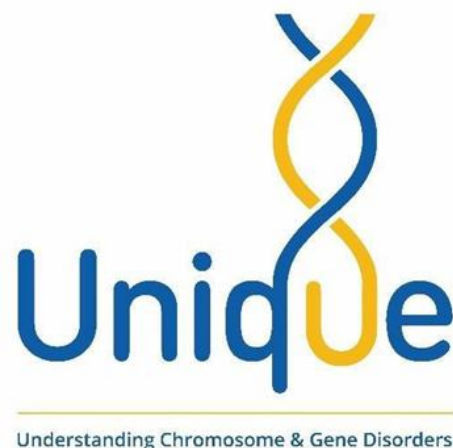




Синдром Малан

(*NFIX*-ассоциированный синдром)



Данная брошюра была создана, чтобы помочь семьям и медицинским работникам, ухаживающим за людьми с синдромом Малан. В ней содержится информация о причине заболевания, о том, как оно может влиять на людей, а также рекомендации о медицинской помощи, которые могут быть полезны для людей с данным синдромом.

Что такое синдром Малан?

Синдром Малан, ранее известный как синдром Сотоса 2-го типа или Сотос-подобный синдром, – это редкое генетическое заболевание, проявляющееся чрезмерным ростом, задержкой интеллектуального развития, специфическими особенностями черт лица, аномалиями головного мозга и скелета, нарушением зрения и поведенческими особенностями. Синдром Малан, как и другие генетические заболевания, может проявляться по-разному. Не у каждого человека с этим синдромом будут сразу все признаки. Кроме того, один и тот же признак может проявляться в разной степени у разных людей.

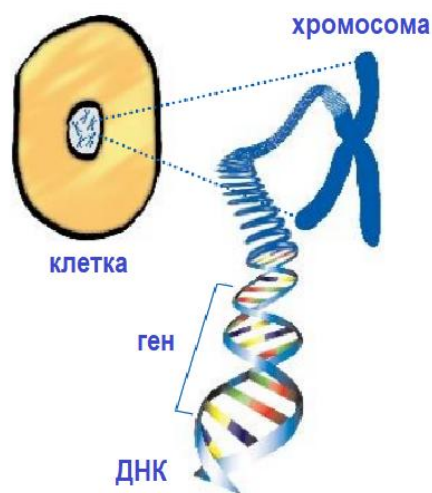
Синдром Малан вызывается изменением (*вариантом*) в гене *NFIX* (*ядерный фактор IX*) или потерей (*делецией*) одной из его копий. Потеря этого гена может быть частью более крупной делеции, затрагивающей хромосому, на которой он расположен.

У Unique есть отдельная брошюра о делециях и микроделециях.

Как возникает синдром Малан?

Гены играют очень важную роль и выступают инструкцией, определяющей рост и развитие организма. Они представляют собой участки *ДНК*, которые входят в состав организованной структуры под названием «*хромосома*». Соответственно, хромосомы являются носителями генетической информации. Они находятся внутри *клеток*, являющихся маленькими кирпичиками, из которых и состоит весь наш организм.

У людей с генетическими заболеваниями один или несколько генов функционируют не так, как нужно, что может приводить к изменениям в работе организма в целом.



Синдром Малан возникает из-за определенных изменений (которые называются *патогенными вариантами*) в последовательности ДНК гена *NFIX*. Ген *NFIX* расположен на коротком плече (p) хромосомы 19 в регионе 19p13.13, как показано на рисунке ниже.

Хромосома 19



В наших клетках находится две копии хромосомы 19 и, соответственно, две копии гена *NFIX*. Синдром Малан возникает при поломке только одной копии гена *NFIX*. При этом вторая копия гена остается полностью функциональной. Это заболевание относится к *аутосомно-доминантным*, поскольку хромосомы с 1 по 22 пару называются аутосомами, а генетические заболевания, при которых повреждается только одна копия аутосомного гена, называются доминантными. У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная *моногенным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования*.

Последовательность гена *NFIX* отвечает за синтез белка «*ядерный фактор IX*». У людей с синдромом Малан синтезируется только 50% (половина) ожидаемого количества белка. Такое состояние называется *гипоплазией*. Белок NFIX играет важную роль в нашем организме, поскольку он является транскрипционным фактором, который «включает» и «выключает» гены, а также играет ключевую роль в развитии головного мозга и опорно-двигательной системы.

Генетическое тестирование

Синдром Малан, вызванный вариантами последовательности гена, можно обнаружить с помощью метода *секвенирования* (например, полноэкзомное (whole exome sequencing (WES) или полногеномное (whole genome sequencing (WGS)) секвенирование). Делеции гена также можно выявить с помощью секвенирования, но чаще всего их обнаруживают с помощью другого метода – *хромосомного микроматричного анализа (ХМА)*, например, *arrayCGH* или *SNParray*.

У *Unique* есть отдельные брошюры о *секвенировании ДНК*, *arrayCGH* и *SNParray*.

Результаты генетического анализа

Результаты генетического (геномного) анализа чаще всего предоставляет врач-генетик или врач, назначивший генетическое тестирование

Рассмотрим пример результата секвенирования ДНК (полноэкзомное секвенирование (WES) или полногеномное секвенирование (WGS), который может выявить варианты гена *NFIX*:

p.Leu120fs c.358del в экзоне 2 гена *NFIX* (NM_001365902.3)

p.Leu120fs del	указывает на изменение в структуре белка: аминокислота лейцин (Leu) отсутствует, поэтому произошёл сдвиг рамки считывания в последовательности аминокислот
c.358	обозначает положение пары оснований в последовательности гена, где произошли изменения (положение, в котором нуклеотид отсутствует)
экзон 2	указывает, какая часть гена была изменена (в данном случае, экзон 2 гена <i>NFIX</i>)
<i>NFIX</i>	обозначает ген, подвергшийся мутации
NM_001365902.3	обозначает референсную последовательность.

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная интерпретации *результатов генетического тестирования*.

