

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА КОРНЕЛЛИИ де ЛАНГЕ

Москва – 2015

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Корнелии де Ланге

Авторский коллектив:

Назаренко Л.П., профессор ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск;

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И.Куцевым.

ОГЛАВЛЕНИЕ

№ п/п	Разделы	Стр.
1.	Методология	4
2.	Определение	5
3.	Распространенность	5
4.	Диагностические критерии	5
5.	Этиология, патогенез и генетика	12
6.	Диагностическое тестирование	13
7.	Дифференциальная диагностика	13
8.	Проявления и клиническое ведение синдрома	15
9.	Особенности роста и питания	15
	Оценка состояния роста и питания	15
	Лечение	15
10.	Особенности развития и поведения	16
	Оценка особенностей развития и поведения	17
	Лечение	17
11.	Изменение неврологической системы	18
	Оценка состояния неврологической системы	18
	Лечение	19
12.	Особенности лица и черепа, наблюдаемые при синдроме	19
	Оценка состояния ротовой полости	20
	Лечение	20
13.	Офтальмологические изменения при синдроме	20
	Осмотр офтальмолога	20
	Лечение	21
14.	Изменения со стороны ушей и слуха	21
	Оценка состояния слуха	21
	Лечение	22
15.	Изменения скелетной и мышечной систем	22
	Оценка изменений скелетной и мышечной систем	23
	Лечение	23
16.	Особенности желудочно кишечного тракта	23
	Оценка состояния желудочно кишечного тракта	24
	Лечение	24
17.	Изменение сердечно сосудистой системы	25
	Оценка состояния сердечно сосудистой системы	25
	Лечение	25
18.	Особенности мочеполовой системы	26
	Оценка состояния мочеполовой системы	26
	Лечение	26
19.	Особенности состояния системы кроветворения	27
	Оценка состояния системы кроветворения	27
	Лечение	27
20.	Особенности кожных изменений при синдроме	27
	Лечение	27

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>; <http://www.cdlsusa.org/growthcharts.shtml>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1995 по 2014 гг. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами. 5 Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму. Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Корнелии де Ланге представляет собой синдром пороков развития, характеризующийся задержкой психического развития, низким ростом, аномалиями конечностей и отличительными черепно-лицевыми признаками. Диагноз ставится клинически на основе истории болезни и осмотра. Синдром является генетически гетерогенным, определены три различных болезнетворных гена: *NIPBL*, *SMC1A* и *SMC3*. Мутации в каком-либо из этих генов (чаще всего *NIPBL*) могут быть обнаружены примерно в половине случаев с установленным клиническим диагнозом. Синдром Корнелии де Ланге имеет широкий спектр тяжести. В наиболее тяжёлых случаях у детей наблюдается заметное отставание в росте, врождённая диафрагмальная грыжа и / или сильное укорочение конечностей, а также глобальные когнитивные нарушения со слабым развитием или отсутствием речи. Пациенты с лёгкой степенью заболевания могут не иметь серьёзных пороков развития, их уровень интеллекта близок к норме, они способны к самостоятельной жизни и деторождению.

КОД по МКБ-10 Q 87.1; OMIM 122470

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Опубликованные показатели частоты встречаемости синдрома Корнелии де Ланге варьируют от 1 на 10 000 до 1 на 200 000 живорожденных (Beck, 1976; Opitz, 1985; Barisic с соавт., 2008). Полное выявление всех известных случаев синдрома Корнелии де Ланге в Дании в течение 5 лет показало частоту встречаемости в 1 на 50 000 (Beck и Fenger, 1985); согласно базе данных Европейского сети надзора за врождёнными аномалиями развития, распространённость более тяжёлого фенотипа составила 1 на 81 000 новорожденных (Barisic с соавт., 2008). Неопубликованное исследование всего фенотипического спектра синдрома на севере Англии показало, что частота встречаемости синдрома Корнелии де Ланге составляет 1 на 37 000.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз ставится на основе клинических проявлений, хотя обнаружение патогенной мутации в одном из трёх известных ассоциированных генов полезно для подтверждения клинического диагноза. Типичные черты лица являются наиболее широко принятым критерием для постановки диагноза синдрома Корнелии де Ланге (Рис. 1). Черты лица настолько отличительны, что они, как правило, перекрывают признаки, которые обычно связаны с генетической и этнической принадлежностью индивида. У поражённых индивидов наблюдается микробрахицефалия с короткой шеей и низкой линией роста волос,

как спереди, так и сзади. Брови аккуратные, выгнутые, сращенные; густые брови не характерны. Посадка глаз обычно нормальна, но иногда может быть заниженной. Ресницы зачастую длинные, пышные и завитые. Часто встречается птоз верхних век, и у многих поражённых - связанный с этим компенсаторный наклон головы назад. Уши могут быть расположены нормально или отклонены кзади и низко посажены. Ушная раковина может быть утолщена и казаться крупной по отношению к лицу. При рождении переносица обычно широкая и запавшая, ноздри вывернуты. С возрастом, спинка носа становится более заметной, а ноздри становятся менее вывернутыми. Филتر обычно длинный, гладкий и выступающий. Губы обычно тонкие, в некоторых случаях имеют небольшую центральную V-образную выемку каймы губ. Рот небольшой, в форме полумесяца с обращёнными вниз углами. Нижняя челюсть обычно уменьшена и непропорциональна лицу, некоторые больные могут иметь серьёзную микрогнатию. Нёбо зачастую высокое, в значительном меньшинстве случаев, расщеплено или срослось не полностью. Зубы могут быть широко расставлены или отсутствовать. Надбровные и скуловые дуги развиты слабо. На рисунках 1 и 2 показаны пациенты с различной тяжестью лицевого фенотипа.

