УДК 616-039.42+616.831-009.12+616-079.4
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.73.94.011

СИНДРОМ АЙКАРДИ–ГУТЬЕРА У ПАЦИЕНТА С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

© Алина Булатовна Айметдинова, Анна Никитична Завьялова, Милена Николаевна Яковлева, Ольга Викторовна Любимова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:
Анна Никитична Завьялова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доцент кафедры общей медицинской практики, врач-диетолог Клиники СПбГПМУ. E-mail: anzavjalova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

Для цитирования: Айметдинова А.Б., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Любимова О.В. Синдром Айкарди–Гутьера у пациента с детским церебральным параличом // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 131–138. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.73.94.011

Поступила: 15.06.2023 **Одобрена: 17.08.2023** **Принята к печати: 12.09.2023**

Резюме. Редкие наследственные заболевания и их симптоматика являются необычными для врачей, особенно если заболевание гетерогенно, и это представляет серьезную медицинскую проблему. В мире существует около 7000 различных редких заболеваний, из них 80% — генетически детерминированы. Появляется все больше вновь обнаруженных орфанных болезней. Приблизительно 50% пациентов, страдающих редкими заболеваниями, — это дети, что обусловливает важность изучения данных болезней в педиатрической науке. На примере клинического случая рассмотрены проявления синдрома Айкарди–Гутьера у ребенка 17 лет, госпитализированного в клинику СПбГПМУ с основным диагнозом: нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите. Отражены основные данные анамнеза и клинико-лабораторного обследования. Представлено описание мутаций, приводящих к возникновению синдрома Айкарди–Гутьера, а также формы данного заболевания. Особое внимание отведено дифференциальной диагностике синдрома Айкарди–Гутьера с другими клинически схожими нозологическими формами.

Ключевые слова: *редкие (орфанные) заболевания; синдром Айкарди–Гутьера; AGS; дети.*

AICARDI–GUTIER SYNDROME IN A PATIENT WITH CEREBRAL PALSY

© Alina B. Aimetdinova, Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva, Olga V. Lyubimova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:
Anna N. Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Of Childhood Diseases, Department of General Medical Practice. E-mail: anzavjalova@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9532-9698 SPIN: 3817-8267

For citation: Aimetdinova AB, Zavyalova AN, Yakovleva MN, Lyubimova OV. Aikardi–Goutieres syndrome in a patient with cerebral palsy. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 131-138. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.73.94.011

Received: 15.06.2023 **Revised: 17.08.2023** **Accepted: 12.09.2023**

Abstract. Rare genetic diseases and their symptoms are unusual for doctors, especially if the disease is heterogeneous, and this poses a serious medical problem. There are about 7000 different rare diseases in the world, 80% of them are genetically determined, and more and more newly discovered ones are appearing. Approximately 50% of patients suffering from rare diseases are children, which determines the importance of studying these diseases in pediatric science. On the example of a clinical case, the manifestations of the Aicardi–Goutieres syndrome in a 17-year-old child admitted to the St. Petersburg State Pediatric Medical University clinic with the main diagnosis: nephrotic syndrome with diffuse membranous glomerulonephritis are considered. The main data of history and clinical and laboratory examination are reflected. The description of mutations leading to the emergence of Aicardi–Goutieres syndrome, as well as the forms of this disease, is presented. Special attention is paid to the differential diagnosis of Aicardi–Goutieres syndrome with other clinically similar nosological forms.

Key words: *rare (orphan) diseases; Aicardi–Goutieres syndrome; AGS; children.*

 ISSN 2221-2582

ВВЕДЕНИЕ

Редкие болезни сравнительно недавно начали привлекать внимание врачей. Из 7000 нозологических форм 80% редких заболеваний являются генетически детерминированными, а 50% страдающих данными заболеваниями — пациенты детского возраста [1]. Около 30% детей с редкими заболеваниями не доживают до 5 лет [10].

