

## Клинико-генетическая характеристика наследственных заболеваний и синдромов с глаукомой

Хлебникова О.В., Дадали Е.Л.

ФГБНУ «МГНЦ», Москва

В статье представлена клинико-генетическая характеристика наследственных заболеваний, синдромов с глаукомой. В настоящее время известно 36 клинико-генетических вариантов с врожденной и ювенильной глаукомой. В 72,2% случаев врожденная и юношеская глаукома сочетается с патологией центральной нервной системы, микроцефалией, умственной отсталостью. Кроме этого, описаны пациенты со скелетными аномалиями, своеобразным строением лица, патологией кожи, суставов, почек, сердца, гемангиоматозом, гранулематозом. Тяжесть и вариабельность клинических проявлений наследственных заболеваний и синдромов с врожденной или юношеской глаукомой указывают на необходимость ранней диагностики, комплексного обследования пациентов у офтальмологов, педиатров, неврологов, ортопедов. Учитывая, что в 44,4% случаев патология наследуется аутосомно-доминантно или X-сцепленно-доминантно, необходима консультация у врача-генетика семей с врожденной и юношеской глаукомой для верификации клинико-генетического диагноза, определения генетического прогноза и возможностей пренатальной диагностики.

**Ключевые слова:** врожденная, глаукома, заболевания, наследственные, синдромы, ювенильная.

### Clinical and genetic characteristics of hereditary diseases and syndromes with glaucoma

Khlebnikova O.V., Dadali E.L.

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

The article presents the clinical-genetic characteristic of the hereditary diseases, syndromes with glaucoma. Currently known 36 clinical-genetic variants with congenital and juvenile glaucoma. In 72.2% of cases of congenital and juvenile glaucoma combined with pathology of the central nervous system microcephaly and mental retardation. In addition identified patients with skeletal abnormalities, an original structure faces, pathology of the skin, joints, kidneys, heart, gemangiomatоз, granulematоз. The severity and variability of clinical manifestations of hereditary diseases and syndromes with congenital or juvenile glaucoma points to the need for early detection, comprehensive examinations of patients from ophthalmologists, pediatricians, neurologists, orthopedists. Given that 44.4% of cases pathology is inherited autosomal dominant or x-forming dominant need to consult a doctor-genetics of families with congenital and juvenile glaucoma for verification of clinical genetic.

**Key words:** congenital glaucoma, diseases, syndromes, juvenile.

#### Введение

Глаукома — одно из наиболее частых заболеваний органа зрения, приводящих к инвалидности с раннего детства. Среди причин слепоты на долю врожденной глаукомы приходится от 1 до 10% случаев [1–3]. Клинические признаки глауком хорошо известны практическим офтальмологам. Однако врачи не всегда акцентируют внимание на появление глаукомы у пациентов с наследственными заболеваниями или синдромами. В некоторых случаях нарушения гидродинамики глаз и оптическая нейропатия предшествуют клиническому проявлению патологии других органов и систем. Клиническое разнообразие и гетерогенность этой патологии определяют значительные трудности этиологической диагностики и верификации определенного генетического варианта. До настоящего времени отсутствует источник на русском языке, позволяющий получить информацию о клинико-генетических характеристиках наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся глаукомой. Существенный разрыв между на-

учными достижениями и их использованием в практической педиатрии, офтальмологии, генетике может привести к неправильным или несвоевременным диагностике и лечению сочетанной моногенной патологии и снижает эффективность медико-генетического консультирования отягощенных семей, направленного на профилактику повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

*Цель исследования* — провести анализ клинико-генетических особенностей наследственных синдромов и заболеваний, сопровождающихся врожденной или ювенильной глаукомой для определения алгоритма их ранней диагностики и возможности профилактики повторных случаев заболевания в семье.

#### Материалы и методы

На основании данных литературы и собственных наблюдений проведен анализ клинико-генетических характеристик наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся глаукомой.