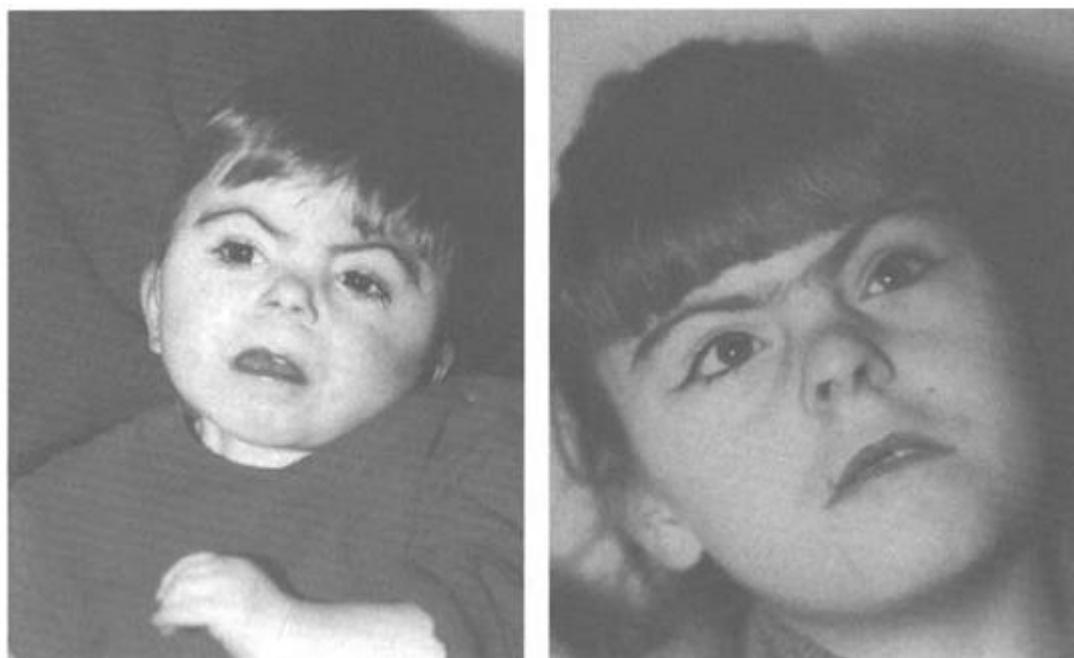


Рисунок 1 Черты лица двух пациентов с классическими проявлениями синдрома Корнелии де Ланге. Обратите внимание на аккуратные, словно нарисованные, выгнутые брови, длинные, густые ресницы, запавшую переносицу, вывернутые ноздри, длинный гладкий филтер и тонкую кайму губ.

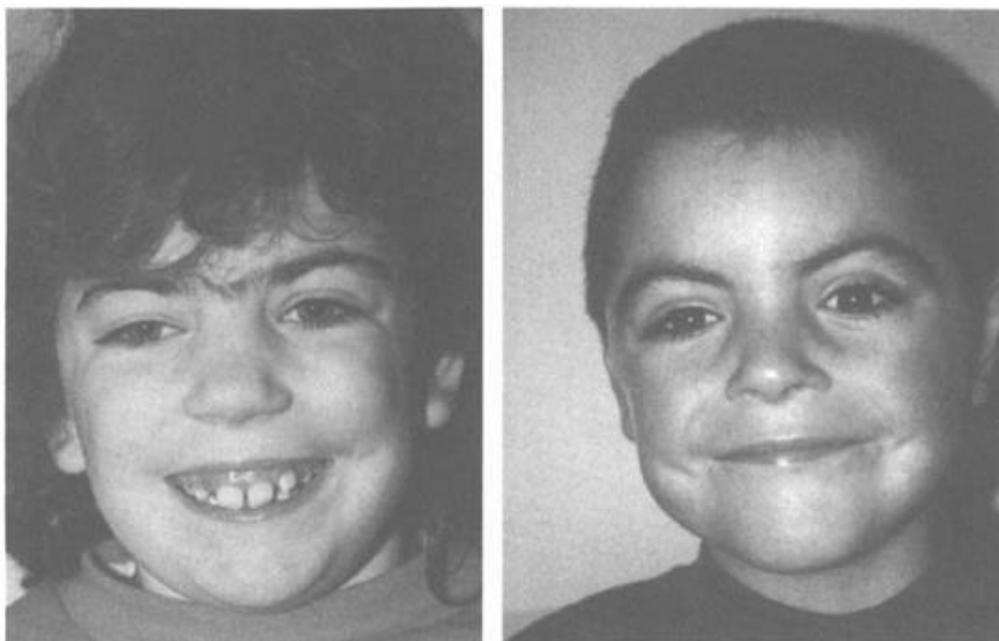


Рисунок 2 Черты лица двух пациентов с мягкими проявлениями синдрома Корнелии де Ланге. Необходимо обратить внимание на наличие аккуратных, выгнутых бровей, запавшей переносицы, гладкость филтра и тонкую кайму губ.

Рост, развитие, и поведение являются «большими» критериями для постановки диагноза. Обычно все параметры роста находятся ниже пятой перцентиля для соответствующего возраста, с окружностью головы ниже второго перцентиля для соответствующего возраста, хотя встречаются индивиды, параметры которых находятся в пределах нормы. Распространены тяжёлые задержки или отклонения в умственном развитии; однако, есть индивиды, имеющие нормальный интеллект, но с определёнными трудностями в обучении. Проблемы в поведении являются весьма характерными и могут колебаться от тяжёлой аутоагрессии, агрессии, и проявлений аутизма до крайней застенчивости и обсессивно-компульсивных тенденций. Характерная картина пороков развития и/или признаков дисморфии дистальных отделов верхних конечностей также является очень полезной для постановки диагноза. Большие пальцы рук и ног относительно небольшие и размещены проксимально, присутствует одна ладонная складка и брахиклинодактилия. При рентгенологическом исследовании полезным диагностическим признаком является короткая первая пястная кость при относительно длинных третьей и четвёртой пястных костях в присутствии округления и подвывиха головки лучевой кости (Peeters, 1975).

На основе профиля пястно-фаланговых суставов была разработана разграничительная шкала (Halal, Preus, 1979). Фокомелия и олигодактилия встречаются реже, но их наличие очень характерно. Другими распространёнными особенностями опорно-двигательного

аппарата являются ограниченное разгибание локтей, воронкообразная деформация грудной клетки (*pectus excavatum*), вывих бедра, и частичная синдактилия 2 и 3 пальцев ноги. Может развиваться бурсит большого пальца стопы, сколиоз или дисплазия тазобедренного сустава.

Полезные «малые» диагностические критерии включают проявления со стороны нервной и других крупных систем тела. В этом списке нарушения зрения, потеря слуха, судороги, генерализованный гипертрихоз и мраморная кожа (*cutis marmorata*). В других системах проявляются пороки развития желудочно-кишечного тракта, диафрагмальная грыжа, расщелина нёба и мочеполовые аномалии, а также часто встречаемый желудочно-пищеводный рефлюкс. Для постановки диагноза без положительного результата молекулярного тестирования достаточно специфических черт лица в совокупности с двумя крупными системными критериями или одним крупным и двумя или более малыми системными критериями. Молекулярное тестирование, как правило, используется при диагностических дилеммах или в случае пренатальной диагностики и других целей генетического консультирования.