Основные проявления синдрома Малан

У большинства детей с синдромом Малан наблюдаются:

- Высокий рост
- Специфические черты лица
- Различная степень задержки интеллектуального развития (от легкой до тяжелой)
- Большой размер головы (макроцефалия)
- Низкий мышечный тонус (гипотонус)
- Нарушение зрения
- Задержка речевого развития / отсутствие речи
- Задержка общего развития
- Аномалии развития головного мозга
- Судороги и изменения ЭЭГ (электроэнцефалографии)
- Аномалии скелета
- Гипермобильность суставов (повышенная гибкость суставов)
- Поведенческие особенности, такие как тревожность и перепады настроения

Другие возможные проявления:

- Заболевания сердца, чаще всего – расширение аорты
- Нарушение слуха
- Частые переломы костей
- Аутистические черты
- Проблемы со сном

Беременность и роды

Хотя большинство беременностей протекает без особенностей и осложнений, в некоторых случаях отмечаются аномалии развития плода, выявленные в ходе ультразвукового исследования при проведении пренатального скрининга в середине беременности. В тех случаях, когда выявлялись причины для беспокойства, родители обычно сообщали о неспецифических признаках, таких как увеличение желудочков головного мозга и нарушение работы почек.

Большинство беременностей завершалось родами в срок. У некоторых новорожденных отмечались проблемы со вскармливанием и/или желтуха. Вес при рождении обычно был нормальным. Некоторые новорожденные дети с трудом проходили первичное обследование слуха, и им требовалось повторное обследование.

«Беременность доношенная, без осложнений и поводов для тревоги. Ребенок появился на свет на 42 неделе после плановой стимуляции родов».

«Она родилась на сроке 39,5 недель путем экстренного кесарева сечения. Была очень длинной, худой, с большой головой».

Внешность

Определенные черты лица у детей с синдромом Малан встречаются чаще, чем у других детей. Поэтому вы неожиданно увидите сходство между вашим ребенком и другими детьми с синдромом Малан. Наиболее распространенными характерными чертами являются широкий лоб, вытянутое или треугольное лицо, глубоко посаженные глаза и опущенные внешние уголки глаз, низко расположенные уши, маленький рот, который часто приоткрыт, скученность зубов. Эти изменения могут быть незначительными и заметными только для врача-генетика.



Развитие

■ Общая и мелкая моторика

Исследование, проведенное в 2024 году, показало, что у всех детей с синдромом Малан отмечается задержка психомоторного развития. Степень задержки варьирует от легкой (редко) до умеренной и тяжелой. Задержка психомоторного развития заметна в освоении таких навыков, как переворачивание, сидение, ходьба, игра с игрушками, использование столовых приборов, молний на одежде и пуговиц, а также освоение навыков гигиены (умение пользоваться туалетом).

Однако, диапазон способностей разных детей с синдромом Малан сильно различается: некоторые дети осваивают двигательные и другие навыки примерно в том же возрасте, что и «обычные» дети, в то время как у других задержка развития более выражена. Часто снижен мышечный тонус (гипотонус), что неблагоприятно влияет на двигательную активность. У некоторых детей из-за скованности или проблем с равновесием и координацией могут наблюдаться нарушения походки, которые иногда путают с атаксией.

Многим детям помогают ранние методы лечения, включающие применение ортопедических изделий, таких как стельки и ортезы (фиксаторы), а также эрготерапия (помощь в освоении навыков, необходимых для повседневной жизни) и физиотерапия.

У Unique есть отдельные брошюры о [терапевтических методах и помощи в освоении навыков гигиены \(умении пользоваться туалетом\)](#).

«Ходьба всегда была для него серьезным испытанием. У него нетипичная походка и ему трудно сохранять равновесие, особенно на неровных поверхностях».

«Примерно с восьми месяцев наш сын проходит различные виды терапии, направленные на коррекцию задержки в развитии. За несколько лет он достиг значительных успехов благодаря регулярным занятиям. Два-три раза в неделю он занимается физиотерапией, столько же – эрготерапией. Два раза в неделю проводятся занятия с логопедом и занятия, направленные на улучшение зрения (в том числе ориентации и мобильности). Успех нашего сына – это результат его упорства и решимости преодолевать препятствия. Он готов тратить столько времени и сил, сколько необходимо для улучшений».

■ Интеллектуальное развитие и обучение

У всех детей с синдромом Малан есть задержка интеллектуального развития или трудности в обучении. Степень задержки варьирует от легкой до тяжелой, но обычно находится в умеренном диапазоне, и большинству детей требуется дополнительная помощь в обучении.

Своевременное раннее вмешательство может принести ощутимую пользу, поэтому рекомендуется провести тестирование для оценки конкретных индивидуальных потребностей. Также стоит рассмотреть мультисенсорную образовательную программу, включающую кинестетические, слуховые, тактильные элементы и шрифт Брайля.

У *Unique* есть отдельные брошюры, посвященные обучению, дальнейшему образованию и подготовке к работе.

«Она отстает от сверстников, но повторение и упорство помогают ей достичь многого! Она постоянно осваивает новые навыки и, несомненно, продолжит нас удивлять».

«Чтобы освоить новые понятия и правила, ему необходимо время. Поэтому, когда проходим что-то новое, мы не спешим и уделяем внимание каждой детали в течение продолжительного периода».

«Ей приходится прилагать больше усилий, чем большинству детей, почти во всем, но она чрезвычайно целеустремленная и проявляет невероятное упорство и стойкость. У нее отличная способность чувствовать ритм, запоминать песни и разучивать танцы. Она любит танцевать и заниматься музыкой».

■ Поведенческие особенности

У детей с синдромом Малан часто наблюдаются различные поведенческие особенности, такие как повышенная тревожность, трудности с переключением внимания и деятельности, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), агрессивное поведение, иногда склонность к самоповреждению. У некоторых детей проявляется расстройство аутистического спектра. Также может отмечаться нарушение сна.