Клинико-генетические варианты наследственных заболеваний с глаукомой

Нозологическая форма	Состояние глаз	Тип наследования	Ген	Номер по *ОМIM
Аккермана синдром	Ювенильная глаукома	АР	Нет	200970
Акромелический фронтальный дизостоз	Ювенильная глаукома, дермоидная киста роговицы	АД	ZSWIM6	603671
Аксенфельда-Ригера синдром, тип 1	Ювенильная глаукома, аниридия, микрокорнеа	АД	PITX2	180500
Аксенфельда-Ригера синдром, тип 2	Ювенильная глаукома, микрокорнеа	АД	13q14	601499
Аксенфельда-Ригера синдром, тип 3	Ювенильная глаукома, аниридия	АД	FOXC1	602482
Аксенфельда-Ригера синдром с отсутствием мышц глаза	Ювенильная глаукома, отсутствие мышц глаза	АД	Нет	109120
Блау синдром	Ювенильная глаукома, увеит	АД	NOD2	186580
Бовена синдром	Врожденная глаукома	АР	Нет	211200
Болезнь малых сосудов мозга	Ювенильная глаукома, Аксенфельда Ригера синдром, микрофтальм	АД	COL4A1	607595
Варбурга микросиндром, тип 4	Ювенильная глаукома, микрофтальм, катаракта	АР	TBC1D20	615663
Вебер-Стюж синдром	Ювенильная глаукома	Единичные случаи	GNAQ	185300
Гурлера синдром, мукополисахаридоз, тип 1Н	Ювенильная глаукома, дистрофия сетчатки	АР	IDUA	607014
Диссегментальная карликовость	Ювенильная глаукома, сублюксация хрусталиков	АР	Нет	224400
Иридогониодисгенез и скелетные аномалии	Врожденная глаукома	АР	Нет	609515
Лоу синдром	Ювенильная глаукома, микрофтальм, катаракта	****Хсц,Р	OCRL	309000
Лоури-Маклейн синдром	Ювенильная глаукома	АД?	Нет	600252
Мозго-глазо-мышечный синдром (Уолкер-Варбург синдром), тип А1	Ювенильная глаукома, микрофтальм, аномалия Петерса	АР	POMT1	236670
Мозго-глазо-мышечный синдром (Уолкер-Варбург синдром), тип А2	Ювенильная глаукома, микрофтальм, аномалия Петерса	АР	POMT2	613150
Мозго-глазо-мышечный синдром (Уолкер-Варбург синдром) тип 3	Ювенильная глаукома, микрофтальм, аномалия Петерса	АР	POMGNT1	253280
Мозго-глазо-мышечный синдром (Уолкер-Варбург синдром) тип А7	Ювенильная глаукома, микрофтальм, аномалия Петерса	АР	ISPD	614643
Мозго-глазо-мышечный синдром (Уолкер-Варбург синдром) тип А9	Ювенильная глаукома, микрофтальм, дистрофия сетчатки катаракта	АР	DAG1	616538
Мур-Федерман синдром	Ювенильная глаукома, катаракта	АД	Нет	127200
Ненс-Хоран синдром	Ювенильная глаукома, микрофтальм, катаракта	Хсц,Д	NHS	302350
Окулодентодигитальная дисплазия	Ювенильная глаукома, микрофтальм	АД	GJA1	164200
Окулофациокардио-дентальный синдром	Ювенильная глаукома, микрофтальм	****Хсц,Д	BCOR	300166
Остеодиспластическая карликовость тип 3	Ювенильная глаукома, колобома, ЧАЗН	АР	Нет	210730
Остеохондродисплазия тип 1	Врожденная глаукома	АР	CANT1	251450
Псевдопрогерия синдром	Ювенильная глаукома	АР	Нет	200130
Синглтон-Мертена синдром, тип 1	Ювенильная глаукома	**АД	IFIH1	182250
Синглтон-Мертена синдром, тип 2	Ювенильная глаукома	**АД	DDX58	616298
Синдром ногтей-надколенника	Ювенильная глаукома, кератоконус, микрокорнеа	АД	LMX1B	161200
Стиклера синдром, тип 1	Ювенильная глаукома, отслойка сетчатки	АД	COL2A1	108300
Тимтами синдром	Ювенильная глаукома, сублюксация хрусталика	АР	C12ORF57	218340
Фридрейха атаксия	Врожденная глаукома	***АР	Нет	229310
Элерса-Данло синдром, тип 1	Ювенильная глаукома	АР	CHST14	601776
Элерса-Данло синдром, тип 6	Ювенильная глаукома, микрокорнеа, кератоконус	АР	PLOD1	225400
SHORT синдром	Ювенильная глаукома, аномалия Ригера	АД	PIK3R1	269880

Примечание. \* ОМIM — каталог генов человека и генетических нарушений; \*\* АД — аутосомно-доминантный тип наследования; \*\*\* АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; \*\*\*\* Хсц,Д — Х-сцепленный доминантный тип наследования; \*\*\*\*\* Хсц,Р — Х-сцепленный рецессивный тип наследования

## Результаты

В настоящее время известно 36 генетических вариантов наследственных заболеваний и синдромов, манифестирующих с рождения и в ювенильном возрасте, в клинической картине которых отмечается глаукома [4]. Клинико-генетические характеристики, выявленных синдромов представлены в таблице.

### 1. Синдромы, сопровождающиеся врожденной первичной глаукомой

Типичные клинические признаки врожденной первичной глаукомы описаны при синдроме Бовена, атаксии Фридрейха, остеохондродисплазии типа 1, синдроме иридогониодисгенеза и скелетных аномалий (ОМIM: 609515).

**Синдром Бовена** (ОМIM: 211200) характеризуется грубой задержкой психомоторного и физического развития, нарушением сосания и глотания, наличием агенезии мозолистого тела, врожденными пороками сердца, гипоплазией нижней челюсти, гипоспазией, деформацией ушных раковин и стигматическими контрактурами пальцев кистей [5]. Показано, что заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, однако ген до настоящего времени не идентифицирован.