В публикации (Kline с соавт., 2007b) были описаны общие диагностические критерии, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1 Диагностические критерии синдрома Корнелии де Ланге

Диагноз требует одного из следующих критериев:

Определение болезнетворных мутаций *NIPBL*, *SMC1A* или *SMC3* методом анализа мутаций

или

Соответствие критериям особенностей лица *и* соответствие критериям двух категорий - роста, развития или поведения

или

Соответствие критериям особенностей лица *и* соответствие критериям трёх других категорий, включая одну из категорий для роста, развития или поведения, и две из других категорий

Критерии особенностей лица

Сросшиеся брови (арочные, тонкие брови) и, по крайней мере, три признака из следующих

Длинные ресницы

Длинный, выступающий фильтр

Широкая или запавшая переносица

Малый или квадратный подбородок

Тонкая кайма губ, опущенные вниз уголки губ

Высокое нёбо

Широко расставленные зубы или олигодонтия

Рост

По крайней мере, два признака из следующих:

Вес ниже 5 перцентиля для соответствующего возраста

Рост/ длина тела ниже 5 перцентиля для соответствующего возраста

Окружность головы ниже 5 перцентиля для соответствующего возраста

Развитие

Задержка развития или умственная отсталость

или

Трудности в обучении

Поведение

По крайней мере, два из следующих:

Нарушение внимания ± гиперактивность

Признаки обсессивно-компульсивного расстройства

Тревожность

Постоянное блуждание

Агрессия

Аутоагрессия

Признаки аутизма

Скелетно-мышечная система

Редукционные дефекты или отсутствие предплечий

или

Маленькие руки и/или ступни (< 3го перцентиля) или олигодактилия и 2 или более вторичных критерия

или

Ни один из этих, но >3 вторичных критериев

Вторичные критерии

Клинодактилия 5го пальца

Аномальная ладонная складка

Смещение / аномалии головки лучевой кости

Переразгибание локтя

Укорочение 1-й пястной кости / проксимальное расположение большого пальца кисти

Бурсит большого пальца стопы

Частичная синдактилия 2го и 3го пальцев

Сколиоз

Воронкообразная деформация грудной клетки (Pectus excavatum)

Вывих или дисплазия бедра

Нервная система / кожа

>3 из следующих:

Птоз

Аномалии слёзного протока или блефарит

Близорукость ≥ -6.00

Крупные пороки глаз или перипапиллярная пигментация

Глухота или потеря слуха

Судороги

Мраморная кожа (*Cutis marmorata*)

Генерализованный гирсутизм

Маленькие соски и/или пупок

Другие основные системы

> 3 из следующих

Желудочно-кишечные пороки или мальротация

Диафрагмальная грыжа

Желудочно-пищеводный рефлюкс

Волчья пасть или расщелина подслизистой нёба

Врождённый порок сердца

Микропенис

Гипоспадия

Крипторхизм

Пороки развития почек или мочевыводящих путей

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ и ГЕНЕТИКА

При синдроме Корнелии де Ланге патогенные мутации были обнаружены в трёх генах: *NZPBL* (5p13.2) (Krantz с соавт., 2004; Tonkin с соавт., 2004), *SMC1A* (Xp11.22) (Musio с

соавт., 2006; Borck с соавт., 2007; Deardorff с соавт., 2007), и *SMC3* (10q25) (Deardorff с соавт., 2007). Белки, кодируемые этими генами, вовлечены в функционирование когезинового комплекса, нарушение которого является молекулярной основой синдрома Корнелии де Ланге. Когезиновый комплекс был определён и охарактеризован путём генетического и биохимического анализа мутаций, влияющих на сегрегацию хромосом в дрожжах. У *Saccharomyces cerevisiae* когезиновый комплекс существует в виде гетеротетрамерного кольца, состоящего из Smc1 (ортолог у человека: *SMC1A*), Smc3 (*SMC3*), Sccl (*RAD21*) и Scc3 (*STAG1/2/3*). *NIPBL* у человека является ортологом дрожжевого *Scc2*, который является частью комплекса, присоединяющего когезин к хромосомам в метафазе. У высших эукариот когезин, в дополнение к соединению хромосом, имеет и другие функции, в том числе регуляцию экспрессии генов и репарацию ДНК (Strachan, 2005; Misulovin с соавт., 2008).

У 40-50% пациентов с синдромом Корнелии де Ланге присутствуют мутации в *NIPBL*. Этот большой ген содержит 46 кодирующих экзонов и не имеет специфических «горячих точек» мутаций. Большинство мутаций *NIPBL* являются гетерозиготными мутациями потери функции *de novo*, возникающими из-за сдвига рамки считывания, выпадения или изменения сайта сплайсинга в открытой рамке считывания. Миссенс-мутации в *NIPBL*, как правило, приводят к менее тяжёлому фенотипу (Gillis с соавт., 2004; Bhuiyan с соавт., 2007; Selicorni с соавт., 2007). Хотя большинство мутаций *NIPBL* возникают *de novo*, описаны семейные случаи, в которых синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Были зарегистрированы случаи мозаицизма по мутациям *NIPBL* в зародышевой линии родителей. Вполне вероятно, что наличие мозаицизма зародышевой линии может объяснить 1,5% эмпирический риск повторного рождения больного ребёнка у родителей, не имеющих никаких признаков синдрома Корнелии де Ланге.

Гены *SMC1A* и *SMC3* кодируют белки, представляющие собой субъединицы когезинового комплекса. Приблизительно 5% пациентов с синдромом Корнелии де Ланге являются обладателями мутации в *SMC1A*. Как правило, они имеют нормальный рост, нормальную длину конечностей, достаточно атипичные черты лица, и, в некоторой степени, когнитивные нарушения (Musio с соавт., 2006; Borck с соавт., 2007; Deardorff с соавт., 2007). Выявление мутаций *SMC1A* имеет серьёзные последствия для семьи, так как это нарушение является сцепленным с X-хромосомой. Описан лишь один пациент с мутацией в *SMC3* (Deardorff с соавт., 2007), имеющий нетипичные черты лица и мягкий фенотип. Другие локусы синдрома Корнелии де Ланге ещё предстоит найти, так как более чем у 40% поражённых индивидов не обнаружено какой-либо известной мутации. Анализ

сцепления показал предположительные пики на хромосомах 2 (D2S125, 260 cM), 5 (D5S426, 52 cM, возможно *NIPBL*), 10 (D10S1643, 40 cM) и 14 (D14S74, 87 cM).