Обычно таким детям помогает четкий распорядок дня, поощрение/позитивное подкрепление и другие методы контроля поведения. Также могут быть эффективными усилия по внедрению стратегий для преодоления коммуникативных проблем и других трудностей (например, желудочно-кишечного дискомфорта).

У *Unique* есть отдельные брошюры о сложном поведении и нарушениях сна.

«Наша дочь – невероятно ласковый и любящий ребенок. Она наполняет все вокруг любовью и каплей магии. Она очень легко заставляет всех улыбаться!»

«Он общительный и, как правило, радостный. Изменение режима и громкие звуки влияют на его настроение. Он много спит. Когда у него проблемы с коммуникацией, возникает тревожность и агрессия».

«В большинстве случаев она очень позитивная и общительная. Может испытывать трудности при переходе от любимого занятия к менее предпочтительному. Любит общаться. Легко становится раздражительной и капризной, когда устала, голодна или плохо себя чувствует».

■ Речь и язык

У детей с синдромом Малан обычно наблюдается определенная степень задержки речевого и языкового развития, и многие из них могут испытывать трудности с координацией движений губ, челюстей и языка для произношения правильных звуков (апраксия речи). Результат окончательного становления речи вариателен, однако некоторые дети могут так и не заговорить. Дети, у которых речь все-таки развивается, могут произносить отдельные слова, короткие словосочетания или простые предложения. У некоторых детей получается лучше развить навыки общения и расширить словарный запас.

Осмотр логопеда помогает выявить индивидуальные трудности ребенка, что позволяет подобрать подходящие именно ему регулярные терапевтические занятия. В тех случаях, когда у ребенка не развивается речь или у него крайне ограниченный словарный запас, подбирают методы альтернативной и дополнительной коммуникации, такие как использование жестов, пиктограмм, тактильных сигналов, упрощенный/адаптированный язык жестов, а также высокотехнологичные коммуникационные системы (с использованием вспомогательных средств). Применение вышеперечисленных способов позволяет некоторым детям эффективнее выражать свои мысли и потребности.

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная [коммуникации](#).

«Моей дочери 3,5 года, и она не умеет говорить. Она много лепечет и пытается повторять слова, но только мы, ее родители, понимаем, что она пытается сказать. Использует жест «сердце» для слова «люблю» и «еще». Однако она вполне неплохо сообщает нам о том, что она хочет, подводя нас к нужному предмету и указывая на него».

«Только недавно он начал произносить больше слов, но он не может произносить целые предложения. Хотя он уже взрослый. Слова звучат нечетко для тех, кто плохо его знает».

«Наш сын может общаться, произнося развернутые предложения. Помню, когда он был совсем маленьким, мы очень боялись, что он не сможет заговорить. Но он превзошел все наши ожидания, и мы считаем огромной удачей, что он научился общаться на таком хорошем уровне».

■ Кормление

Проблемы с кормлением новорожденных с синдромом Малан встречаются довольно часто. Низкий мышечный тонус может вызвать трудности с глотанием, из-за чего некоторые младенцы слабо сосут грудь. У некоторых младенцев также наблюдается гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭРБ), при котором пища из желудка поднимается обратно по пищеводу в ротовую полость. Такое состояние может потребовать лечения. Также были отмечены такие проблемы, как трудности с пережевыванием пищи и поперхивание.

Состояние некоторых детей значительно улучшилось после помощи в центре грудного вскармливания, где можно пройти обследование и получить консультацию и рекомендации врача по устранению проблем с питанием и питьем.

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная [кормлению](#).

«После бесчисленных часов работы с консультантом по грудному вскармливанию и множества попыток наладить кормление, мы пришли к выводу, что наш сын не способен правильно захватить грудь. Позже мы выяснили, что его неспособность правильно захватить грудь была вызвана низким мышечным тонусом и высоким аркообразным нёбом».

«После первоначальных трудностей с грудным вскармливанием у нас возникли сложности с переходом на самоприкорм. Навык самостоятельного приема пищи начал формироваться только после 1 года и 2 месяцев».

■ Рост и вес

У многих детей с синдромом Малан, описанных в медицинской литературе на данный момент (2024 год), отмечается чрезмерно быстрый рост. У большинства детей наблюдается увеличение размера головы (макроцефалия). Костный возраст детей также опережает их фактический возраст. И после младенческого возраста рост превышает средние показатели.

«Моя дочь очень высокая. Ей всего три года, но люди постоянно говорят, что она выглядит старше. У нее большая голова, и в младенчестве ее голову измеряли каждые две недели».

«Она очень высокая для своего возраста. Хотя вес ее относительно нормальный, выглядит она довольно худощавой».

■ Пубертатный период

Информации о половом созревании у детей с синдромом Малан не так много. Некоторые родители детей с задержкой развития часто обеспокоены способностью их дочери справиться с менструацией и некоторым из них может потребоваться консультация педиатра по поводу способов регуляции менструальной гигиены во время менструального цикла. Родителям стоит следить за тем, не развивается ли у ребенка искривление позвоночника (сколиоз) (см. раздел «Позвоночник»).

У *Unique* есть отдельная брошюра о пубертатном периоде.

«Для моего сына этот период жизни был непростым. Занятия спортом здорово помогли выплеснуть энергию».

«В этот период [полового созревания] справиться с его поведением стало сложнее. Но потом все вернулось в норму».

■ Взросление и зрелость

Опыт взрослой жизни у людей с синдромом Малан может сильно различаться и зависит от ряда факторов. К ним относятся степень неспособности к обучению, степень задержки развития, наличие других проблем со здоровьем, а также степень и доступность раннего вмешательства и варианты предпринятого лечения.

Взрослые с синдромом Малан в разной степени самостоятельны. Некоторые работают в формате сопровождаемого трудоустройства под чьим-нибудь присмотром. Большая часть живет с родителями или в условиях сопровождаемого проживания (например, в социальных домах и пансионатах), где им доступна поддержка специалистов.

Родителям стоит заранее узнать, как будет организована образовательная и медицинская поддержка ребенка по мере его взросления.