**Атаксия Фридрейха и врожденная глаукома** (ОМIM: 229310) манифестирует в подростковом возрасте симптомами спинномозжечковой атаксии, дизартрии, снижением сухожильных рефлексов. В ряде случаев у больных формируется сколиоз, гипертрофическая кардиомиопатия, субаортальный стеноз и сахарный диабет [6]. Сочетание типичных симптомов атаксии Фридрейха и врожденной глаукомы описаны у сибсов из инбредной семьи из Испании в 1988 году. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, однако роль гена *FXN*, ответственного за возникновение классического варианта атаксии Фридрейха установить не удалось.

**Остеохондродисплазия типа 1** (ОМIM: 251450) наследуется аутосомно-рецессивно. Ген *CANT1*, ответственный за возникновение заболевания локализован на хромосоме 17q25.3. Его продуктом является фермент из группы кальций-активируемых нуклеотидаз.

Типичными клиническими проявлениями заболевания являются: непропорциональная карликовость (средний рост взрослого человека не превышает 114 см), тучность, круглое лицо, микроретрогнатия, микростомия, короткий нос, плоская переносица, короткая шея и узкая грудная клетка. Кроме этого, отмечаются нестабильность суставов, остеопороз, остеоартроз, сколиоз, выраженный лордоз, кифоз, узость межпозвоночного дискового пространства и множественные скелетные аномалии. У некоторых пациентов описана задержка моторного развития, умственная отсталость. Степень тяжести клинических проявлений широко варьирует. Часть больных может погибать внутриутробно, а продолжительность жизни других не снижена. Больные могут доживать до зрелого возраста и иметь нормальный интеллект [7].

**Иридогониодисгенез и скелетные аномалии** (ОМIM: 609515). Характерны аномалии скелета, а также своеобразный внешний вид: широкий лоб, тонкая спинка носа с широким носом, большие уши, короткая шея, широкая грудная клетка, пупковидные соски, и короткие большие пальцы [8].

### 2. Синдромы, сопровождающиеся ювенильной глаукомой

Ювенильная глаукома, манифестирующая до 16 лет, описана при 31 синдроме. В большинстве случаев повышение внутриглазного давления сопровождалось аномалиями различных структур глаза и/или поражением других органов и систем. Наиболее выраженная патология органа зрения отмечается в группе **мозго-глазо-мышечных синдромов (Уолкер-Варбург синдром)**, обозначаемых также как мышечные дистрофии — дистрогликанопатии. Эта группа включает 14 генетических вариантов, клинические проявления которых характеризуются сочетанием прогрессирующей мышечной дистрофии с пороками развития различных структур глаз и мозга в виде микроцефалии, гипоплазии мозжечка, дисплазии ствола мозга, аплазии мозолистого тела, лиссэнцефалии, пахигирии, гидроцефалии. Патология органа зрения разнообразна. При отдельных генетических вариантах отмечаются аномалия Петерса, микрофтальм, катаракта, колобома радужки, дисплазия сетчатки, гипоплазия зрительного нерва, дисплазия сетчатки, остатки гиперпластического первичного стекловидного тела. Наличие глаукомы описано при пяти генетических вариантах этой группы заболеваний: типах 1, 2, 3, 7 и 9 с аутосомно-рецессивным наследованием, обусловленных мутациями в генах *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *ISPD*, *DAG1*. Заболевания характеризуются тяжелым, прогрессирующим течением, грубой задержкой психомоторного развития и возникновением судорожного синдрома. Большинство больных умирают в первые годы жизни [9—11].

**Синдром Аксенфельда-Ригера.** Наличие глаукомы встречается при четырех вариантах синдрома: тип 1 (ОМIM: 180500), тип 2 (ОМIM: 601499), тип 3 (ОМIM: 602482) и с отсутствием мышц глаза (ОМIM: 109120). Помимо глаукомы у больных обнаруживаются множественные пороки развития различных структур глаза: аномалию Ригера, иридогониодисгенез, характеризующийся гипоплазией радужки, наличием заднего эмбриотоксона и прикреплением к линии Швальбе прикорневой части радужки в виде паруса, корэктопией, поликорией. Для всех типов синдрома Аксенфельда-Ригера характерны дисморфические черты лица в виде гипоплазии верхней челюсти, широкой переносицы, микродонтии, а также крипторхизм, гипоспадия, анальный стеноз, врожденный порок сердца, врожденные аномалии бедра, пупочная и паховая грыжи, дольчатая почка [12]. У части больных диагностируется нейросенсорная тугоухость различной степени. При синдроме Аксенфельда-Ригера типа 3 обнаруживаются также гипоплазия червя мозжечка,

врожденные дефекты межпредсердной перегородки и клапанов сердца [13], а при варианте с отсутствием или гипоплазией мышц глаза наблюдаются умственная отсталость и отсутствие мозолистого тела [12].