Если болезнь имеет распространенность 10 случаев на 100 тыс. населения — она относится к орфанным болезням. Все орфанные болезни имеют хроническое пожизненное течение и часто прогрессирующий характер [6]. За 2018–2020 гг. произошло увеличение общего количества больных за счет практически всех нозологических форм орфанных болезней [13, 14]. По сравнению с 2019 г. в 2021 г. бюджет на орфанные заболевания в Санкт-Петербурге увеличился. Количество пациентов с отдельной нозологической формой — идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, выше среднего в 2 раза [13]. Ввиду неуклонного роста редких врожденных патологий необходимо обеспечить защиту детей от тяжелых последствий таких болезней.

В Российской Федерации разработаны нормативно-правовые акты, регламентирующие оказание помощи пациентам, страдающим редкими заболеваниями [9]. В частности, в указе Президента Российской Федерации от 1 июня 2012 г. № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» подчеркивается важность создания федерального регистра детей с редкими заболеваниями и организации адресного финансирования таких детей за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета согласно этому регистру [8]. Существует также ведомственная программа «Совершенствование системы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических заболеваний», показателями которой в разделе «педиатрия» являются: снижение смертности и инвалидности детей до 18 лет, страдающих данными заболеваниями, увеличение продолжительности и улучшение качества их жизни. Важным документом является Поручение Президента Российской Федерации В.В. Путина от 16 января 2014 г. № Пр-78 «О концепции оказания ранней помощи детям с генетическими отклонениями» [12].

Редкие заболевания характеризуются неспецифической симптоматикой, манифестацией признаков в разных возрастных периодах, прогрессирующим характером, а также требуют тщательной дифференциальной диагностики с клинически схожими патологиями. Эти факторы обусловливают затруднение постановки диагноза и могут привести к несвоевременному оказанию медицинской помощи. Вопросы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, очень сложны из-за высокой стоимости необходимой терапии и ограниченности бюджетных средств. Отсутствие необходимой терапии приводит к сокращению продолжительности жизни пациентов, а в ряде случаев — к смерти [11]. Сложная диагностика, отсутствие единой комплексной стратегии оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями, тяжелые последствия заболеваний без своевременного лечения определяют актуальность изучения редких заболеваний в настоящее время. Решением данной проблемы может служить неонатальный скрининг на орфанные заболевания.

С целью иллюстрации значимости изучения редких заболеваний представляем случай синдрома Айкарди–Гутьера (код по МКБ-10 G31.8), который относится к орфанным заболеваниям на основании Перечня орфанных заболеваний Минздрава России [7] у ребенка возраста 17 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С целью обследования и определения тактики дальнейшего ведения в плановом порядке в отделение клиники СПбГПМУ был госпитализирован юноша с периодической протеинурией в течение 10 лет (с 2013 г.). При поступлении установили предварительный диагноз: нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите.

Ребенок-инвалид (ДЦП, спастическая диплегия, сгибательные контрактуры в коленных суставах), состоит на диспансерном учете у невролога в связи с синдромом Айкарди–Гутьера, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. У ребенка спастический тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей, гиперкинетический синдром, когнитивные расстройства, психовегетативный синдром с цереброваскулярными нарушениями, мигренеподобные головные боли. В качестве терапии гиперкинетического синдрома получает миорелаксант центрального действия (тизанидин или сирдалуд). Ортопедом был диагностирован кифосколиоз, контрактуры суставов нижних конечностей, вальгусная деформация левой стопы, каво-вальгусная деформация правой, деформация первых пальцев кистей и стоп, ротационное смещение C_1. В связи с диагностированным эндокринологом субклиническим гипотиреозом получает L-тироксин. Страдает миопией, астигматизмом, носовыми кровотечениями. У пациента вторичная артериальная гипертензия 2-й степени, при динамическом наблюдении отмечаются эпизоды повышения давления до 170/90 мм рт.ст. Хронический тонзиллит. Детские инфекции отрицает, туберкулезный анамнез отрицательный, травмы отрицает.