У *Unique* есть отдельная брошюра о взрослении.



Проблемы со здоровьем

Ниже перечислены проблемы со здоровьем, которые встречаются у некоторых детей с синдромом Малан. Важно отметить, что они наблюдаются не у всех детей.

■ Заболевания сердца

На данный момент было выявлено несколько случаев заболевания сердца у людей с синдромом Малан. Они могут быть или врожденными, или развиться позже. Если у ребенка подозревают заболевание сердца, его могут диагностировать с помощью электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиограммы (УЗИ сердца) или рентгена грудной клетки. Спектр заболеваний сердца разнообразен и включает аномалии размеров и структуры сердечной мышцы и клапанов. Наиболее часто встречается аневризма аорты – расширение одного из ее участков.

«В три года у нее выявили расширение аорты. Мы проверяем состояние аорты ежегодно, пока поводов для тревоги нет».

■ Аномалии развития головного мозга

У некоторых детей имеются структурные аномалии мозга, которые можно выявить с помощью МРТ (магнитно-резонансной томографии) или КТ (компьютерной томографии). Выявленные изменения различны,

но среди них встречаются недоразвитие (гипоплазия) белого вещества, соединяющего два полушария мозга (мозолистое тело), мальформация Киари I типа (опущение нижней части мозга в центральный канал спинного мозга), вентрикуломегалия (увеличение желудочков мозга), повреждение белого вещества, расположенного вокруг боковых желудочков мозга (перивентрикулярная лейкомаляция), а также скопление жидкости в полостях мозга (гидроцефалия).

■ Судороги

У некоторых детей с синдромом Малан наблюдаются различные виды судорог (внезапного и неожиданного изменения электрической активности мозга). В зависимости от пораженных участков мозга симптомы могут различаться, но обычно включают временную дезориентацию, неконтролируемые подергивания и потерю сознания или ясности мышления. Судороги могут возникнуть в любом возрасте, а сами приступы могут быть как единичными, так и регулярными. У некоторых пациентов могут наблюдаться судороги сразу нескольких типов. Для измерения и записи электрической активности мозга применяют такие медицинские исследования, как электроэнцефалография (ЭЭГ) и видеоэлектроэнцефалография (видео-ЭЭГ). В сочетании с другими методами они помогают определить тип судорожного приступа.

*Выделяют несколько разновидностей судорог:

Фебрильный приступ. Возникает, когда у ребенка высокая температура.

Эпилептический приступ с кратковременным отключением сознания без видимых судорог (абсанс).

Характеризуется изменением поведения, при котором ребенок будто «выключается». Иногда сопровождается неподвижным взглядом, подергиванием век или прищмокиванием губами. Абсансы обычно кратковременны и часто длятся менее тридцати секунд.

Атипичный абсансный приступ. Ребенок может выглядеть растерянным и ни на что не реагировать несколько минут (значительно отличается от типичного абсанса).

Инфантильные спазмы. Это тип приступов, возникающих друг за другом, у младенцев в возрасте от 3 до 10 месяцев. Чаще всего он наблюдается при пробуждении. Может проявляться как явно, так и слабо, и представляет собой резкие кратковременные сгибания и (или) разгибания туловища и конечностей.

Генерализованный тонико-клонический приступ. В начале приступа в обоих полушариях головного мозга возникает патологическая электрическая активность. Такой приступ включает фазу сокращения мышц, за которой следуют судороги.

Генерализованный миоклонический приступ. Представляет собой непроизвольное и внезапное сокращение мышц всего тела, обычно рук или ног. Каждый миоклонический приступ длится долю секунды, максимум – секунду.

Миотонический приступ. Характеризуется напряжением мышц тела.

Миоклонически-атонический приступ. Представляет собой непроизвольное и внезапное сокращение мышц, за которым следует сильное снижение мышечного тонуса нижних конечностей, из-за чего человек падает.

Приступы могут вызывать сильное беспокойство у семей и выглядеть пугающе, но в большинстве случаев их удастся контролировать с помощью терапии. Если у ребенка впервые случился приступ судорог, важно убрать находящиеся рядом опасные предметы, чтобы он не травмировался, и обратиться за медицинской помощью. Родителям рекомендуется совместно с лечащим врачом разработать план действий при судорогах, чтобы знать, как действовать в случае приступа.

■ Запоры

У детей с синдромом Малан часто бывают запоры, что может быть связано как с низким мышечным тонусом, недостаточной физической активностью, диетой с низким содержанием клетчатки, малым потреблением жидкости, так и с другими факторами, которые еще не до конца изучены. Возможные причины запоров

важно обсуждать с патронажным работником или врачом. Они могут порекомендовать скорректировать диету ребенка, предложить препараты для размягчения стула или слабительные средства. Некоторым детям при особо тяжелых симптомах помогают клизмы.

■ Нарушения эндокринной системы

Иногда у детей с синдромом Малан могут наблюдаться состояния, влияющие на гормональный фон. Среди таких нарушений – септо-оптическая дисплазия (аномалия головного мозга, которую можно легко выявить с помощью МРТ), поражающая глаза и гипофиз, а также влияющая на раннее развитие головного мозга.

■ Нарушение зрения

У детей с синдромом Малан часто наблюдаются проблемы со зрением. Зарегистрирован широкий спектр состояний, приводящих к нарушениям зрения, при этом у одного пациента может наблюдаться сразу несколько проблем. К ним относятся нарушение положения глаз (косоглазие (страбизм)), при котором один или оба глаза направлены внутрь, наружу, вверх или вниз, что можно корректировать с помощью окклюзии (повязки), очков, упражнений или хирургической коррекции. Также отмечены неконтролируемые движения глаз (нистагм), уменьшение размера зрительного нерва, вызывающее потерю зрения (гипоплазия зрительного нерва), а также истончение или побледнение зрительного нерва (атрофия зрительного нерва) и церебральные нарушения зрения (ЦНЗ).

