

## Ранняя диагностика синдрома Барде–Бидля, ассоциированного с ожирением

Н.Н. Волеводз, И.А. Ерёмина, Т.В. Семичева

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий  
(дир. – член-корр. РАМН, проф. Г.А.Мельниченко), Москва

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является увеличение распространенности ожирения среди детей и подростков. Поздняя диагностика и несвоевременно начатое лечение приводят к развитию серьезных осложнений, таких, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

В настоящее время известны достаточно редко встречающиеся синдромы, ассоциированные с ожирением: синдром Прадера–Вилли, Барде–Бидля, Альстрема.

Синдром Барде–Бидля – заболевание, характеризующееся ожирением центрального генеза, пигментным ретинитом, полидактилией, умственной отсталостью, гипогонадизмом и дисфункцией почек.

Впервые в 1866 г. английский офтальмолог J.Z. Laugence и американский офтальмолог R.Ch. Moon описали синдром, включающий пигментную дистрофию сетчатки, гипогонадизм, ожирение и умственную отсталость, а в 1920 г. французский врач G. Bardet и чешский терапевт A. Biedl добавили к указанному симптомокомплексу полидактилию. Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля считался единым заболеванием. Однако впоследствии на основании различий клинических симптомов было выделено два синдрома. В отличие от синдрома Барде–Бидля, для синдрома Лоренса–Муна характерно отсутствие полидактилии и наличие прогрессирующей спастической параплегии и слабости дистальных групп мышц. Долгое время генетическая природа этих заболеваний была неизвестна. В последние годы выявлены ген-кандидаты, оказавшиеся одинаковыми для обоих заболеваний. Чаще всего отмечаются мутации в локусах BBS1 (11q13) [12], BBS2 (16q22) [11], BBS3 (3p13) [13], BBS4 (15q21) [5]. Вовлечение локуса BBS1 отмечено приблизительно у 45% европеоидных семей [4]. По всей видимости, синдромы Лоренса–Муна и Барде–Бидля являются фенотипическими вариантами генетически единого заболевания.



Рис. 1

Распространенность синдрома Барде–Бидля в Европе составляет 1:160 000. Однако она намного выше среди арабов-бедуинов Ближнего Востока (1:13 500), а также в Ньюфаундленде и Канаде [15].

Заболевание проявляется большой вариабельностью клинических симптомов. Из основных симптомов наиболее часто встречаются пигментный ретинит и другие изменения сетчатки (93%), ожирение (90%) и умственная отсталость (87%); полидак-