Из анамнеза, собранного со слов бабушки и по представленной медицинской документации, известно: у матери ребенка с 4 лет спастический парапарез, интеллектуально сохранна, у отца ДЦП. Ребенок от первой беременности, первых срочных родов путем кесарева сечения, масса тела при рождении 2450 г, рост 47 см, из родильного дома выписан на 7-е сутки, вскармливание искусственное. В первые дни жизни отмечены гиперкинезы в нижних конечностях, ползал с 8 мес, сидел с 8–9 мес, ходить начал с 1 г 2 мес. В возрасте 1 г 4 мес проявились фебрильные клонико-тонические судороги, были купированы самостоятельно. С этого момента отмечено быстрое прогрессирование спастичности нижних конечностей, формирование парапареза, регресс неврологических навыков. Дважды повторялись фебрильные судороги, после которых произошла утрата наработанных навыков. Дальнейший темп развития: с 2,5 лет переворачивается, ползает с 3 лет, сидит с 4 лет, ходит с поддержкой с 4 лет. С 2010 г. в анализах крови постоянно высокие цифры СОЭ. В 2013 г. впервые выявлена протеинурия. В 2014 г. проходил оперативное лечение в НИДОИ им. Турнера — теномиотомия приводящих мышц с отсечением сухожильной части *m. iliopsoas*, удлинение сгибателей голени с двух сторон. Артродез таранно-ладьевидного сустава справа. В связи с появлением лихорадки, протеинурии, повышением СОЭ переведен в профильное отделение СПбГПМУ. На УЗИ было выявлено расширение лоханки почки слева, без признаков пузырно-мочеточникового рефлюкса. Выявлена протеинурия без нарушения функции почек. В дальнейшем сохранялось повышение СОЭ, протеинурия в анализах мочи постоянно, максимально до 5 г/сут. В 2017 г. выполнено МРТ головного мозга — низкое стояние миндалин мозжечка. При контроле МРТ головного мозга в 2021 г. выявлены кальцинаты размером до 5 мм в проекции базальных ядер в веществе обеих лобных долей. Определяются расширенные периваскулярные пространства в проекции базальных ядер. По результатам генетического исследования на блок «нейродегенеративные заболевания» выявлен вариант с неизвестным клиническим значением c.2636A>G ген IFIH1 в гетерозиготном состоянии. У матери ребенка выявлен тот же генетический вариант в гетерозиготном состоянии. Ребенок проконсультирован генетиком: была исключена болезнь Штрюмпеля, а также синдром Синглтона–Мертена 1-го типа, ассоциированный с мутациями в данном гене, но клиническая картина не соответствовала данному заболеванию. С учетом генетического варианта, данных клинической картины, МРТ головного мозга данный случай может соответствовать диагнозу «синдром Айкарди–Гутьера 7-го типа», повышения α-интерферона не выявлено.

Объективный статус. Состояние по заболеванию средней тяжести за счет неврологических проявлений ДЦП. Контактен, на вопросы отвечает. Самочувствие удовлетворительное. Вынужденное положение в кровати, самостоятельно садится, поворачивает себя в кровати с опорой на руки. Жалоб на момент осмотра нет. Кожные покровы чистые, обычной окраски, инфекционной сыпи нет. Периферические отеки отсутствуют. Видимые слизистые оболочки чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев не гиперемирован. Носовое дыхание свободное. Дыхание везикулярное, проводится по всем полям, патологические дыхательные шумы, хрипы отсутствуют. Пульс на периферических артериях удовлетворительный по всем характеристикам. Тоны сердца ясные, ритмичные, звучные, выслушиваются над всей поверхностью сердца, соотношение тонов правильное, дополнительные мышечные тоны отсутствуют, расщепления и раздвоения тонов во 2-й и в 3-й точке аускультации нет, экстракардиальные шумы не выслушиваются. Температура — 36,6 °С. ЧСС — 80 уд./мин. Артериальное давление — 130/90 мм рт.ст. Живот при пальпации равномерно принимает участие в акте дыхания, мягкий, безболезненный во всех отделах. Границы печени в норме. Селезенка не пальпируется.

Поколачивание по пояснице отрицательно с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диуретических явлений нет. Диурез достаточный. Стул регулярный, оформленный. Суставной статус: все суставы не горячие, над суставами первых пальцев и пястно-фаланговых суставов вторых пальцев обеих рук пальпируются мягкие узелки, объем движений в суставах не ограничен. Нижние конечности в вынужденном положении, коленные суставы выпрямлены, голеностопные суставы в положении подошвенного сгибания.