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Молекулярное тестирование доступно для *NIPBL*, *SMC1A* и, на исследовательской основе, *SMC3*, в Северной Америке и Европе. В случае положительного результата данное тестирование является диагностическим. Клинический диагноз основывается на характерном шаблоне замедленного роста и развития, аномалий развития конечностей, и специфических особенностей лица и черепа. Это особенно верно в отношении пренатальной диагностики, которая в настоящее время опирается на детальное ультразвуковое изучение возможности таких структурных аномалий, как кистозная гигрома, редукционные дефекты конечностей, диафрагмальная грыжа, патологии сердца или характерный профиль лица. Профиль лица на пренатальной ультразвуковом исследовании включает тяжёлую микрогнатию с длинным, выпуклым фильтром и малый нос (Urban и Hartung, 2001).

В 1983 году Вестергард и его коллеги описали полное отсутствие ассоциированного с беременностью белка плазмы-А (РАРР-А) в серии образцов сыворотки крови беременной женщины, которая впоследствии родила ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге (Westergaard с соавт., 1983). В случае если молекулярная диагностика недоступна, наиболее подходящим методом определения синдрома Корнелии де Ланге у плода остаётся детальное ультразвуковое исследование (Kliewer с соавт., 1993).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Важнее всего проводить дифференциальную диагностику с хромосомной патологией, и, в частности, относительно стабильным синдромом, который связан с частичной дупликацией длинного плеча хромосомы 3. Этот синдром характеризуется умственной отсталостью и плохим набором веса, хотя при рождении масса и длина тела обычно находятся в норме (Тганебјаег с соавт., 1987). Что касается фенотипических особенностей лица, сходство с синдромом Корнелии де Ланге заключается в низкой линии роста волос (спускаются на лоб), удлинённых ресницах, запавшей переносице и вывернутых вперёд ноздрях (Fineman с соавт., 1978; Anneren и Gustavson, 1984). Фильтр, как правило, длинный и выступающий, хотя, в отличие от синдрома Корнелии де Ланге, сохраняется центральный желобок. Также встречается микрогнатия, но губы обычно не бывают тонкими и рот не имеет формы полумесяца. Черты лица, которые отличают синдром дупликации 3q от

синдрома Корнелии де Ланге - это покатый лоб, густые брови, гипертелоризм, монголоидный разрез глаз, складки эпиканта, расширенный нос, выступающая верхняя челюсть и относительно нормальные губы. Аномалии глаз, в том числе врожденная катаракта и глаукома, часто встречаются при синдроме дупликации 3q и крайне редко – при синдроме Корнелии де Ланге (Fear и Briggs, 1979). Пороки развития более характерны для синдрома дупликации 3q, включая аномалии центральной нервной системы, сердца и почек, волчью пасть и гипоплазию половых органов. Из скелетных аномалий чаще всего встречается краниосиностоз, камптодактилия и косолапость. Иногда встречается полидактилия рук или синдактилия пальцев ног. В ряде случаев описано ризомелическое укорочение конечностей. Подтверждение диагноза проводится методами хромосомного анализа или микрочиповой сравнительной геномной гибридизацией.

Наиболее тяжёлый фенотип синдрома Корнелии де Ланге имеет много общих черт с синдромом Фринса, аутосомно-рецессивным заболеванием, которое характеризуется грубыми чертами лица, диафрагмальной грыжей (85%), волчьей пастью (30%) и недоразвитием дистальных отделов конечностей (75%) (Frans с соавт., 1979). Для обоих состояний характерен гипертрихоз, узкие глазные щели, плоская переносица, вздёрнутый нос, микрогнатия, аномалии сердца, почек и гениталий. Отличительными признаками синдрома Фринса являются короткая верхняя губа и макростомия. Кроме того, при синдроме Фринса часто встречается полигидрамнион и преждевременные роды, но вес при рождении, длина и окружность головки, как правило, находятся в норме для соответствующего гестационного возраста.

Алкогольный синдром плода характеризуется задержкой внутриутробного роста плода, отсутствием набора веса, и аномалиями развития от лёгкой до тяжёлой степени. Особенности лица и черепа совпадают с наблюдаемыми при синдроме Корнелии де Ланге, в особенности - микроцефалия, короткие глазные щели, короткий вздёрнутый нос, гладкий слаборазвитый фильтр и тонкая верхняя губа (Clarren и Smith, 1978). Пороки сердца при алкогольном синдроме плода схожи с наблюдаемыми при синдроме Корнелии де Ланге. Руки и ноги не укорочены, хотя распространено уменьшение дистальных фаланг. Нарушения речи чаще встречаются при синдроме Корнелии де Ланге, чем при алкогольном синдроме плода, и последний возможно спутать, скорее всего, только с мягкими проявлениями синдрома Корнелии де Ланге.

Семейный анамнез, сведения о беременности и вес ребёнка при рождении оказывают помощь в постановке диагноза синдрома Корнелии де Ланге. Хромосомный анализ, осмотр офтальмолога и оценка аномалий лица и конечностей педиатром, имевшего дело с врождёнными пороками, позволит отличить пациентов с синдромом Корнелии де Ланге.

ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ СИНДРОМА

Особенности роста и питание

У детей с синдромом Корнелии де Ланге наблюдается пренатальная задержка роста, которая проявляется значительно сниженной массой тела при рождении (в среднем примерно 2300 г), низким ростом и малой скоростью роста в течение детства. Как правило, все параметры роста - ниже пятого перцентиля для данного возраста, а окружность головы - ниже второго перцентиля для данного возраста, хотя у некоторых детей, параметры роста находятся в пределах нормы.

Затруднения с питанием присутствуют с рождения, и для детей с синдромом нередко вскармливание осуществляется через назогастральный зонд с последующей постановкой гастростомы. У таких пациентов распространён желудочно-пищеводный рефлюкс), что способствует проблемам при вскармливании и отсутствию прибавки в весе. Также свой вклад вносят несогласованность мышц рта, маленький размер рта и челюстей, плохая перистальтика кишечника и трудности при жевании (Kline с соавт., 1993а, 1993b). Окончательный рост взрослых пациентов значительно ниже нормы и составляет, в среднем, 155,8 и 131,1 см для мужчин и женщин, соответственно (Kline с соавт., 1993а, 1993b).

Оценка состояния роста и питания

- Окружность головы, длину и массу тела необходимо измерять при рождении, а затем - каждые 6-12 мес. в течение всего периода детства.
- Рост необходимо сравнивать с синдром-специфичными диаграммами роста для синдрома Корнелии де Ланге (<http://www.cdlsusa.org/growthcharts.shtml>). Если скорость роста меньше ожидаемой, следует предполагать возможность аномалий желудочно-кишечного тракта, дисфункцию щитовидной железы или нарушения секреции гормона роста.