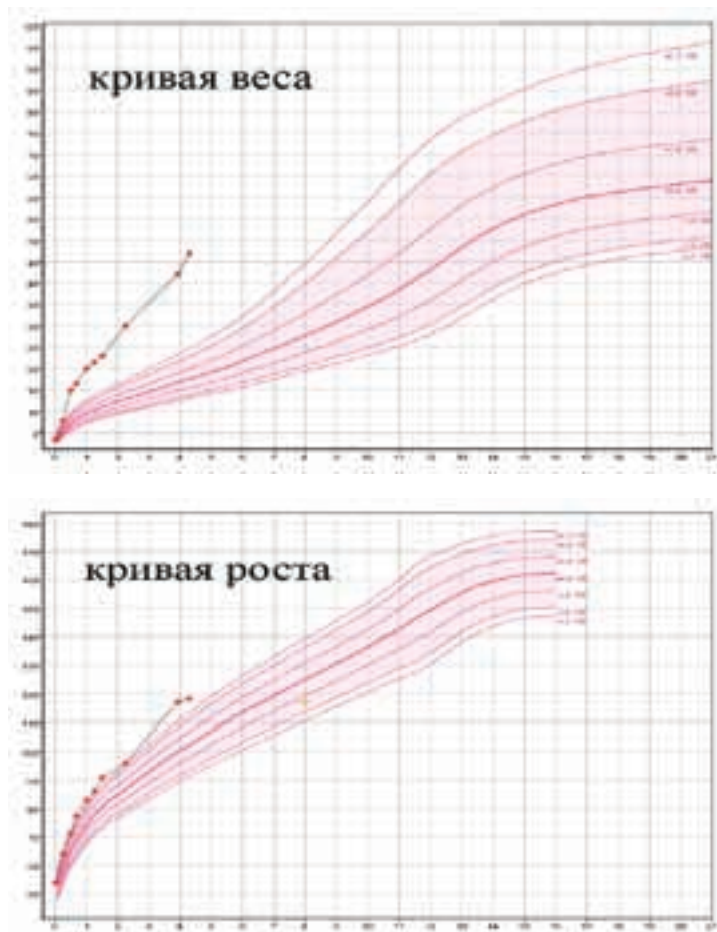


Рис. 2

тия обнаруживается у 60–70% больных [1]. Часто наблюдаются дефекты развития почек. Помимо основных симптомов при синдроме Барде–Бидля встречается задержка речевого развития, нарушение речи; брахидактилия, синдактилия; полиурия, полидипсия (нефрогенный несахарный диабет); атаксия; невыраженная спастичность, особенно нижних конечностей; сахарный диабет (2 типа); тесно посаженные зубы, гиподонтия, короткие корни зубов, высокое арковидное нёбо; врожденные пороки сердца; фиброз печени [3].

Ниже будет представлен клинический случай девочки с синдромом Барде–Бидля, у которой уже при рождении был заподозрен данный диагноз.

Пациентка Р.Ю., 4 года 3 месяца, поступила с жалобами на избыточную массу тела и высокий рост. Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 6 мес.; первых физиологических родов в срок. Масса тела при рождении 3500 г, рост 54 см. Раннее психомоторное развитие без особенностей. Уже при обследовании матери во время беременности по данным УЗИ плода было выявлено расширение ЧЛС с обеих сторон. С рождения у девочки выявили полидактилию обеих кистей и левой стопы. С 2 месяцев стали отмечать избыточное увеличение массы тела и темпов роста. В 6 месяцев при обследовании выявили двусторонний гидронефроз, вторичный пиелонефрит. Тогда же генетиком был поставлен диагноз синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля.

В возрасте 1,5 лет выполнено оперативное лечение полидактилии.

В 3 года 11 месяцев обследована в стационаре по месту жительства. При УЗИ щитовидной железы выявлено увеличение ее объема. Гормональный анализ: ТТГ – 4,35 мЕд/л; св. Т4 – 11,0 пмоль/л; инсулин натощак – 14,7 мЕд/мл (норма 6–27 мЕд/мл), через 2 часа после нагрузки глюкозой – 108 мЕд/мл. В ходе орального глюкозотолерантного теста гликемия: 0 мин – 3,9 ммоль/л, 60 мин – 7,3 ммоль/л, 90 мин – 5,1 ммоль/л, 120 мин – 5,3 ммоль/л. Рентгенография кистей рук: костный возраст соответствовал 8 годам. Назначена терапия L-тироксина в дозе 25 мкг в сутки и метформина 125 мг в сутки, которую девочка получала в течение 3 мес.

При поступлении в клинику рост – 118,3 см; SDS роста +3,6. Вес – 47 кг (рис. 1, 2), ИМТ – 33,58 кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ +5,63. Телосложение гиперстеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. По внутренним органам без особенностей. Половое развитие по Таннеру – 1.

В анализе крови: гиперхолестеринемия (5,3 ммоль/л), гипертриглицеридемия (2,3 ммоль/л). Базальный уровень ИФР-1, СТГ, ИРИ не превышал нормативных показателей. При офтальмологическом обследовании пигментного ретинита не выявлено. Диагноз был изменен на синдром Барде–Бидля, так как для синдрома

Лоренса–Муна характерна спастическая параплегия и отсутствие полидактилии. Назначена терапия по снижению веса: диета, глюкофаж в дозе 750 мг/сут на 6 мес.

Основными симптомами, позволившими поставить диагноз практически при рождении, в данном случае являются порок развития почек, полидактилия и ожирение. Трудности ранней диагностики синдрома Барде–Бидля заключаются в постепенном присоединении симптомов заболевания.

По данным литературы, полидактилия, по крайней мере, на одной из конечностей, обнаружена при рождении у 69% больных [3]. В большинстве случаев добавочные пальцы были полностью сформированы и расположены с латеральной стороны кисти или стопы, что было и у нашей пациентки. В некоторых случаях возможно сочетание полидактилии со сращением соседних пальцев (синдактилия) и их укорочением (брахидактилия). Иногда у больных отмечается только брахидактилия.

Полидактилия, выявляемая при рождении, может быть самостоятельным пороком развития и составляющей различных генетических синдромов. Например, синдром МакКусика–Кауфмана, диагностируемый в неонатальном периоде на основании классических симптомов: полидактилии и атрезии влагалища. Описаны случаи, когда поставленный в раннем детстве диагноз синдрома МакКусика–Кауфмана при развитии в последующем ожирения, умственной отсталости, пигментной дистрофии сетчатки был изменен на синдром Барде–Бидля [6, 10].