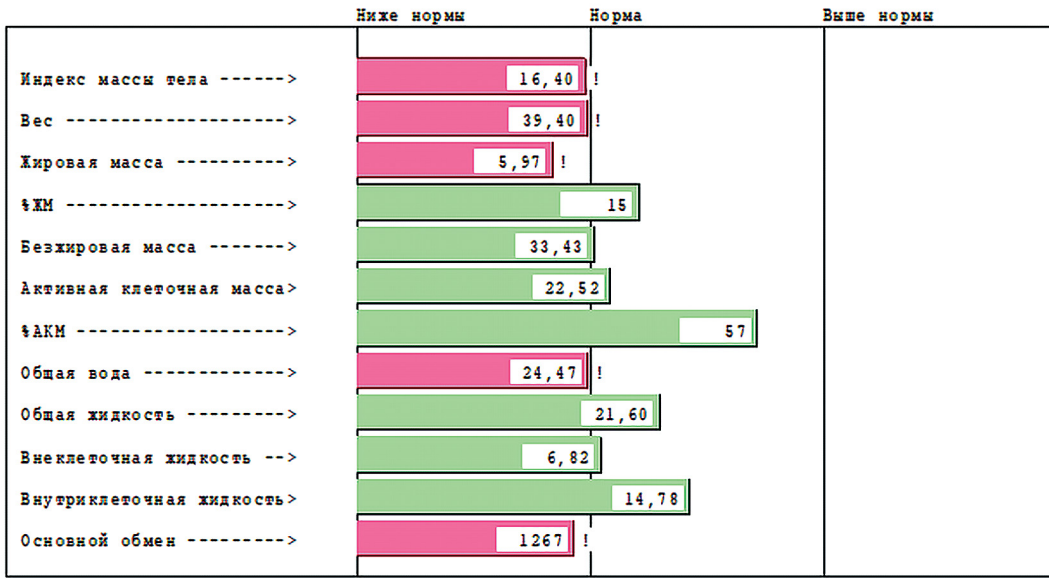
Оценено физическое развитие пациента с учетом двигательной активности и диагностированного ДЦП GMFCS III, а также компонентный состав тела методом биоимпедансометрии (рис. 1).

С учетом семейного анамнеза, клинической картины, данных МРТ, генетического исследования пациенту была назначена коагулограмма с волчаночным антикоагулянтом с целью исключения моногенных вариантов системной красной волчанки.

По итогам обследования пациента врачом-диетологом выявлена белково-энергетическая недостаточность легкой степени на коррекции смесью (+500 ккал). На протяжении 6 лет ребенок получал дотации смесью Модулен IBD в объеме 500 мл дробно в день. Масса тела 39,4 кг, рост 155 см (расчетным методом по голени), ИМТ=16,40, что ниже нормального.

Антитела к вирусу герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр не обнаружены. IgE общий

 ISSN 2221-2582



ПОКАЗАТЕЛЬ		Должные	% долж.	Измерен.	% измер.	Отклон.	%от долж
ИМТ	(кг/м2.)	18,53		16,40			
Вес	(кг)	44,51	100,00	39,40	100,00	-5,11	-11,48
ЖМ	(кг)	7,50		5,97		-1,53	-20,43
%ЖМ	(%)	17		15			
БЖМ	(кг)	37,01	83,15	33,43	84,85	-3,58	-9,67
АКМ	(кг)	24,55		22,52		-2,03	-8,29
%АКМ	(%)	55		57			
ОВ	(л)	27,39	61,53	24,47	62,11	-2,91	-10,64
ООЖ	(л)	22,51		21,60		-0,90	-4,02
ОВнек.Ж.	(л)	7,50		6,82		-0,68	-9,09
ОВнук.Ж.	(л)	15,00		14,78		-0,22	-1,49
ОО	(ккал)	1481		1267		-215	-14,50