«Когда наш сын был маленьким, нам казалось, что он просто неуклюжий... Теперь, когда уже поставлен диагноз, думаю, у него все-таки ЦНЗ. Может легко споткнуться на новом месте, а на незнакомой территории старается взять кого-нибудь за руку».

«У моей дочери косоглазие [страбизм]. С 8 месяцев до 2,5 лет было очень заметно. Потом постепенно прошло. Теперь это видно только сразу после пробуждения, а еще когда она устает».

■ Нарушение слуха

Некоторые дети рождаются с нарушением слуха, что может быть выявлено на аудиологическом скрининге слуха в роддоме. Может наблюдаться кондуктивная тугоухость (потеря слуха), при которой затруднено проведение звуковых сигналов во внутреннее ухо, и нейросенсорная тугоухость, при которой могут быть нарушены функции внутреннего уха, иногда и улитки или слухового нерва (этот нерв передает звуковые сигналы в мозг); возможно сочетание кондуктивной и нейросенсорной тугоухости.

Многие виды тугоухости поддаются коррекции с помощью слуховых аппаратов. Поскольку дети подвержены риску задержки речевого развития, родителям следует принимать меры уже на ранних стадиях: заниматься развитием речи ребенка дома или в специальном учреждении.

У многих детей возникает экссудативный отит, при котором за барабанной перепонкой скапливается жидкость. Данное заболевание может усугубиться из-за слишком узких наружных ушных каналов или избытка серы в них. Экссудативный средний отит – это тип кондуктивной тугоухости, который лечится, как правило, с помощью введения в барабанную перепонку аэрационных трубок. Это оперативное вмешательство может потребоваться повторно. Не всегда возможно восстановить слух путем аэрации пространства за барабанными перепонками (среднее ухо), поэтому, хоть и достаточно редко, в качестве временной или долгосрочной меры могут использоваться слуховые аппараты.

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная [нарушениям слуха](#).

«Мы регулярно проверяем слух, и он всегда в норме».

«В роддоме дочери проводили проверку слуха и выявили нарушения. Левое ухо не реагировало, поэтому нас направили к сурдологу-оториноларингологу. Врач проводил различные тесты на протяжении трех лет. В 3 года при очередной проверке отклонений не нашли. Нам сообщили, что наблюдение больше не требуется».

■ Дыхание

У младенцев и детей с редкими хромосомными и генетическими заболеваниями чаще возникают проблемы с дыханием. Обычно с возрастом эти проблемы становятся менее выраженными, хотя могут и сохраняться на протяжении всего детства. Также дети с синдромом Малан могут иметь предрасположенность к аллергиям и астме, которые иногда провоцируются респираторными инфекциями. К другим нарушениям относятся апноэ (когда во время сна нарушается ритм дыхания) и слабость дыхательных путей, которая может вызывать их закупорку (ларингомалация).

■ Кисти и стопы

У детей с синдромом Малан часто наблюдаются слабовыраженные аномалии кистей и стоп. Наиболее распространенными среди них являются удлиненные пальцы рук и ног (арахнодактилия) и плоскостопие (пронация стопы). У некоторых детей изменения выражены минимально и не требуют лечения. Остальным может помочь массаж, ортезы и физиотерапия. Лечение подбирается индивидуально для каждого ребенка. В отдельных случаях может быть рекомендована хирургическая коррекция.

■ Позвоночник

У некоторых детей может развиваться искривление позвоночника: боковое искривление (сколиоз), округление верхней части спины (кифоз) или кифосколиоз (сочетание кифоза и сколиоза). Искривление лечат с помощью физиотерапии и упражнений, а также путем ношения ортопедического корсета. В отдельных случаях может потребоваться операция. Кроме того, крайне важен тщательный осмотр у опытного ортопеда.

■ Другие заболевания костно-мышечной (опорно-двигательной) системы

Некоторые дети получают переломы костей даже от незначительных повреждений или падений. Если ребёнок жалуется на дискомфорт и неприятные ощущения, может потребоваться осмотр у ортопеда.

■ Аномалии суставов

Аномалии суставов являются отличительной особенностью синдрома Малан. К ним относится чрезмерная подвижность (гипермобильность) суставов (локтевого, лучезапястного, коленного, тазобедренного), то есть конечности таких младенцев и детей могут принимать невозможные для других людей положения. Хотя сама по себе гипермобильность суставов не всегда является проблемой, она может проявляться болью в суставах и мышцах, простым изменением положения (смещением) суставов, повреждениями, включая растяжение связок, более быстрым износом суставов. Детям с очень подвижными суставами могут потребоваться физиотерапия, массаж или дополнительные бандажи (средства фиксации, шины), пока они не будут способны ходить. В очень редких случаях, когда суставы экстремально тугие, может потребоваться операция и удлинение сухожилия для увеличения диапазона движения. У некоторых детей наблюдается та или иная степень дисплазии тазобедренного сустава, при которой он легко смещается. Это может проявиться при рождении или развиваться позднее. В обоих случаях прибегают к наложению шины, при необходимости – обездвиживанию с помощью гипса и иногда хирургическим вмешательством.

■ Кожные заболевания

У некоторых детей с синдромом Малан наблюдаются кожные заболевания, распространенные также среди остального населения, такие как экзема, которая характеризуется зудом, покраснением и воспалением кожи. Лечащий врач сможет порекомендовать правила по уходу за кожей, смягчающие средства и другие методы лечения, которые помогут облегчить симптомы. Также были отмечены случаи сосудистых аномалий, такие как пламенеющий невус (винное пятно) и гемангиома (аномальное скопление кровеносных сосудов на коже или под ней, которое может выглядеть как родимое пятно красного цвета).

■ Зубы

У детей с синдромом Малан очень часто наблюдаются проблемы с зубами. Родители сообщают о таких проблемах, как уменьшенная ротовая щель (микростомия), недоразвитая челюсть (микрогнатия), скученность зубов и кариозные полости. Повышенное внимание к здоровью зубов позволяет свести к минимуму осложнения от кариеса и эрозии зубов (из-за скрежетания). Детям и взрослым рекомендуется

воспользоваться услугами специализированных стоматологических клиник, где при необходимости проведут лечение под общим наркозом.