Следующим характерным проявлением данного синдрома является ожирение, и связано оно, как правило, с развитием полифагии в результате нарушения центральной регуляции пищевого рефлекса. Проявляется ожирение на 1–2-м году жизни, быстро прогрессирует, достигая III–IV степени.

По данным D. O’Dea и соавт., 88% пациентов имеют вес более 90 перцентиля [13].

Средний индекс массы тела у пациентов мужского пола составляет 31,5 кг/м<sup>2</sup> (SDS 5,7), женского – 36,6 кг/м<sup>2</sup> (SDS 8,1) [4]. Такая выраженная степень ожирения во много раз повышает риск развития диабета 2 типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и артритов [14].

Спектр поражения почек широко варьирует: гипоплазия, кортикальные и медуллярные кисты, различные формы дисплазий, перигломерулярный и интерстициальный фиброз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс с пиелонефритом, обструкция мочевого пузыря, гидронефроз, подковообразная почка и эктопия почки. У нашей пациентки патологию почек выявили еще антенатально. Однако, так как в большинстве случаев имеют место минимальные функциональные отклонения, ранняя диагностика патологии мочевого выделительной системы затруднительна [9].

Даже при сохранной функции почек у большинства больных при тщательном обследовании можно выявить большое разнообразие патологии почек: кисты, дивертикул, диффузную и локальную гипоплазию кортикального слоя и др. [13]. Ранняя диагностика почечной патологии, а, как следствие, диагностика синдрома Барде–Бидля, очень важна, так как основной причиной смерти этой группы больных является развитие хронической почечной недостаточности [2, 13]. Кроме того, нарушения строения и функции почек, как и ожирение, являются фактором развития артериальной гипертензии у этих больных. Повышенное артериальное давление встречается у 66% пациентов с синдромом Барде–Бидля, к 26 годам артериальную гипертензию можно зафиксировать у 25% больных, а после 34 лет – у 50% [13].

В описанном нами клиническом случае патологии со стороны глаз обнаружено не было. Однако тщательное динамическое наблюдение крайне необходимо, так как пигментный ретинит, начинаясь, в среднем, в девятилетнем возрасте, быстро прогрессирует и в течение семи лет приводит к слепоте [4, 11]. Средний возраст развития слепоты составляет 15,5 лет [4]. Как правило, поражаются оба глаза. Первый симптом пигментной дистрофии сетчатки – понижение зрения в темноте (гемералопия), позже появляются дефекты поля зрения, снижается острота зрения, изменяется глазное дно. Наиболее ранним изменением в сетчатке является деструкция клеток нейроэпителия, и в первую очередь палочек, вплоть до их исчезновения. Изменения, возникающие сначала в периферическом отделе сетчатки, распространяются затем в центральный отдел.

До изменения сетчатки у многих детей развивается миопия или страбизм, и это должно настораживать в отношении диагноза синдрома Барде–Бидля при наличии других признаков. Кроме того, у больных зарегистрированы астигматизм, катаракта, цветная слепота, атрофия зрительного нерва, отек и дегенерация макулы. Изменения электроретинограммы выявляют у 90% больных, однако диагностическую значимость они имеют только после 10-летнего возраста [3].

У нашей пациентки, помимо избыточной массы тела, отмечается высокий рост. В связи с чем нами был исследован базальный уровень соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1, показатели которых не превышали нормативных. По данным одних авторов, высокорослость характерна для пациентов с синдромом Барде–Бидля [13], другие утверждают, что средний рост больных этой группы не отличается от среднего популяционного [3].

Гипогенитализм у мальчиков проявляется гипоплазией наружных половых органов, крипторхизмом; для взрослых мужчин характерна импотенция, возможны также гинекомастия, недостаточный рост волос на лице, в подмышечных ямках, на лобке. У девочек признаков гипогенитализма выявить не удается, у женщин наблюдается олиго- или аменорея. Средний возраст менархе у девочек с этим синдромом 13,8 лет [3].

У большинства больных отмечается умственная отсталость – от легкой дебильности до идиотии. В то же время при этом синдроме не исключен и нормальный интеллект. Признаки органического поражения центральной нервной системы проявляются инертностью психических процессов, выраженной астенией в сочетании с головными болями, головокружениями, некоторым ухудшением памяти и др.

Дифференциальный диагноз синдрома Барде–Бидля необходимо проводить с синдромом Альстрема, для которого также характерно ожирение, пигментная дистрофия сетчатки, поражение почек. В отличие от синдрома Барде–Бидля для этого синдрома более характерен инсулинрезистентный сахарный диабет, ранняя утрата центрального зрения, а не периферического, нейросенсорная тугоухость.