Лечение

- Если ребёнок не в состоянии есть из бутылочки, адекватное потребление калорий должно обеспечиваться посредством питания через назогастральный зонд.
- В случае тяжёлого желудочно-пищеводного рефлюкса и затруднения кормления может оказаться необходимым размещение гастростомы.
- Терапия гормоном роста обычно не показана. Kousseff с соавт. (1993) обнаружили дефицит гормона роста у 30% поражённых пациентов и резистентность органов-мишеней к гормону

роста у остальных пациентов. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что терапевтическое использование гормона роста человека при синдроме Корнелии де Ланге не оправдано, если у пациента не обнаружена персистирующая гипогликемия.

Особенности развития и поведения

Зарегистрированный IQ при синдроме Корнелии де Ланге колебался от 30 до 102, при этом у большинства пациентов была определена умственная отсталость от умеренной до тяжёлой степени (Kline с соавт., 1993b). Проблемы с общением и выразительностью речи особенно беспокоят врачей. В литературе неоднократно сообщалось об отсутствии речи у пациентов с синдромом Корнелии де Ланге. В исследовании 116 пациентов к показателям плохого прогноза для развития речи относились: масса тела при рождении менее 2,270 кг, нарушения слуха от умеренной до тяжёлой степени, пороки развития верхних конечностей, слабые социальные взаимодействия и тяжёлая задержка моторного развития (Goodban, 1993). 53% пациентов в возрасте старше 4 лет могли строить предложения из двух или более слов, в то время как 33% - не более чем из двух слов. Языковые навыки четырёх процентов пациентов были оценены в пределах или на нижней границе нормы. В целом, исследование показало, что выразительность языка уступает осмысленности и что у пациентов с большим словарным запасом зачастую наблюдались слабые синтаксические навыки. Пациенты вели себя, как правило, тихо и редко говорили, даже в случае хорошего словарного запаса. Это ведёт к предположению, что речевые и языковые способности при синдроме Корнелии де Ланге могут быть недооценены. В небольшом исследовании девяти человек в возрасте 5-30 лет с относительно мягкими проявлениями синдрома Корнелии де Ланге, Харланд и Боуден (Harland, Bowden, 1998) не нашли несоответствия между осмысленностью и экспрессивностью. Синтаксические навыки были ограничены, а высказывания – в телеграфном стиле. Также были отмечены плохой зрительный контакт, ограниченная экспрессивность лица и редкие попытки инициирования речи. Несмотря на отсутствие систематического изучения использования языка жестов при синдроме Корнелии де Ланге, многие родители сообщили о заметном улучшении в коммуникации и поведении детей при использовании этого подхода.

Характерным проявлением синдрома в младенчестве является низкий хриплый крик (Fraser, Campbell, 1978).

Нарушения поведения при синдроме Корнелии де Ланге проявляются в течение всей жизни и тесно коррелируют с наличием расстройств аутистического спектра и степенью умственной отсталости. Признаки аутизма включают в себя отсутствие социальной привязанности и невозмутимость, избегание физических контактов, жёсткость и неприятие

перемен. В одном из исследований 49 пациентов с синдромом Корнелии де Ланге был описан широкий спектр аномалий поведения, в том числе гиперактивность (40%), самоповреждение (44%), дневная агрессия (49%), расстройства сна (55%) (Verney с соавт., 1999). Также был отмечен синдром дефицита внимания. В другом исследовании 56 пациентов с синдромом Корнелии де Ланге (на основе анкетирования матерей), изменчивость характеристик поведения коррелирует с клиническими и функциональными особенностями индивидов, в том числе возрастом, уровнем когнитивных способностей и результатами клинического обследования (Basile с соавт., 2007). Характеристики поведения включали гиперактивность, нарушения внимания, тревожность, компульсивные расстройства, самоповреждающее поведение и черты аутизма. Ещё в одном исследовании был описан спектр самоповреждающего поведения, наблюдаемого при синдроме Корнелии де Ланге и обнаружена значительная связь между самоповреждением и сдержанностью в совокупности с частым компульсивным поведением (Human с соавт., 2002). Самоповреждение также было связано с конкретными событиями в окружающей среде (Human с соавт., 2002; Moss с соавт., 2005; Aron с соавт., 2006). Индивиды с синдромом Корнелии де Ланге проявляют социально мотивированное поведение привлечения внимания, что существенно при рассмотрении поведенческих проблем. Видеонаблюдение помогло предположить, что низкая частота контакта взглядов во младенчестве является фактором риска отставания ребёнка в развитии (Sarimski, 2007).

Прогноз устранения поведенческих проблем улучшается, если выявлена и излечена основная медицинская проблема, особенно желудочно-пищеводный рефлюкс. Трудности в общении часто усугубляют ситуацию и полезным может быть раннее внедрение языка жестов. Однако, и при отсутствии базовых проблем, поведение остаётся сложным вопросом для семей и работников здравоохранения. Кроме того, проблемы поведения усугубляются в подростковом возрасте (Kline и Audette, 2002). С возрастом, могут стать явными конкретные психиатрические диагнозы, в том числе самоповреждение, тревожность, дефицит внимания, признаки аутизма, депрессия и обсессивно-компульсивное поведение (Kline с соавт., 2007а).

Оценка особенностей развития и поведения

- Сначала необходимо определиться с коррекционной программой или с центром развития ребёнка для определения особой коррекции и методов образования.
- Специалист по речи и языку должен оценить навыки коммуникации
- Необходима регулярная проверка слуха.

- Любое ухудшение поведения должно быть изучено немедленно и должны быть выявлены его медицинские причины, такие как желудочно-пищеводный рефлюкс.
- Если становятся очевидны симптомы депрессии, обсессивно-компульсивное поведение или тревожность – необходима психиатрическая экспертиза.

Лечение

- По результатам оценок развития и образования необходима ранняя коррекция и специальное обучение. Они должны включать соответствующую терапию: физическую, профессиональную и логопедию.
- После выхода из школьного возраста пациенту необходимо подобрать профессиональную программу.
- Стандартом является лечение заболеваний среднего уха и потери слуха.
- Терапия любого нарушения, например, желудочно-пищеводного рефлюкса или ухудшения поведения, должна осуществляться по стандартной схеме
- Многолетние поведенческие проблемы с трудом поддаются излечению, но возможно провести модификацию поведения. Руководство по методам модификации поведения можно получить от психолога.
- Несмотря на отсутствие официальных исследований, проспективно оценивающих поведение и применение медикаментов, многие отдельные схемы эпизодически были полезны. В частности, стимуляторы (например, метилфенидат) действовали при дефиците внимания с гиперактивностью или без; противотревожные препараты (например, буспирон) - полезны при тревожности и других проблемах поведения, а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, сертралин) стабилизировали настроение.