**Болезнь малых сосудов мозга** (OMIM: 607595) наследуется аутосомно-доминантно и возникает в результате мутации в гене *COL4A1*, продуктом которого является альфа-цепь коллагена 4 типа, входящего в состав стенки мелких сосудов мозга. Основные клинические проявления — повторные ишемические инсульты головного мозга, мигрени, рецидивирующие парезы и параличи лицевого нерва, реже судороги. При проведении МРТ головного мозга обнаруживается диффузная перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия [15]. Интеллект больных в большинстве случаев не страдает. Патология органа зрения, помимо глаукомы, может включать врожденные катаракты, микрофтальм, микрокорнеа, синехии передней камеры, кровоизлияния в макулярной области, извитость артериол сетчатки, гипопигментацию глазного дна, перипапиллярную атрофию хориоидеи.

**Синдром SHORT** (OMIM: 269880). Название синдрома сформировано первыми буквами, входящих в него симптомов — низкий рост (S), переразгибание суставов и пупочные грыжи (H), патология глаз (O), аномалия Ригера (R) и нарушение прорезывания зубов (T). Синдром наследуется аутосомно-доминантно. Ген, ответственный за его возникновение — *PIK3R1*. Дети рождаются с гипотрофией и задержкой роста, которая сохраняется и в постнатальном периоде. Регистрируется отставание костного возраста от паспортного. Характерны дизморфические черты в виде треугольного лица, микрогнатии, высокого лба с выступающими буграми, гипоплазии крыльев носа, широкой переносицы. Патология зубов представлена гиподонтией, аномалией прикуса и нарушением темпов прорезывания зубов. У части больных наблюдаются липодистрофия, тонкая, морщинистая кожа, нарушение толерантности к глюкозе и диабет, устойчивый к инсулину. Патология глаз проявляется аномалией Ригера, катарактами и глаукомой [16, 17].

Ювенильная глаукома с микрофтальмом и микрокорнеа описаны при 8 синдромах: Варбург микротип 4, Элерса-Данло, тип 1 и тип 6, окулофациокардиодентальном, ногтей-надколенника, окулоцереброренальном, Ненси-Хоран и окуло-дентодигитальной дисплазии.

**Синдром Варбурга микро типа 4** (OMIM: 615663) наследуется аутосомно-рецессивно. Обусловлен мутациями в гене *TVC120*. Для синдрома характерны выраженная постнатальная задержка роста и психоречевого развития, микроцефалия, врожденная мышечная гипотония, сменяющаяся спастическим тетрапарезом после грудного возраста. При проведении МРТ головного мозга выявляются гипоплазия мозолистого тела, прогрессирующая атрофия мозжечка и коры, полимикрогрия. У больных мужского пола может быть крипторхизм и гипоплазии мошонки. Патология зрения помимо глаукомы может проявляться птозом верхних век, врож-

денными катарактами, прогрессирующей атрофией зрительного нерва, микрофтальмом и микрокорнеа [18].

**Синдром Элерса-Данло** — генетически гетерогенная группа патологий различных соединительно-тканых структур. Характерными симптомами являются гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, сколиозы, кифозы, медленное заживление ран с формированием папиросных рубцов. При некоторых генетических вариантах по мере прогрессирования заболевания формируются контрактуры суставов, что обуславливает необходимость их дифференциальной диагностики с врожденными структурными миопатиями. Возникновение глауком описано при двух генетических вариантах синдрома Элерса-Данло 1 и 6 типов [19]. Оба генетических варианта наследуются аутосомно-рецессивно. За возникновение синдрома 1 типа (OMIM: 601776) ответственен ген *CHST14*, а 6 типа (OMIM: 225400) — ген *PLOD1*. Помимо катаракты при 1 типе синдрома диагностируется миопия высокой степени, а при 6 — кератоконус и перфорация роговицы [20].

**Окулофациокардиодентальный синдром** (OMIM: 300166). Тип наследования — X-сцепленный доминантный. За возникновение заболевания ответствен ген *BCL6*. В соответствии с генетической классификацией этот синдром рассматривается в группе микрофтальмий, которая включает 13 генетических вариантов. Следует отметить наличие выраженного клинического полиморфизма синдрома. Спектр пороков развития структур глаза широко варьирует. Могут обнаруживаться микрофтальм, микрокорнеа, птоз, блефарофимоз, врожденные катаракты, первичное гиперпластическое стекловидное тело. Патология сердца включает дефекты межпредсердной, межжелудочковой перегородок, пролапс митрального и аортального клапанов, тетраду Фалло и декстрокардию. Характерна задержка прорезывания зубов или олигодонтия. У некоторых больных формируются микроцефалия, умственная отсталость и нейросенсорная тугоухость. В большинстве случаев наблюдаются дисморфические черты строения — большие асимметричные ротированные ушные раковины, подслизистая расщелина неба, высокая переносица, расщепленный кончик носа, длинное, узкое лицо, удлиненный фильтр, а также крипторхизм, пупочная грыжа и атрезия подвздошной кости. При проведении МРТ головного мозга обнаруживаются гипоплазии зрительного перекреста и мозолистого тела. Рост больных обычно невысокий. При эндокринологическом обследовании выявляются гипотиреоз и недостаточная активность надпочечников [21].