У *Unique* есть отдельные брошюры об [уходе за зубами детей](#) и [распространенных проблемах с зубами](#).

■ Грыжи

Некоторые дети рождаются с грыжей, то есть с выпячиванием органа или жировой ткани через ослабленные участки в окружающей мышечной или иной ткани. Встречаются также случаи пупочной грыжи (грыжа в пупке или рядом с ним).

■ Нёбо

Аномалии развития нёба (верхней стенки полости рта) могут быть незаметны для окружающих, как в случае с высоким аркообразным нёбом. Они могут влиять на трудности с кормлением, проблемы со слухом, прорезывание зубов и речь.

■ Аномалии почек и мочевыводящих путей

Некоторые дети рождаются с незначительными отклонениями в развитии почек и/или мочевыводящих путей. Для лечения инфекций мочевыводящих путей могут потребоваться антибиотики. Антибиотики также могут применяться для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Среди аномалий: увеличение почек (реномегалия), которое можно обнаружить в середине беременности во время диагностики аномалий развития плода. В редких случаях возможно развитие гидронефроза из-за нарушения оттока мочи. В легкой форме гидронефроз лечения не требует, будет достаточно наблюдения врача. В более тяжелых формах возможны инфекции мочевыводящих путей, которые лечат антибиотиками, в редких случаях, может потребоваться установка катетера для отведения мочи, чтобы предотвратить повреждение почек.

Также были зарегистрированы случаи почечного (уретрального) рефлюкса, при котором происходит попадание мочи из мочевого пузыря обратно в почку, что потенциально ведет к разрушению почки и приводит к инфекциям мочевыводящих путей.

■ Аномалии половых органов

Известны случаи легкой формы аномалий развития половых органов у мальчиков. Самые распространенные случаи – неопущение яичек (крипторхизм) и перекрут яичек. При необходимости многие из них могут быть исправлены хирургическим путем.

■ Нарушение работы вегетативной нервной системы

Многие родители сообщают о том, что у ребенка нарушена терморегуляция, а также наблюдаются повторяющиеся эпизоды рвоты, потери сознания и/или избыточное потоотделение. Они также рассказывают о том, что ребенок «перегревается», вследствие чего у него начинают гореть щеки и краснеют руки. Известны и другие признаки нарушения кровообращения, такие как мраморная кожа, пятнистость кожи, выражающаяся красными или фиолетовыми пятнами, которые могут возникать на любой части тела (сетчатое ливедо). Все эти признаки могут свидетельствовать о нарушениях, возникающих в работе вегетативной системы (вегетативной дисфункции).

■ Опухоли

В очень редких случаях развиваются злокачественные новообразования (опухоль Вильмса, остеосаркома ребра). Общий показатель заболеваемости среди пациентов с синдромом Малан составляет около 2% (2 человека из 100). Также сообщается о случаях развития доброкачественных (не раковых) опухолей и кист в [головном мозге](#).

■ Болезни с поздним началом (заболевания у взрослых)

Иногда у людей с синдромом Малан некоторые заболевания, в том числе судороги или эпилепсия, развиваются в более позднем возрасте. По словам родственников, у некоторых взрослых выявлялись психические расстройства. Крайне редко у взрослых с этим синдромом наблюдаются признаки преждевременного старения. На данный момент (2024 год) не сообщалось о том, что синдром Малан связан с сокращением продолжительности жизни.



Насколько распространен синдром Малан?

Синдром Малан встречается крайне редко. В настоящее время (на 2024 год) в медицинской литературе описано около 100 пациентов с мутациями в гене *NFIX*. При этом всего известно о 350 случаях. Ожидается, что количество диагностированных случаев будет увеличиваться по мере повышения осведомленности об этом синдроме и доступности генетических исследований.

Почему это произошло?

При зачатии ребенка генетический материал родителей (ДНК) копируется в яйцеклетку и сперматозоид, при слиянии которых образуется эмбрион. Копирование генетического материала не всегда проходит идеально, поэтому иногда в генетическом коде детей возникают случайные изменения (мутации), которых нет в ДНК родителей. Такие изменения естественны и не связаны с питанием родителей, окружающей средой или их образом жизни. Большинство таких изменений в ДНК не имеет очевидного влияния. Но в редких случаях эти изменения могут привести к проблемам со здоровьем или повлиять на развитие ребенка. Если такая случайная мутация нарушает функцию гена *NFIX*, то ребенок рождается с *NFIX*-ассоциированным синдромом. Почти во всех случаях, выявленных к настоящему времени (2024 год), генетические изменения, описанные в литературе, были случайными (или “*de novo*”). Это означает, что в семье наблюдаемого пациента мутация произошла впервые. В редких случаях у одного из родителей может быть та же мутация гена лишь в некоторых яйцеклетках или сперматозоидах (такое явление называется [герминальный мозаицизм](#)) или в других клетках ([соматический мозаицизм](#)). В этом случае мутация может передастся ребенку. Однако важно понимать, что мы не можем никого упрекать в наличии таких вариантов в ДНК, и ни один из родителей не виноват в изменении ДНК их ребенка.

Может ли это повториться при следующей беременности?

Вероятность рождения еще одного ребенка с редким генетическим заболеванием зависит от генетического кода родителей. На сегодняшний день (2024 год) у большинства пациентов с синдромом Малан генетические изменения возникают *de novo*, что означает, что ни у одного родителя не было обнаружено такой же мутации в гене *NFIX*, как у их ребенка. Таким образом, вероятность рождения еще одного ребенка в семье с синдромом Малан обычно составляет менее 1%.

Одной из возможных причин повторной передачи этой мутации может стать редкое явление – [герминальный мозаицизм](#), о котором упоминалось выше. В этом случае родитель является носителем генетической мутации, однако она затрагивает только некоторые яйцеклетки или сперматозоиды. По этой причине мутацию невозможно выявить с помощью генетического тестирования на материале крови родителей.