Изменения неврологической системы

Распространены гипертонус и гиперрефлексия. Многие ухаживающие за пациентами, сообщают о высоком болевом пороге у последних (Kline с соавт., 2001). Необычная постановка рук на уровне глаз является очень распространённым явлением. Судороги возникают в 23% случаев и легко устраняются медицинскими препаратами (Kline с соавт., 2007b); они могут оставаться нераспознанными. Также у больных наблюдались бессудорожные приступы (Calderon-Gonzalez с соавт., 1966; Nechay с соавт., 2006), нарушения сна, в частности, бессонница и прерывистый сон (Berney с соавт., 1999).

Оценка состояния неврологической системы

Результаты рентгенологического исследования мозга могут включать: увеличенные желудочки, в том числе расширение базальных цистерн; истончение или атрофию белого вещества, особенно лобных долей, при относительном сохранении белого вещества теменных долей; гипоплазию ствола мозга; и гипоплазию или агенезию червя мозжечка (Kline с соавт., 2007b). В некоторых случаях было проведено патологоанатомическое исследование нервной системы (Barr с соавт., 1971; Yamaguchi и Ishitobi, 1999; Vuilleumier с соавт., 2002). Обычно описывались: микроцефалия с гипоплазией и слабой миелинизацией пирамидных трактов. Некоторые результаты могут указывать на дефекты нейрональной миграции и мягкие аномалии извилин.

- Выяснение типа и частоты припадков выполняется согласно клинико-анамнестическим результатам и электроэнцефалограммы, как и для популяции в целом.
- Необходимо серьёзно относиться к жалобам на постоянные боли или дискомфорт от пациентов с высоким болевым порогом.
- После первых приступов следует рассматривать проведение томографии мозга.

Лечение

- При судорогах необходимо использовать ту же схему лечения противосудорожными препаратами, что и для общей популяции.
- Сравнение эффективности различных противосудорожных препаратов при синдроме не проводилось.

Особенности лица и черепа, наблюдаемые при синдроме

- Расщелина нёба (волчья пасть) встречается у 20% пациентов с синдромом Корнелии де Ланге. Заячья губа при синдроме не возникает, или возникает независимо от расщелины нёба. Также встречается субмукозная расщелина нёба, была обнаружена в 14% случаев, при этом большая часть оказалась не замечена при предварительном обследовании (Kline с соавт., 2007a). При исследовании с синдромом Корнелии де Ланге, наблюдалась гиперназальность и ринолалия, подслизистая расщелина нёба, имелся необычный гребень по средней линии мягкого нёба (Harland и Bowden, 1998). Прогноз для пациентов с волчьей пастью, как правило, хороший, хотя у поражённых индивидов меньше шансов на развитие речи, чем у пациентов с нормальным строением нёба. Микрогнатия, микростомия и скученность зубов весьма распространены при синдроме Корнелии де Ланге. Проблемы создают плохая гигиена полости рта и возникновение кариеса (Kline с соавт., 2007a). С возрастом может возникнуть пародонтоз.

Оценка состояния ротовой полости

- При постановке диагноза необходимо обследование нёба.
- Если присутствуют симптомы или признаки, указывающие на проблемы, связанные с субмукозной расщелиной нёба - показано направление к специалисту для обследования и прогноза.
- Каждые 4-6 месяцев, начиная с возраста 2 лет, необходимо проводить плановый стоматологический осмотр и санацию.
- Раз в 1-3 года может требоваться осмотр полости рта под анестезией.

Лечение

- Реконструкция нёба при волчьей пасти идеально выполняется специалистами с опытом в данной сфере. Методы ничем не отличаются от таковых для общей популяции.
- В послеоперационном периоде показана речевая терапия с целью максимального развития речи.
- Часто требуется лечение зубов с применением анестезии. Методы применяются те же, что и для общей популяции.

Офтальмологические изменения при синдроме

При синдроме Корнелии де Ланге распространены птоз, рецидивирующий блефарит и близорукость (Levin с соавт., 1990; Wygnanski- Jaffe с соавт., 2005). Операция по коррективке птоза может способствовать моторному развитию. Выраженность птоза коррелирует со специфическими мутациями в *NIPBL* (Nallasamy с соавт., 2006). Может возникнуть нистагм, лёгкая степень уменьшения роговицы (микрокорнеа) и/или косоглазие. Катаракта и глаукома встречаются редко и, возможно, представляют собой случайность или результат самоповреждения. У детей с тяжёлой формой имеется больший риск отслоения сетчатки. Бледность зрительного нерва является редкостью, хотя визуально незначительно пигментированное кольцо вокруг зрительного нерва проявляется практически повсеместно (Levin с соавт., 1990; Wygnanski- Jaffe с соавт., 2005).

Осмотр офтальмолога

- Все пациенты в первые 6 месяцев жизни должны получить направление на офтальмологическое обследование.

Лечение.

- Коррекция ошибок рефракции должна начинаться как можно раньше, так как очки плохо переносятся пациентом, если не используются с самого раннего возраста.
- Операция по корректировке птоза показана при наличии обструкции зрительной оси.
- Оперативное лечение конъюнктивита должно проводиться стандартными методами.
- Промывание век мягкими шампунями для младенцев может быть полезно для облегчения симптомов рецидивирующего блефарита, устранения покраснения и выделений из глаз.
- Некоторым детям может потребоваться бужирование носослезного протока при обструкции, если консервативная терапия не даёт результатов.

Изменения со стороны ушей и слуха

Более чем 90% пациентов с синдромом Корнелии де Ланге имеют определённые нарушения слуха (Sataloff с соавт., 1990). Было показано, что потеря слуха чаще сенсоневральная и обычно двусторонняя (Sataloff с соавт., 1990; Sakai с соавт., 2002), хотя также описана кондуктивная тугоухость из-за выпота в среднем ухе или его сочетания с нейросенсорной недостаточностью (Marchisio с соавт., 2008). Ранняя диагностика и использование слуховых аппаратов должны улучшить поведение пациента и оптимизировать развитие языковых навыков (Sakai с соавт., 2002). Средний отит и хронические заболевания среднего уха с последующей кондуктивной глухотой часто возникают и с трудом диагностируются из-за узости наружного слухового канала, которая встречается у многих пациентов с синдромом Корнелии де Ланге. Заболевания среднего уха являются меньшей проблемой в более позднем детском и во взрослом возрасте, хотя у 39% более старших пациентов отмечается хронический гайморит и нередко - полипы носа (Kline с соавт., 2007a).