**Синдром ногтей-надколенника** (OMIM: 161200) наследуется аутосомно-доминантно, обусловлен мутациями в гене *LMX1B*. Характеризуется гипоплазией или отсутствием коленной чашечки и дислокацией надколенника в сочетании с различной патологией ногтей, вплоть до их отсутствия. Больные обычно невысокого роста, у некоторых из них выявляется аплазия малой

грудной мышцы, квадрицепса, бицепса, трицепса, аплазия почек и нейросенсорная тугоухость. При офтальмологическом осмотре выявляются аномалия пигментации радужки, кератоконус, катаракты, микрофакия и глаукома [22].

**Окулодентодигитальная дисплазия** (ОМIM: 164200). Тип наследования синдрома аутосомно-доминантный. Обусловлен мутациями в гене *GJAI*. Клиническая картина вариабельна и характеризуется сочетанием пороков развития зубов в виде микродонтии и гипоплазии зубной эмали, пальцев кистей (синдактилия 4–5 пальцев, клинодактилии и укорочение средней фаланги 5 пальца) и глаз в виде микрофтальма, микрокорнеа, катаракты и глаукомы. У 30% больных выявляется очаговая неврологическая симптоматика — атаксия, спастический нижний парапарез, дизартрия. На МРТ головного мозга могут выявляться кальцификаты в базальных ганглиях, перивентрикулярная миелинопатия, гиперостоз костей черепа [23].

**Окулоцеребрональный синдром Лоу** (ОМIM: 309000). У пациентов кроме глаукомы наблюдается врожденная задняя субкапсулярная катаракта. Характерны умственная отсталость, прогрессирующая патология функции и структуры почек, выраженная мышечная гипотония, почечная недостаточность, проксимальный ацидоз почечных канальцев, аминокислотурия, протеинурия, фосфатурия, невысокий рост, остеомалация, вывих бедра, патологические переломы, сколиоз, кифоз, гипоплазия эмали, полидактилия, крипторхизм. Установлено повышение в амниотической жидкости и сыворотке крови матери альфа-фетопротеина. Женщины-носительницы могут иметь заднекапсулярные катаракты [24].

**Синдром Ненс-Хоран** (ОМIM: 302350). Заболевание наследуется Х-сцепленно доминантно с неполной пенетрантностью у женщин. Обусловлено мутациями в гене *NHS*. Больные имеют специфический фенотип — длинное, узкое лицо, выступающий нос, короткие, толстые пальцы кистей и стоп, дополнительные, конусообразные резцы. У 80% пораженных мужчин отмечаются умеренно выраженная умственная отсталость и аутизм. У большинства больных диагностируется врожденная катаракта и микрокорнеа. Примерно у половины больных формируется глаукома [25].

**Синдром Вебер-Стюж** (ОМIM: 185300). Для заболевания типично наличие хориоидального гемангиоматоза, глаукомы на стороне гемангиоматоза лица, судорог, гемангиоматоза по меньшей мере первой ветви тройничного нерва, одностороннего, иногда двустороннего арахноидального гемангиоматоза, атрофии коры головного мозга, задержки умственного развития, макроцефалии. На КТ головного мозга определяются кальцификаты [26].

**Синдром псевдопрогерии** (ОМIM: 200130). Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования, ген неизвестен. Типичными симптомами заболевания являются отсутствие бровей и ресниц, микроцефалия, спастическая тетраплегия, кисты шейного отдела позвоночника, клювовидный нос и глаукома [27].

Остеодиспластическая карликовость, микроцефалия тип 3 (ОМIM: 210730) наследуется аутосомно-рецессивно, ген не известен. У всех больных отмечается задержка внутриутробного развития. Заболевание характеризуется сочетанием пороков развития мозга в виде микроцефалии и гипоплазии мозжечка, мышечной гипотонии, умственной отсталости, липодистрофии и нанизма. У большинства больных отмечаются дисморфические черты в виде гипоплазии нижней челюсти, выступающих лобных бугров, микрогнатии, арковидного неба, олигодонтии, кифосколиоза, гипоспадии, экстрофии мочевого пузыря, клинодактилии, деформации стоп. В большинстве случаев отмечается тяжелый остеопороз, отставание костного возраста от фактического, вывихи тазобедренных суставов, гипоплазия костей таза и косолапость. Патология глаз представлена глаукомой, колобомой хориоидеи и атрофией зрительного нерва [28].

