delrue M.-A., Sigaudy S., Perveen R. et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *J. Med. Genet.* 2006;43:401–5. DOI: 10.1136/jmg.2005.040352
4. Васина Т.Н., Зубцова Т.И., Ставцева С.Н., Кирсанова Т.А. Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010;5:27–30. Vasina T.N., Zubtsova T.I., Stavtseva S.N., Kirsanova T.A. Clinical diagnosis of a rare inherited disease: Costello syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2010;5:27–30. (in Russian)
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., ред. Атлас редких болезней. М.: ПедиатрЪ; 2016: 269–72. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., eds. *Atlas of rare diseases.* M.: Pediatrician; 2016: 269–72. (in Russian)
6. Харитонова Н.А., Басаргина М.А., Митиш М.Д., Жарова О.П. и др. Синдром Костелло в практике неонатолога. Клинический случай. *Медицинский оппонент.* 2021;4(16):76–80. Kharitonova N.A., Basargina M.A., Mitish M.D., Zharova O.P. et al. Costello syndrome in the practice of a neonatologist. A clinical case. *Medical Opponent* 2021;4(16):76–80. (in Russian)
7. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M., Chatfield K.C. et al. Costello syndrom: clinical phenotype, genotype and management guidelines. *Am. J. Med. Genet.* 2019;179(9):1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
8. Astiazaran-Symonds E., Ney G.M., Higgs C., Oba L. et al. Cancer in Costello syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2023;128(11):2089–96. DOI: 10.1038/s41416-023-02229-7
9. Скапенков И.Н., Тверитнева А.Ю., Шаргина К.В., Богородицкий Ю.С. и др. Новообразования у детей с синдромом Костелло: опыт Российской детской клинической больницы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2023;102(6):165–70. Skapenkov I.N., Tveritneva A.Yu., Shargina K.V., Bogoroditskiy Yu.S. et al. Neoplasms in children with Costello syndrome: experience of the Russian Children's Clinical Hospital with the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow, Russia). *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2023;102(6):165–70. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-165-170
10. Axelrad M.I., Schwartz D.D., Fekhlis D.E., Hopkins E. et al. Longitudinal course of cognitive, adaptive and behavioral characteristics in Costello syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2009;149A(12):2666–72. DOI: 10.1002/ajmg.a.33126
11. Назаренко Л.П., Орлов Д.С., Сеумова Г.Н., Филимонова М.Н. Оптимизация алгоритма диагностики и диспансеризации больных с синдромом Костелло. Методические рекомендации по медицинским технологиям диагностики хромосомных, орфанных и многофакторных заболеваний человека. Томск; 2017: 115–42. Nazarenko LP, Orlov DS, Seitova GN, Filimonova MN. *Optimisation of the algorithm for diagnosis and standard medical examination of patients with Costello syndrome. Methodical recommendations on medical technologies for the diagnosis of chromosomal, orphan and multiple diseases in humans.* Tomsk; 2017: 115–42. (in Russian)
12. Lin A.E., Alexander M.E., Colan S.D., Kerr B. et al. Clinical, pathological and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011;155A(3):486–507. DOI: 10.1002/ajmg.a.33857
13. Журкова Н.В., Гандаева Л.А., Пушков А.А., Басаргина Е.Н. и др. Спектр заболеваний из группы RAS-патий в многопрофильном педиатрическом стационаре. *Медицинская генетика.* 2020;19(8):21–3. Zhurkova N.V., Gandaeva L.A., Pushkov A.A., Basargina E.N. et al. RASopathies in multidisciplinary pediatric hospital. *Medical Genetics.* 2020;19(8):21–3. (in Russian) 

Поступила / Received: 12.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2024