Рис. 1. Данные компонентного состава тела

повышен. Антифосфолипидые антитела не обнаружены. Повышения уровня α-интерферона не выявлено. Динамика показателей лабораторного обследования пациента представлена в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Айкарди–Гутьера — редкое генетическое заболевание. В мире описано около 400 случаев синдрома. В литературе упоминаются различные названия заболевания: синдром Айкарди–Гутьер(а), Айкарди–Гутьерес(а), Экарди–Гутьер. В статье приводится название Айкарди–Гутьера. Синдром Айкарди–Гутьера (AGS) — это генетически детерминированная интерферонопатия, моногенная воспалительная энцефалопатия, вызываемая мутациями в любом из девяти генов (*TREX1*, *RNASEH2A/B/C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *LSM11* и *RNU7-1*), кодирующих белки, участвующие в метаболизме и обнаружении нуклеиновых кислот [15]. Заболевание характеризуется неспецифичными клиническими проявлениями. Большинство пациентов, страдающих синдромом Айкарди–Гутьера, имеют неврологические нарушения различной степени: от спастического парапареза с относительно сохраненными когнитивными функциями до тетрапареза и тяжелой умственной отсталости [2]. У 75% пациентов развивается эпилепсия, в половине случаев резистентная к терапии с преобладанием тонико-клонических судорог [4]. Интерферонопатия связана с ранней неврологической инвалидизацией и системным воспалением. Учитывая, что каждый подтип AGS имеет общие характеристики, возникают случаи различной тяжести течения и последующих осложнений. Однако независимо от конкретного варианта все формы синдрома приводят к повышению уровня α-интерферона [16]. Из-за этой неоднородности важно полностью охарактеризовать траекторию развития синдрома [3]. Формы с началом заболевания в неонатальном периоде протекают клинически более тяжело, чем формы с дебютом после первых месяцев жизни ребенка, и связаны с высокой смертностью (до 34% на первом году жизни). Если дебют заболевания произошел после первых месяцев жизни ребенка, такие пациенты отличаются большей продолжительностью жизни и лучшим интеллектуальным потенциалом, а

Таблица 1. Динамика показателей лабораторного обследования пациента

Table 1. Indicators of laboratory observation of the patient

Параметр / Parameter	Референтный интервал	Даты проведения исследования		
		30.08.2022	05.09.2022	09.09.2022
Лабораторные показатели крови				
Лейкоциты, $\times10^9$/л	4–9 $\times10^9$/л	6.40		11.90
Эритроциты, $\times10^{12}$/л	4,2–5,6$\times10^{12}$/л	5,02		5,02
Гемоглобин, г/л	117–166 г/л	151		149
Тромбоциты, $\times10^9$/л	150–400 $\times10^9$/л	198,00		289,00
Микроальбумин, мг/л	(0,0–30,0)	500		
Микроальбумин/креатинин, мг/л	(0,00–2,50)	71,40		
Фибриноген (Клаусс), г/л	(2,00–4,00)	5,08	3,16	
Волчаночный антикоагулянт подтв.	(0,90–1,20)		0,98	
Холестерин, ммоль/л	(3,60–5,18)		5,59	6,93
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	(0,00–2.60)	4,39		
Альбумин, %	(55,8–66,1)		48,4	
Альфа 2, %	(7,1–11,8)		18,3	
Альбумин, г/л	(34,80–48,10)		29,04	
Альфа 2, г/л	(6,10–8,40)		10,98	
Глюкоза, ммоль/л	(3,33–5,55)		7,94	3,86
Антистрептолизин-О, МЕ/мл	(166,00–250,00)		<50	
Мочевая кислота, ммоль/л	(0,21–0,42)		0,53	
IgE общий (R), МЕ/мл	(0,00–110,00)		999,95	
Лабораторные показатели мочи				
Белок, г/л		6,50	7,60	
Удельный вес, г/мл		1,012	1,017	1,015
Цвет		Светло-желтый	Светло-желтый	Светло-желтый
Эритроциты, кл/мкл		4,00	10,00	4,00
Цилиндры гиалиновые, кл/мкл			3,00	

также более низкой смертностью (8%). По данным литературы, пациенты с поздней формой умирают в течение 10 лет жизни [4], однако пациент клиники СПбГПМУ был госпитализирован в возрасте 17 лет 6 мес.