Специфического лечения синдрома Барде–Бидля нет. Полидактилию устраняют оперативным путем. Ожирение корректируют назначением диеты.

Не исключено, что для лечения ожирения у детей с синдромом Барде–Бидля возможно использование метформина, который совсем недавно был разрешен к применению у детей с 10-летнего возраста при СД 2 типа. Прогрессирующее ожирение при синдроме Барде–Бидля сопровождается гиперинсулинизмом и высоким риском развития СД 2 типа. Проведенные в США исследования показали, что за последние два десятилетия распространенность ожирения среди школьников как в США, так и в Европе возрастает, вследствие чего увеличилась в 10 раз распространенность СД 2 типа в США, чуть меньше в Европе. Сахарный диабет у больных синдромом Барде–Бидля встречается в 32% случаев,



25% больных заболевают диабетом к 35 годам [13]. В настоящее время не разработано методов лечения, останавливающих прогрессирование пигментной дегенерации сетчатки. Терапевтическая тактика основана на замедлении процессов дегенерации (защита глаз от светового излучения, витаминотерапия), лечении таких осложнений, как катаракта, макулярный отек, воспалительные заболевания глаз, и помощи в социальной и психологической адаптации при развитии слепоты. Особое внимание должно быть обращено на ношение солнцезащитных очков для уменьшения фотобоязни [8].

В большинстве случаев синдром Барде–Бидля диагностируется в подростковом возрасте [6, 7]. Случаи выявления в первые годы жизни очень редки. В нашем клиническом примере диагностике заболевания в грудном возрасте способствовало раннее развитие трех симптомов заболевания. Ранняя диагностика СББ имеет высокую значимость для улучшения качества и продолжительности жизни больных, так как профилактика и своевременное лечение дистрофии сетчатки и заболевания почек предотвращает раннее развитие слепоты и почечной недостаточности.

## Литература

1. Козлова С.И. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Москва: Медицина - 1996 г; 15-16.
2. Ansari MR, Junejo AM. Bardet-Biedl syndrome presenting with end stage renal failure. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006 Jul; 16(7): 487-8.
3. Beales P.L., Elcioglu N., Woolf A.S., Parker D., Flintner F.A. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedle syndrome: result of a population survey. *J Med Genet.* 1999 Jun; 36(6): 437-46.
4. Beales PL, Warner AM, Hitman GA, et al. Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997;34:92-8.
5. Carmi R, Rokhlina T, Kwitek-Black AE, et al. Use of a DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15. *Hum Mol Genet* 1995;4:9-13.
6. David A., Bitoun P., Lacombe D., Lambert JC., Nivelon A., Vigneron J., Verloes A. Hydrometrocolpos and polydactyly: fa common neonatal presentation of Bardet-Biedl and McKusick-Kaufman syndromes. *J Med Genet.* 1999 Aug; 36(8): 599-603.
7. Daniella Magen, Nathan Ish-Shalom, Abraham Lorber, Asaad Khoury and Israel Zelikovic An infant with polydactyly and renal anomalies: early diagnosis of a rare syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 2261-2264.
8. Hamel GP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Feb 1; 2:7.
9. Harnett J. D.; Green J. S.; Cramer B. C.; Johnson G.; Chafe L.; McManamon P.; Farid N. R.; Pryse-Phillips W.; Parfrey P. S. The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Biedl syndrome. *New Eng. J. Med.* 319: 615-618, 1988.
10. Hou JW. Bardet-Biedl syndrome initially presenting as McKusick-Kaufman syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2004 Aug; 103(8): 629-32.
11. Klein D, Ammann F. The syndrome of Laurence-Moon-Bardet-Biedl and allied diseases in Switzerland. Clinical, genetic and epidemiological studies. *J Neurol Sci* 1969, 9:479-513.
12. Kwitek-Black AE, Carmi R, Duyk GM, et al. Linkage of Bardet-Biedl syndrome to chromosome 16q and evidence for non-allelic genetic heterogeneity. *Nat Genet* 1993, 5:392-6.
13. O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1996 Jun; 27:776-83.
14. Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet.* 2006 Oct 15; 15 Spec No 2:R124-30.
15. Woods MO, Young TL, Parfrey PS, Hefferton D, Green JS, Davidson WS. Genetic heterogeneity of Bardet-Biedl syndrome in a distinct Canadian population: evidence for a fifth locus. *Genomics* 1999; 55: 2-9.