**Синдром Тимтами** (ОМIM: 218340). Тип наследования синдрома — аутосомно-рецессивный, возникает при мутациях в гене *C12ORF57*. Характеризуется сочетанием пороков развития ЦНС, судорог, мышечной гипотонии, умственной отсталости. Типичен черепно-лицевой дисморфизм (нависающий лоб, длинное лицо, длинный фильтр, низко посаженные уши, гипертелоризм). Патология органа зрения сочетанная: отмечается сублюксация хрусталика, колобомы радужки, сетчатки, сосудистой оболочки и глаукома [29].

**Акромелический фронтоназальной дизостоз** (ОМIM: 603671). Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, обусловлено мутациями в гене *ZSWIM6*. Клиническая картина характеризуется сочетанием множественных пороков развития головного мозга в виде брахицефалии, энцефалоцеле, гипоплазии мозолистого тела, гидроцефалии, кисты прозрачной перегородки, отсутствия передней доли гипофиза и обонятельной луковицы, перивентрикулярной гетеротопии с расщелиной неба, гипоплазией надколенника и большеберцовой кости, полидактилией, косолапостью. Патология органа зрения характеризуется глаукомой, птозом верхних век, дермоидной кистой роговицы, гипоплазией зрительного нерва. У большинства больных отмечается олигофрения, а также судорожный синдром [30].

**Синдром Мур-Федермана** (ОМIM: 127200). Предполагается аутосомно-доминантное наследование. Ген неизвестен. Клиническая картина характеризуется сочетанием симптомов непропорциональной карликовости и патологии органа зрения в виде глаукомы, катаракты и отслойки сетчатки [31].

**Диссегментальная карликовость** (ОМIM: 224400). Описан аутосомно-доминантный тип наследования. Ген не известен. Заболевание является генетической леталью. Примерно половина детей рождаются мертвыми или живут несколько месяцев. Заболевание характеризуется множественными врожденными пороками развития: микро-

мелической хондродисплазией, гидронефрозом, гидроцефалией, расщелиной неба, укорочением ребер, камптодактилией, контрактурами суставов. У выживших детей возникает сублюксация хрусталика и глаукома [32].

**Синдром Стиклера тип 1** (OMIM: 108300) относится к группе артоофтальмопатий. Наследуется аутосомно доминантно. Обусловлен мутациями в гене *COL2A1*. Пациенты имеют марфаноидный тип телосложения, пролапс митрального клапана, мягкую спондилоэпифизарную дисплазию, сколиоз, кифоз, арахнодактилию, артропатию, нейросенсорную тугоухость. Патология органа зрения характеризуется прогрессирующей миопией, отслойкой сетчатки, витреоретинальной дистрофией, катарактой, глаукомой [33].

**Мукополисахаридоз типа II; синдром Гурлера** (OMIM: 607014). Заболевание из группы лизосомных болезней накопления, наследуется аутосомно-рецессивно и обусловлено мутациями в гене *IDUA*. Признаки заболевания становятся очевидными с 12–24-месячного возраста. В результате накопления мукополисахаридов в различных органах и тканях возникает снижение роста, огрубление черт лица, макроглоссия, эндокардиальный фиброэластоз, утолщение митрального и аортального клапанов, хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей, гепатоспленомегалия, тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, глаукома, дегенерация сетчатки. Характерны прогрессирующая умственная отсталость, преждевременное закрытие сагитального шва, гидроцефалия [34].

**Синдром Блау** (OMIM: 186580) Заболевание манифестирует в первые 2 десятилетия жизни с появления увеита, ирита, мультифокальная хороида, глаукомы, катаракты. Позже появляются симптомы гранулематозного артрита, синовит, тендинита, дерматита и формируются сгибательные контрактуры пальцев [35].

**Синдром Лоури-Маклейн** (OMIM: 600252). Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования заболевания. Ген не локализован. Ювенильная глаукома сочетается с умственной отсталостью, краниосиностомом, микроцефалией волчьей пастью и врожденным пороком сердца [36].

**Синдром Синглтона-Мертена 1 и 2 типов** (OMIM: 182250 и 616298). Оба генетических варианта наследуются аутосомно-доминантно и обусловлены мутациями в генах *IFIH1* и *DDX58*. При этом синдроме юношеская глаукома сочетается с низким ростом больного, гипоплазией почек, задержкой прорезывания зубов, потерей постоянных зубов из-за коротких корней, кальцификацией аортального клапана и грудной аорты, кардиомегалией, расслоением дуги аорты, остеопорозом, недоразвитием верхней челюсти, утолщением свода черепа, псориазоподобными высыпаниями на коже [37].