В медицинской литературе описано три случая выявления герминального мозаицизма у одного из родителя. А также описан один случай соматического мозаицизма, при котором у одного из родителя при генетическом тестировании был выявлен соматический мозаицизм (то есть изменение затрагивало клетки организма, а не яйцеклетки и сперматозоиды).

У *Unique* есть краткая общая брошюра, посвященная [мозаицизму](#), освещающая данный феномен.

Для оценки риска рождения последующего ребенка с синдромом Малан, семья может проконсультироваться с врачом – клиническим генетиком. У *Unique* есть отдельные брошюры, посвященные [планированию следующего ребенка](#), [пренатальному генетическому тестированию и диагностике](#), [консультации с клиническим генетиком](#) и [поддержке братьев и сестер ребенка с редким генетическим отклонением](#).

Можно ли вылечить синдром Малан?

Синдром Малан вылечить невозможно, поскольку генетические изменения происходят еще на стадии формирования и развития плода. Однако, зная диагноз, специалисты могут подобрать ребенку подходящее обследование и медицинскую помощь.

Клинические рекомендации

■ Сразу после постановки диагноза

Если оценка не проводилась в рамках диагностики, после постановки диагноза следует оценить, как проявляется синдром Малан у конкретного пациента. Это позволит определить, какие признаки синдрома наиболее выражены и степень их тяжести.

■ Поддерживающая терапия

Дети с синдромом Малан должны находиться под наблюдением многопрофильной команды врачей. В такую команду должен входить **врач-педиатр (в поликлинике или стационаре)**, который будет осуществлять общее наблюдение, отслеживать рост, развитие и поведение ребенка, а также взаимодействовать с профильными специалистами. Как правило, при поддержке людей с синдромом Малан совместно работают врачи разных направлений, такие как:

Невролог – врач, который специализируется на заболеваниях головного и спинного мозга и периферической нервной системы.

Офтальмолог – врач, который специализируется на заболеваниях глаз и нарушении зрения.

Кардиолог – врач, который специализируется на заболеваниях сердца.

Ортопед – врач, который специализируется на заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Сурдолог (аудиолог) – врач, который специализируется на диагностике, лечении и профилактике нарушений слуха и равновесия.

Отоларинголог – врач, который специализируется на заболеваниях уха, горла и носа.

Гастроэнтеролог – врач, который специализируется на заболеваниях органов пищеварительной системы.

Уролог – врач, который диагностирует и лечит заболевания мочевыделительной системы.

Эндокринолог – врач, который специализируется на заболеваниях эндокринной системы.

■ Лечение и терапия

Своевременное и раннее вмешательство может принести ощутимую пользу, поэтому рекомендуется провести тестирование для оценки конкретных индивидуальных потребностей. **Индивидуальная программа обучения** (например, так происходит в США), **индивидуальный план образования, лечения и ухода** (так происходит в Великобритании) или соответствующий документ в других странах может быть оформлен после того, как ребенок прошел обследование. Это поможет обеспечить медицинскую и социальную помощь, необходимую для удовлетворения потребностей ребенка.

К методам терапии и лечения, которые могут быть полезны людям с синдромом Малан, относятся:

- **Физическая терапия:** назначается людям с последствиями травм, заболеваний или особенностями развития и включает лечебные упражнения, мануальную терапию, обучение и индивидуальные рекомендации. Специалист может также дать советы по управлению болевыми ощущениями.
- **Эрготерапия:** помогает осваивать и сохранять навыки, необходимые для повседневной жизни через специально подобранные виды деятельности. При генетических заболеваниях эрготерапевт работает над развитием общей и мелкой моторики и подбирает вспомогательные средства, облегчающие выполнение рутинных повседневных задач.

- **Специалист по ориентации и мобильности:** сопровождение специалиста может существенно повысить безопасность и уверенность в передвижении. Проводится оценка условий домашней и школьной обстановки и окружающего пространства с последующим подбором необходимых изменений. Также осуществляется работа с семьей и педагогами, направленная на учет особенностей зрительного восприятия и адаптацию среды.
- **Логопедическая терапия:** направлена на развитие речи, понимания языка и коммуникативных навыков.
- **Педагог по работе с детьми с нарушением зрения:** педагог использует специализированные методы оценки, такие как функциональная оценка зрения и оценка ведущих способов получения информации, и может проводить консультации как на дому, так и в образовательной среде. Также осуществляется работа с семьей и педагогами, направленная на учет особенностей зрительного восприятия и адаптацию среды.
- **Педагог для людей с нарушением слуха:** педагог проводит консультации и работает с людьми с различной степенью снижения слуха. Педагог работает над навыками отстаивать свои интересы, создавать выразительную и понятную речь, использовать слуховые технологии; расширением словарного запаса и формированием навыков самостоятельного взаимодействия с окружающими. Кроме того, разрабатываются индивидуальные планы обучения.
- **Поддержка людей с одновременным нарушением слуха и зрения:** специалисты обладают специальной подготовкой и работают с любыми формами одновременного нарушения зрения и слуха.
- **Поведенческая терапия:** ранняя консультативная помощь может быть полезной для понимания поведенческих особенностей ребенка.

■ Медицинское наблюдение

Регулярное наблюдение позволяет своевременно отслеживать проявления синдрома Малан и оценивать эффективность терапии. В план наблюдения могут входить:

- регулярные профилактические осмотры у стоматолога;
- оценка состояния нёба (особенно при трудностях с кормлением и речью);
- контроль положения яичек у мальчиков;
- периодические осмотры у кардиолога;
- неврологическое наблюдение, включая МРТ и ЭЭГ при наличии эпилептических проявлений;
- оценка состояния костно-мышечной системы;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Текущие исследования и исследования в области новых методов терапии при синдроме Малан

Генетическое изменение, вызывающее синдром Малан, влияет на формирование головного мозга и других частей тела еще до рождения. Таким образом, даже в будущем полное излечение маловероятно, поскольку к моменту постановки диагноза мозг уже сформирован. Тем не менее, исследования по улучшению методов терапии поведенческих нарушений и лечения различных проявлений синдрома Малан, например, судорог, продолжаются. Несмотря на то, что синдром Малан относится к редким генетическим заболеваниям, в настоящее время активно проводятся исследования по изучению функций гена *NFIX* и механизмов регуляции его функции.