Часто заболевание диагностируется как внутриутробные или перинатальные вирусные инфекции. В случае, если внутриутробная инфекция исключена, необходимо провести диагностику врожденных генетических синдромов [4]. Синдром Айкарди–Гутьера проявляется прогрессирующей энцефалопатией с дебютом в раннем детском возрасте, сопровождается гепатоспленомегалией с повышением уровня трансаминаз, тромбоцитопенией, кальцификацией базальных ганглиев, лимфоцитозом, лейкодистрофией, повышением уровня α-интерферона в спинномозговой жидкости в отсутствие данных о наличии вирусной инфекции [4]. Среди гематологических нарушений при AGS выделяют нейтропению, анемию и тромбоцитопению, тяжелые случаи среди которых выявлялись при применении барицитиниба [16]. Пациенты с AGS имеют более высокий риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки [4]. Ребенок в представленном клиническом случае поступил с диагнозом: нефротический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите. В современной литературе встречается описание поражения почек при синдроме Айкарди–Гутьера: у пациента 19 лет лабораторный анализ показал тяжелую почечную недостаточность (креатинин 2,85 мг/дл, СКФ 30 мл/мин) с артери-

альной гипертензией. Через 1 месяц оказания паллиативной помощи он умер. Гистопатологический анализ почки выявил фибриновые тромбы и пролиферацию интимы, признаки тромботической микроангиопатии [18].

Патогенез заболевания: α-интерферон, источником которого являются астроциты, вызывает микроангиопатии (микроинфракты в неокортексе и в коре мозжечка), кальцификацию базальных ганглиев и периваскулярного пространства мелких сосудов, лейкодистрофию (диффузную неоднородную демиелинизацию с астроцитозом). В основе таких повреждений лежит лимфоцитарный васкулит с фибриноидным некрозом и микротромбообразованием. Уровень α-интерферона в ликворе повышается при дебюте заболевания и может нормализоваться в процессе развития и стабилизации болезни, как и произошло у пациента в описанном клиническом случае.

Диагностика данного синдрома представляет сложности, так как начало заболевания и клиническое течение напоминают внутриутробные инфекции, наследственные болезни обмена веществ, эпилепсию, поэтому истинная распространенность заболевания неизвестна. Критериями диагноза синдрома являются: раннее появление сыпи, напоминающей обморожение, появление кальцинатов в ЦНС, лейкодистрофия, задержка развития, дистония, положительные аутоиммунные антитела, повышение уровня α-интерферона без подтвержденной инфекции. Внимание привлекают также пациенты с системной красной волчанкой атипичного проявления, не восприимчивые к обычным методам лечения [17]. Необходимо длительное наблюдение в динамике, применение методов нейровизуализации и генетическое исследование [4]. Требуется оценка функции жизненно важных органов.

Лечение носит симптоматический характер. Прогноз напрямую зависит от возраста дебюта симптомов заболевания, тяжести пороков развития, выраженности клинических симптомов и сопутствующих осложнений [5]. Терапия включает противоэпилептические препараты, физиотерапию, лечение сопутствующих инфекций, адекватное по калорийности питание, эндокринологический и офтальмологический мониторинг, исключение переохлаждения. Применение гормональной терапии и высоких доз иммуноглобулина не показали эффективности, однако при введении кортикостероидов отмечалось снижение уровня α-интерферона [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие наследственных интерферонопатий, к которым относится орфанное заболевание «синдром Айкарди–Гутьера», на примере представленного клинического случая приводит нас к пониманию системного влияния избыточной экспрессии интерферона на организм, убеждает в необходимости длительного наблюдения таких пациентов, тщательной диагностики синдрома и симптоматического лечения, прогноз которого зависит от возраста дебюта заболевания, его тяжести и выраженности симптомов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. https://globalgenes.org/rare-disease-facts/ (дата обращения 03.10.2022).
2. Stephenson J.B.P. Aicardi–Goutieres syndrome (AGS). European Journal of Paediatric Neurology. 2008; 12(5): 355–8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18343173/
3. Adang L. et al. Developmental outcomes of Aicardi Goutières syndrome. Journal of child neurology. 2020; 35(1): 7–16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Adang+L%2C+Gavazzi+F%2C+De+Simone+M%2C+Fazzi+E%2C+Galli+J%2C+Koh+J%2C+Kramer-Golinkoff+J%2C+De+Giorgis+V%2C+Orcesi+S%2C+Peer+K%2C+Ulrick+N%2C+Woidill+S%2C+Shults+J%2C+Vanderver+A.+Developmental+Outcomes+of+Aicardi+Goutières+Syndrome.