Оценка состояния слуха

- Всем пациентам с синдромом Корнелии де Ланге необходима оценка стволомозговых (коротколатентных) слуховых вызванных потенциалов во младенчестве или при постановке диагноза; в случае аномальных результатов необходимо дальнейшее отслеживание.
- Слух необходимо проверять каждые 6 месяцев до возраста 6 лет путём стандартной аудиологии для выявления кондуктивной тугоухости, связанной с хроническими заболеваниями среднего уха.

Лечение

- При среднем отите следует использовать лечение антибиотиками согласно стандарту.
- При обнаружении потери слуха необходимо направление к отоларингологу или сурдологу.
- Желательна ранняя установка слуховых аппаратов.
- Лечение хронических заболеваний среднего уха
- Лечение синусита и носовых полипов необходимо проводить стандартным образом, чтобы свести к минимуму осложнения.

Изменения скелетной и мышечной систем

При синдроме Корнелии де Ланге наблюдается широкий спектр аномалий конечностей. Чаще всего картина включает маленькие руки с короткими пальцами, проксимально размещённый большой палец, одну ладонную складку и клинодактилию пятых пальцев (Barr с соавт., 1971). Характерные особенности наблюдаются для пястно-фалангового индекса (соотношение длины пястных костей третьего и четвёртого пальцев к длине их первых фаланг). Распространены аномалии дерматоглифики, с увеличением частоты радиальных петель и арок и уменьшением количества завитков. Общий гребешковый счёт на пальцах понижен, а также распространён межпальцевый трирадиус (Abraham и Russell, 1968; Filippi, 1989).

Тяжёлые редуцированные деформации с отсутствием кистей и предплечий имеются у 14-27% пациентов (Berg с соавт., 1970). Даже при тяжёлых редуцированных дефектах конечностей, у многих пациентов наблюдаются удивительно хорошие моторные навыки. Стигматические контрактуры локтевых суставов встречаются часто и являются вторичными по отношению к деформации –обычно, подвывиху - проксимального метафиза лучевой кости. Синдактилия, полидактилия и удвоение ногтевого ложа также были зарегистрированы при синдроме Корнелии де Ланге, но являются редкими пороки развития (Beck и Fenger, 1985). Редкие аномалии верхних конечностей включают отсутствие рук и локтевую гемимелию (Rorosch с соавт., 2004). Интересно, что подавляющее большинство тяжёлых редуцированных дефектов наблюдается только для верхних конечностей. Сообщалось о нескольких крупных дефектах нижних конечностей, в том числе: отсутствие пальцев при расщеплении стопы, эквиноварусная косолапость, отсутствие большеберцовой кости, искривление малоберцовой кости, вальгусная деформация и расщепление бедренной кости (Grant с соавт., 1997). Приобретёнными деформациями могут быть сколиоз, разная длина ног и болезнь Легга-Кальве-Пертеса (остеохондропатия головки бедренной кости)

(Roposch с соавт., 2004; Kline с соавт., 2007a). С возрастом наблюдается снижение плотности минерализации костной ткани (Kline с соавт., 2007a).

Оценка скелетной и мышечной систем

- Измерение пястно-фалангового индекса и рентгенограмма локтевого сустава может помочь в диагностике.
- Опытный ортопед должен оценить диапазон движения во всех суставах.
- Костную денситометрию (DEXA) следует проводить при подозрении на остеопению или остеопороз.

Лечение.

- Нет опубликованных докладов в пользу хирургического вмешательства при аномалиях конечностей. Даже пациенты с тяжёлой умственной отсталостью часто имеют удивительно хорошие показатели мелкой моторики, несмотря на наличие пороков.
- Для предотвращения контрактур суставов и улучшения двигательных навыков рекомендуется раннее применение физической терапии.

Особенности желудочно-кишечного тракта

Желудочно-пищеводный рефлюкс является наиболее распространённой проблемой желудочно-кишечного тракта при синдроме Корнелии де Ланге (Cates с соавт., 1989; Rosenbach с соавт., 1992; Bull с соавт., 1993). В отсутствие лечения он может приводить к значительной заболеваемости и смертности. Распространёнными последствиями желудочно-пищеводного рефлюкса являются приобретённый стеноз пищевода и другие болезни. Пищевод Барретта был обнаружен у 10% взрослых пациентов (Kline с соавт., 2007a) и имеются документальные подтверждения развития аденокарциномы пищевода (DuVall и Walden, 1996). Гастроэзофагеальный рефлюкс может проявляться отсутствием прибавки в весе, снижением темпов роста, анемией, рецидивирующей пневмонией, апноэ или нарушениями поведения, включая гиперактивность (Luzzani с соавт., 2003). Гастроэзофагеальный рефлюкс может ухудшиться в период полового созревания (Kline и Audette, 2002), может проявиться в любом возрасте, симптомы могут как нарастать, так и ослабляться.

Пороки развития желудочно-кишечного тракта возникают вскоре после рождения, включая пилоростеноз примерно у 1% пострадавших лиц и, очень редко, кольцевую поджелудочную железу, что вызывает дуоденальную непроходимость. Изредка, аномалии мезентерия и нарушения нормального поворота кишечника в период эмбрионального развития могут привести к мальротации кишечника и угрожающему жизни завороту с

ишемией и инфарктом кишечника (Husain с соавт., 1994; Masumoto с соавт., 2001). При таких симптомах как острые боли в животе, рвота желчью и твёрдый живот при пальпации необходимо экстренное лечение. Также может возникнуть заворот слепой кишки. Были описаны несколько случаев диафрагмальной грыжи с высоким уровнем смертности. У взрослых отмечено навязчивое пережёвывание и хронические запоры (Kline с соавт., 2007a).

Оценка состояния желудочно-кишечного тракта

- Желудочно-пищеводный рефлюкс необходимо подозревать в случае анемии, ухудшения поведения или снижении темпов роста. Симптомы возникают, когда ребёнка укладывают спать, при этом появление дистонических поз является хорошей подсказкой.
- Следует рассматривать раннее направление к детскому гастроэнтерологу.
- Применение бария мало помогает при диагностике гастроэзофагеального рефлюкса, и немногие поражённые индивиды могут вытерпеть 24-часовой мониторинг pH с использованием зонда.
- Все поражённые должны пройти рентгенологическое исследование с барием для выявления незавершённого поворота кишечника.
- Наиболее эффективным способом диагностики желудочно-пищеводного рефлюкса является эндоскопическое исследование под наркозом, кроме того, под наркозом можно одновременно провести другие исследования - слуха, глаз и ротовой полости.
- Если инвазивные исследования не дают результата, возможно применение ингибиторов протонной помпы и прокинетиков с диагностической целью, а также для оценки потенциальной эффективности препаратов.
- В случае угрожающих симптомов, определение возможного заворота кишок проводится по стандартной схеме.