Отдельное место занимают исследования течения заболевания, в рамках которых собираются подробные данные от пациентов и их семей, что позволяет лучше понять спектр проявлений синдрома и то, как они меняются с течением времени. Обычно это происходит в формате анкетирования. В настоящее время существует несколько подобных исследований, открытых для участия людей с синдромом Малан.

Исследования, посвящённые изучению синдрома Малан:

Sanford CoRDS («Централизованное хранилище данных для редких заболеваний», Медицинский центр Университета Сэнфорда)

RARE-X (платформа для сбора, стандартизации и безопасного обмена данными о редких заболеваниях)

Подробную информацию о клинических исследованиях, связанных с определенным заболеванием или геном, можно найти на сайте [Home | ClinicalTrials.gov](#).

Семьи рассказывают...

«Способность замечать и ценить маленькие радости всегда важнее того, что мы не можем изменить».

«Примите диагноз и присоединитесь к обществу людей с редкими заболеваниями и группам поддержки, к ресурсам, которые предлагаются таким людям. Сфокусируйтесь на удовлетворении основных потребностей вашего ребенка, убедитесь, что обеспечили его подходящей терапией и осуществили необходимые вмешательства, чтобы создать наилучшие возможные условия жизни. Затем постарайтесь сделать остальные моменты настолько легкими, позитивными и любящими, насколько это возможно. Не стесняйтесь обращаться за дополнительной поддержкой, если чувствуете, что что-то идет не так или не получается делать на ежедневной основе».

«Нам поставили диагноз примерно год назад. Если бы я могла вернуться в прошлое, я бы сказала себе, что это нормально какое-то время оплакивать то, что могло бы быть. Также важно задуматься о том, какие предрассудки, связанные с инвалидностью, формируют подобные чувства. Вот, что я знаю теперь: мой ребенок уникален и совершенно замечателен. Ее улыбка освещает комнату, а ее любовь безгранична. Все, кто знают ее, любят ее. И это потрясающее знать ее и праздновать каждое ее достижение. То, что мы обычно принимаем как должное, делает каждый шаг в жизни моего ребенка волшебным! А также всех друзей, с которыми мы встретились на пути 😊».

«Она любит, когда ее хвалят – особенно аплодисменты! Каждый день она учит нас всех, как стать лучше!»

Источники

Данная брошюра содержит информацию из медицинской литературы, а также сведения, полученные от участников Фонда синдрома Малан. В 2024 году в *Unique* было 7 человек с синдромом Малан.

Список литературы

Grens K (2024) Epilepsy and overgrowth-intellectual disability syndromes: a patient organization perspective on collaborating to accelerate pathways to treatment. *Ther Adv Rare Dis.*, May 31;5: 1-12. PMID: 38827639. [Ссылка на статью](#)

Huynh, TN (2024) Natural history in Malan syndrome: survey of 28 adults and literature review. *Orphanet J Rare Dis.*, 19: 282. [Ссылка на статью](#)

Klaassens, M (2015) Malan syndrome: Sotos-like overgrowth with de novo NF1X sequence variants and deletions in six new patients and a review of the literature. *European Journal of Human Genetics*, 23(5): 610–615. [Ссылка на статью](#)

Macchiaiolo M (2022). A deep phenotyping experience: Up to date in management and diagnosis of Malan syndrome in a single center surveillance report. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17: 235. [Ссылка на статью](#)

Priolo M (2024) NF1X-Related Malan Syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. [Ссылка на статью](#)

Priolo M (2018) Further delineation of Malan syndrome. *Human Mutation*, 39 (9): 1226–1237. [Ссылка на статью](#)

Примечание: * отмечены статьи, находящиеся в открытом доступе и которые можно найти на сайте: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Информация и поддержка



Группа поддержки для родителей детей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West,

Oxted, Surrey, RH8, 9EE, UK,

Тел.: +44(0)1883 723356

info@raredhromo.org | www.raredhromo.org

UniqDe – это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Пожертвование можно сделать на официальном сайте:

www.raredhromo.org/donate Помогите нам помочь вам!

Сайты и группы в Facebook*:

*Деятельность Meta (Facebook и Instagram) запрещена в России

Malansyndrome.org – наша миссия заключается в улучшении жизни людей с синдромом Малан и их семей в мировом сообществе посредством поддержки, распространения информации и исследований.



www.facebook.com/MalanSyndromeFoundation?mibextid=LQQJ4d

www.instagram.com/malansyndromefoundation/?igsh=MWw3NjFsMHFiZ29iNA%3D%3D&utm_source=qr

Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, диагностики генетических отклонений и контроля их течения, необходимо обратиться к специалисту. На момент публикации сведения, содержащиеся в данной брошюре, считаются наиболее актуальными, но в связи с постоянным изменением и пополнением информационной базы о генетических заболеваниях некоторые данные могут корректироваться. Данная брошюра была составлена Мэдди Джонс (магистр наук, сертифицированный генетический консультант), доктором Кристалом Делаграмматикас (директор по исследованиям Фонда синдрома Малан), Ким Вентарола (президент Фонда синдрома Малан), UniqDe и проверена доктором Мануэлой Приоло (доктор медицинских наук) больницы Антонио Кардарелли в Неаполе, Италия.

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqDe. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнили Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик, заведующая лабораторией цитогенетики ГМГЦ ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. А. С. Логинова ДЗМ; врач-лабораторный генетик Отдела клинической и предиктивной генетики ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б. В. Петровского», Москва, Россия и Мартемьянова Анастасия Ивановна, биолог лаборатории цитогенетики ГМГЦ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ Москва, Россия.

Russian translation 2026(EV/AP)

Copyright © UniqDe 2024

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями.

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса 5460413