4. Брюханова Н.О., Жилина С.С., Айвазян С.О. и др. Синдром Айкарди–Гутьерес у детей с идиопатической эпилепсией. Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Москва: Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы; ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва.
5. Гамисония А.М. Синдром Айкарди–Гутьер. [Электронный ресурс]. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2022. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Ajkardi-Guter. (дата обращения: 12.11.2022).
6. Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 26(1(I)): 62–6.
7. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Минздрав России; 2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/514/original/Перечень_редких_%28орфанных%29_заболеваний_от_31_марта_2022_года.pdf?1648813026 (дата обращения 18.11.2022).
8. Указ Президента РФ от 01.06.2012 № 761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130516/ (дата обращения 18.11.2022).
9. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» (ред.от 11.06.2022, с изм. От 13.07.2022) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 18.11.2022).
10. Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence.Health Policy. 2015; 119 (7): 964–79.
11. Александрова О.Ю., Соколов А.А., Комаров И.А. Проблемы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, при использовании средств системы обязательного медицинского страхования. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019; 7-8. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-lekarstvennogo-obespecheniya-patsientov-stradayuschih-redkimi-zabolevaniyami-pri-ispolzovanii-sredstv-sistemy (дата обращения: 18.11.2022).
12. Резолюция IV Всероссийского форума по орфанным заболеваниям (в режиме онлайн-конференции, 28 февраля — 1 марта 2022 г.) https://forum-vsp.ru/media/mktnnpgq/rezolyuciyaivvserossiiskogoforumapoorfannymzabolevaniyam.pdf.
13. Ежегодный бюллетень экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям комитет Государственной Думы по охране здоровья Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации http://www.komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Byulleten_po_redkim_zabolevaniyam_2021.pdf (дата обращения 18.11.2022).
14. Васильева Т.П., Зинченко Р.А., Комаров И.А. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (4): 229–37.
15. Giordano A.M.S. et al. DNA damage contributes to neurotoxic inflammation in Aicardi-Goutières syndrome astrocytes. Journal of Experimental Medicine. 2022; 219(4) https://rupress.org/jem/article/219/4/e20211121/213058/DNA-damage-contributes-to-neurotoxic-inflammation.
16. Adang L.A. et al. Hematologic abnormalities in Aicardi Goutières Syndrome. Molecular Genetics and Metabolism. 2022; 136(4): 324–9. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719222003390.
17. Wang W. et al. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutieres syndrome in China. World Journal of Pediatrics. 2022: 1–8. https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00545-1.
18. Naesens L. et al. Mutations in RNU7-1 Weaken Secondary RNA Structure, Induce MCP-1 and CXCL10 in CSF, and Result in Aicardi-Goutières Syndrome with Severe End-Organ Involvement. Journal of clinical immunology. 2022: 1–13. https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-022-01209-5.

REFERENCES

1. https://globalgenes.org/rare-disease-facts/ (data obrashcheniya 03.10.2022).
2. Stephenson J.B.P. Aicardi–Goutieres syndrome (AGS). European Journal of Paediatric Neurology. 2008; 12(5): 355–8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18343173.
3. Adang L. et al. Developmental outcomes of Aicardi Goutières syndrome. Journal of child neurology. 2020; 35(1): 7–16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Adang+L%2C+Gavazzi+F%2C+De+Simone+M%2C+Fazzi+E%2C+Galli+J%2C+Koh+J%2C+Kramer-Golinkoff+J%2C+De+Giorgis+V%2C+Orcesi+S%2C+Peer+K%2C+Ulrick+N%2C+Woidill+S%2C+Shults+J%2C+Vanderver+A.+Developmental+Outcomes+of+Aicardi+Goutières+Syndrome.