**Синдром Аккермана** (OMIM: 200970) [4]. Установлено, что заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, однако ген, ответственный за его возникновение, до настоящего времени не идентифицирован. Клиническая картина

характеризуется сочетанием ювенильной глаукомы с врожденными стигмами дисэмбриогенеза — полной верхней губой, толстым и широким губным желобком, тауродонтизмом (коронки зуба увеличены, а корни — уменьшены), пирамидальной формой корней зубов [38].

### Заключение

Таким образом, к настоящему времени идентифицировано более трех десятков моногенных заболеваний и синдромов, манифестирующих с рождения или в детском и юношеском возрасте, в клинической картине которых отмечается глаукома. Формирование глаукомы в 72,2% случаев возникает при наследственной патологии, проявляющейся неврологической симптоматикой и умственной отсталостью. Достаточно часто у больных отмечаются дизморфические черты строения лица, микроцефалия, скелетные аномалии и патология суставов. Тяжесть и вариабельность клинических проявлений наследственных заболеваний и синдромов с врожденной или юношеской глаукомой указывают на необходимость или ранней диагностики, которая требует комплексного обследования пациентов у офтальмологов, педиатров, неврологов, ортопедов.

Верификации генетического варианта необходима не только для определения характера течения заболевания и способа терапии, но для профилактики возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

### Список литературы

1. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. М.: Медицина, 1987. — 496 с.
2. Ковалевский Е.И., Смирнова Т.С., Медведева Н.И. Критерии клинической диагностики врожденных детских глауком. Профилактика слепоты и слабовидения у детей: Материалы Всерос. науч.-практ. конференции детских офтальмологов. М., 1996. с.84-86.
3. Катагина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В., Мазанова Е.В., Гвоздюк Н.А. Значение современных методов визуализации при аномалиях переднего сегмента глаза и врожденной глаукоме у детей. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (2): 7-11.
4. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore; London: John Hopkins, Univ.press. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
5. Bowen, P., Lee, C. S. N., Zellweger, H., Lindenberg, R. A familial syndrome of multiple congenital defects. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1964;114: 402-414,
6. Combarros, O., Calleja, J., Leno, C., Berciano, J. Association of an ataxia indistinguishable from Friedreich's ataxia and congenital glaucoma in a family: a new syndrome. J. Med. Genet. 1988; 25: 44-46.
7. Furuichi, T., Dai, J., Cho, T.-J, Sakazume, S., Ikema, M., Matsui, Y., et al. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. J. Med. Genet. 2011; 48: 32-37.
8. Rodriguez-Rojas, L.X., Garcia-Cruz, D., Mendoza-Topete, R., Barba, L.B., Barrios, M.T., Patino-Garcia, B., et al. Familial iridogoniodysgenesis and skeletal anomalies: a probable new autosomal recessive disorder. Clin. Genet. 2004; 66: 23-29.