Лечение

- Первоначальное лечение желудочно-пищеводного рефлюкса может состоять из рекомендаций относительно кормления малыми порциями густой пищи и придания пациенту максимально вертикальной позы после кормления, но обычно эти советы не подходят для больных синдромом Корнелии де Ланге.
- Возможно применение фармакотерапии антацидами и/или блокаторами H₂-рецепторов.
- Может быть необходима фундопликация, иногда со вставкой гастростомы. Хирургические методы – те же, что и в общей популяции.

Особенности сердечно-сосудистой системы

Врождённые пороки сердца присутствуют у 14-20% пациентов с синдромом Корнелии де Ланге (Beck и Fenger, 1985; Jackson с соавт., 1993; Tsukahara с соавт., 1998). Наиболее распространёнными аномалиями являются дефект межжелудочковой перегородки, затем дефект межпредсердной перегородки и стеноз легочного клапана, либо в отдельности, либо в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки. Также описан широкий спектр других пороков сердца, в том числе тетрада Фалло, коарктация аорты, гипоплазия левых отделов сердца, единственный желудочек и дефект предсердно-желудочкового отверстия. Слабый стеноз легочной ветви наблюдается у 2% пациентов с лёгкой степенью тяжести синдрома, но редко требует лечения (Ireland, 1996). Наиболее тяжёлые пороки сердца нередко наблюдаются у новорожденных с диафрагмальной грыжей и редукционными дефектами конечностей.

Следует отметить, что периоральный цианоз очень часто встречается при синдроме Корнелии де Ланге и, сам по себе, не является поводом для дальнейших исследований. Прогноз при синдроме Корнелии де Ланге с врождёнными пороками сердца зависит от тяжести пороков степени необходимого хирургического вмешательства для восстановления или улучшения гемодинамики.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

- Все пациенты с синдромом Корнелии де Ланге должны проходить кардиологическое обследование, включая эхокардиографию и электрокардиографию, вскоре после рождения или при постановке диагноза.

Лечение

- Согласно стандартным кардиологическим рекомендациям, пациенты с врождёнными пороками сердца должны проходить антибиотикопрофилактику до и во время любой процедуры, которая вызывает транзиторную бактериемию (например, лечение зубов), чтобы предотвратить инфекционный эндокардит.
- Все пациенты с пороком сердца должны быть направлены к детскому кардиологу
- Показания и методы для операций на сердце – те же, что и в общей популяции.

Особенности мочеполовой системы

Структурные аномалии почек и мочевыделительного тракта были обнаружены у 41% пациентов (Selicorni с соавт., 2005). Наиболее распространённой патологией почек при синдроме Корнелии де Ланге является подковообразная почка (Wick с соавт., 1982). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс был отмечен у 12% детей (Jackson с соавт., 1993). У мужчин с синдромом Корнелии де Ланге чрезвычайно часто обнаруживается крипторхизм,

который может возникнуть одновременно с гипоспадией, микропенисом, и гипоплазией мошонки (Van Allen с соавт., 1993).

В раннем детстве наблюдается гипоплазия пупка и сосков. Половое созревание у обоих полов может немного задерживаться. Вторичных половые признаки часто развиваются нормально, хотя первичная аменорея наблюдается у 25% женщин (Van Allen с соавт., 1993; Kline и Audette, 2002; Kline с соавт., 2007a). У большинства женщин определяются нормальные показатели при гинекологических осмотрах и цитологических исследованиях. Предполагается, что пациенты с лёгкой формой синдрома фертильны (Russell и соавт., 2001).

Оценка состояния мочеполовой системы

- Во время диагностики необходимо выполнить ультразвуковое исследование почек.
- В случае инфекции мочевых путей или вопроса о функционировании необходимо провести цистоуретрограмму во время мочеиспускания.
- Желательно отслеживать половое развитие для определения возможности деторождения.

Лечение

- Орхидопексия должна быть проведена в возрасте до 2 лет, в идеале между 6 и 18 месяцами, с параллельным устранением любой сопутствующей гипоспадии.
- Если пороки развития почек приводят к рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей, необходимо проводить терапию антибиотиками и/или хирургические вмешательства, как в общей популяции. Однако, описанные структурные аномалии почек редко требуют хирургического вмешательства.
- Гинекологическая практика показывает, что определение и способ контроля месячных циклов, а также способы предотвращения беременности должны быть такими же, как в общей популяции.
- Женщинам старше 18 лет рекомендуется проходить цитологическое обследование (мазки Папаниколау) по рекомендациям в целях общего скрининга.
- Половое воспитание должно предусматриваться для всех подростков и взрослых в учебных заведениях, клиниках и домашней обстановке.

Особенности состояния системы кровотока

Анемия при синдроме Корнелии де Ланге - не редкость и может быть показателем хронического гастроэзофагеального рефлюкса. Фринс и Винкен (Fryns, Vinken, 1994)

сообщили о двух пациентах с панцитопенией, связанной с тяжёлой, симптоматической тромбоцитопенией.

Оценка состояния системы кроветворения

- Полный анализ крови является оправданным при наличии клинических признаков анемии, кровотечения или рецидивирующих/ трудноизлечимых инфекций.
- Необъяснимая анемия должна побудить к полному исследованию желудочно-кишечного тракта и костного мозга.

Лечение

- Для предотвращения или устранения кровотечений рекомендуется оперативное лечение желудочно-пищеводного рефлюкса.
- При симптоматической тромбоцитопении или панцитопении может потребоваться переливание крови или тромбоцитарной массы.

Особенности кожных изменений при синдроме

Мраморность (*Cutis marmorata*) и генерализованный гипертрихоз являются крайне распространёнными признаками синдрома Корнелии де Ланге. Необходимо заметить, что выщипывание или удаление воском излишних волос в области срастания бровей и на теле в настоящее время широко используется самими пациентами и ухаживающими за ними, что может быть не замеченным при осмотре пациента. Часто встречается преждевременное поседение (Kline с соавт., 2007а). У двух пожилых пациентов мужского пола была описана складчатая пахидермия (*cutis verticis gyrata*).

Лечение

- Для некоторых пациентов может быть полезна косметическая терапия при гипертрихозе.