9. Godfrey, C., Clement, E., Mein, R., Brockington, M., Smith, J., Talim, B. et al. Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007; 130: 2725-2735.
10. an Reeuwijk, J., Janssen, M., van den Elzen, C., Beltran-Varetero de Bernabe, D., Sabatelli, P., et al. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 907-912.
11. Vuillaumier-Barrot, S., Bouchet-Seraphin, C., Chelbi, M., Devisme, L., Quentint, S., Gazal, S., et al. Identification of mutations in TMEM5 and ISPD as a cause of severe cobblestone lissencephaly. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91: 1135-1143.
12. Phillips, J.C., Del Bono, E.A., Haines, J.L., Pralea, A.M., Cohen, J.S., Greff, L.J., et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 613-619.
13. Weisschuh, N., Wolf, C., Wissinger, B., Gramer, E. A novel mutation in the FOXC1 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome and Peters' anomaly. *Clin. Genet.* 2008; 74: 476-480.
14. Lowry, R.B., Gould, D.B., Walter, M.A., Savage, P.R. Absence of PITX2, BARKX1, and FOXC1 mutations in De Hauwere syndrome (Axenfeld-Rieger anomaly, hydrocephaly, hearing loss): a 25-year follow up. *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A: 1227-1230.
15. Meuwissen, M.E.C., Halley, D.J.J., Smit, L.S., Lequin, M.H., Cobben, J.M., de Co, R., et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet. Med.* 2015; 17: 843-853.
16. Karadeniz, N. N., Kocak-Midillioglu, I., Erdogan, D., Bokesoy, I. Is SHORT syndrome another phenotypic variation of PITX2? *Am. J. Med. Genet.* 2004; 130A: 406-409.
17. Reis, L.M., Tyler, R.C., Schilter, K.F., Abdul-Rahman, O., Innis, J.W., Kozel, B.A., et al. BMP4 loss-of-function mutations in developmental eye disorders including SHORT syndrome. *Hum. Genet.* 2011; 130: 495-504.
18. Liegel, R.P., Handley, M.T., Ronchetti, A., Brown, S., Langemeyer, L., Linford, A., et al. Loss-of-function mutations in TBC1D20 cause cataracts and male infertility in blind sterile mice and Warburg Micro syndrome in humans. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93: 1001-1014.
19. Kosho, T., Miyake, N., Hatamochi, A., Takahashi, J., Kato, H., Miyahara, T., et al. A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A: 1333-1346.
20. Voermans, N.C., Bonnemann, C.G., Lammens, M., van Engelen, B.G., Hamel, B.C.J. Myopathy and polyneuropathy in an adolescent with the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A: 2311-2316.
21. Hilton, E., Johnston, J., Whalen, S., Okamoto, N., Hatsukawa, Y., Nishio, J., et al. BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects. *Europ. J. Hum. Genet.* 2009; 17: 1325-1335.
22. Bongers, E. M. H. F., Huysmans, F.T., Levchenko, E., de Rooy, J. W., Blickman, J. G., Admiraal, R. J. C., et al. Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Europ. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 935-946.
23. Brice, G., Ostergaard, P., Jeffery, S., Gordon, K., Mortimer, P. S., Mansour, S. A novel mutation in GJA1 causing oculodentodigital syndrome and primary lymphoedema in a three generation family. *Clin. Genet.* 2013; 84: 378-381.
24. Cau, M., Addis, M., Congiu, R., Meloni, C., Cao, A., Santaniello, S., et al. A locus for familial skewed X chromosome inactivation maps to chromosome Xq25 in a family with a female manifesting Lowe syndrome. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 1030-1036.
25. Florijn, R.J., Loves, W., Maillette de Buy Wenniger-Prick, L.J.J.M., Mannens, M.M.A.M., Tijmes, N., Brooks, S.P., et al. New mutations in the NHS gene in Nance-Horan syndrome families from the Netherlands. *Europ. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 986-990.
26. Shirley, M.D., Tang, H., Gallione, C.J., Baugher, J.D., Frelin, L.P., Cohen, B., et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *New Eng. J. Med.* 2011; 366: 1971-979.
27. Hall, B.D., Berg, B.O., Rudolph, R.S., Epstein, C.J. Pseudoprogeria — Hallermann-Streiff (PHS) syndrome. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 1974; 10(7): 137-146.
28. Majewski, F. Caroline Crachami and the delineation of osteodysplastic primordial dwarfism type III, an autosomal recessive syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1992; 44: 203-209.
29. Platzer, K., Huning, I., Obieglo, C., Schwarzmayr, T., Gabriel, R., Strom, T. M., et al. Exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in C12orf57 in two siblings with severe intellectual disability, hypoplasia of the corpus callosum, chorioretinal coloboma, and intractable seizures. *Am. J. Med. Genet.* 2014; 164A: 1976-1980.
30. Smith, J.D., Hing, A.V., Clarke, C.M., Johnson, N.M., Perez, F.A., Park, S.S., et al. University of Washington Center for Mendelian Genomics, Cunningham, M. L. Exome sequencing identifies a recurrent de novo ZSWIM6 mutation associated with acromelic frontonasal dysostosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 95: 235-240.
31. Winter, R.M., Patton, M.A., Challener, J., Mueller, R.F., Baraitser, M. Moore-Federman syndrome and acromicric dysplasia: are they the same entity? *J. Med. Genet.* 1989; 26: 320-325.
32. Prabhu, V.G., Kozma, C., Leftridge, C.A., Helmbrecht, G.D., France, M.L. Dyssegmental dysplasia Silverman-Handmaker type in a consanguineous Druze Lebanese family: long term survival and documentation of the natural history. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 75: 164-170.
33. Hoornaert, K. P., Vereecke, I., Dewinter, C., Rosenberg, T., Beemer, F.A., Leroy, J.G., et al. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients. *Europ. J. Hum. Genet.* 2010; 18: 872-880, Note: Erratum: *Europ. J. Hum. Genet.* 2010; 18: 881 only.
34. Huang, C.-T., Chu, S.-Y., Lee, Y.-C. Optical coherence tomography of chorioretinopathy caused by mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 2015; 122: 1535-1537.
35. Latkany, P.A., Jabs, D.A., Smith, J.R., Rosenbaum, J.T., Tessler, H., Schwab, I.R., et al. Multifocal choroiditis in patients with familial juvenile systemic granulomatosis. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 134: 897-904.
36. Al-Torki, N.A., Sabry, M.A., Al-Awadi, S.A., Al-Tarkeit, N. Lowry-Maclean syndrome with osteopenic bones and possible autosomal dominant inheritance in a Bedouin family. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 1997; 73: 491-492.
37. Rutsch, F., MacDougall, M., Lu, C., Buers, I., Mamaeva, O., Nitschke, Y., et al. A specific IFIH1 gain-of-function mutation causes Singleton-Merten syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 96: 275-282.
38. Ackerman, J. L., Ackerman, A. L., Ackerman, A. B. Taurodont, pyramidal and fused molar roots associated with other anomalies in a kindred. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1973; 38: 681-694.