4. Bryukhanova N.O., Zhilina S.S., Ayvazyan S.O. i dr. Sindrom Aykardi–Gut'yeres u detey s idiopaticheskoy epilepsiyey. [Aicardi-Gutierez syndrome in children with idiopathic epilepsy]. Rossiyskiy natsional'nyy meditsinskiy universitet im. N.I. Pirogova Minzdrava RF. Moskva: Nauchno-prakticheskiy tsentr meditsinskoy pomoshchi detyam s porokami razvitiya cherepno-litsevoy oblasti i vrozhdennymi zabolevaniyami nervnoy sistemy Departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy; FGBNU Mediko-geneticheskiy nauchnyy tsentr, Moskva. (in Russian).
5. Gamisoniya A.M. Sindrom Aykardi–Gut'yer. [Aicardi-Gutier syndrome]. [Elektronnyy resurs]. GENOKARTA Geneticheskaya entsiklopediya. 2022. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Ajkardi-Guter. (data obrashcheniya: 12.11.2022) (in Russian).
6. Vitkovskaya I.P., Pechatnikova N.L., Petryaykina Ye.Ye., Koltunov I.Ye. Ranneye vyyavleniye vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevaniy (neonatal'nyy skrining, selektivnyy skrining). [Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening)]. Opyt regiona i perspektivy razvitiya. RMZH. Meditsinskoye obozreniye. 2018; 26(1(I)): 62–6. (in Russian).
7. Perechen' redkikh (orfannykh) zabolevaniy. Minzdrav Rossii; 2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/514/original/ Perechen' Redkikh%28 orfannykh%29 zabolevaniy_ot_31_marta_2022_goda.pdf?1648813026 (data obrashcheniya 18.11.2022) (in Russian).
8. Ukaz Prezidenta RF ot 01.06.2012 № 761 «O Natsional'noy strategii deystviy v interesakh detey na 2012–2017 gody». ["On the National Strategy for Action in the Interests of Children for 2012-2017"]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130516/ (data obrashcheniya 18.11.2022) (in Russian).
9. Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 21.11.2011 №323-FZ «Ob okhrane zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» ["On the protection of the health of citizens in the Russian Federation"] (red.ot 11.06.2022, s izm. ot 13.07.2022) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (data obrashcheniya 18.11.2022) (in Russian).
10. Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence.Health Policy. 2015; 119 (7): 964–79.
11. Aleksandrova O.Yu., Sokolov A.A., Komarov I.A. Problemy lekarstvennogo obespecheniya patsiyentov, stradayushchikh redkimi zabolevaniyami, pri ispol'zovanii sredstv sistemy obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya. Problemy standartizatsii v zdravookhranenii. [Problems of drug provision of patients suffering from rare diseases when using the funds of the compulsory health insurance system. Problems of standardization in health care]. 2019; 7-8. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-lekarstvennogo-obespecheniya-patsientov-stradayuschih-redkimi-zabolevaniyami-pri-ispolzovanii-sredstv-sistemy (data obrashcheniya: 18.11.2022) (in Russian).
12. Rezolyutsiya IV Vserossiyskogo foruma po orfannym zabolevaniyam (v rezhime onlayn-konferentsii, 28 fevralya – 1 marta 2022 g.) https://forum-vsp.ru/media/mktnnpgq/rezolyuciyaivvserossiiskogoforumapoorfannymzabolevaniyam.pdf (in Russian).
13. Yezhegodnyy byulleten' ekspertnogo soveta po redkim (orfannym) zabolevaniyam komitet Gosudarstvennoy Dumy po okhrane zdorov'ya Gosudarstvennaya Duma Federal'nogo Sobraniya Rossiyskoy Federatsii http://www.komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Byulleten_po_redkim_zabolevaniyam_2021.pdf (data obrashcheniya 18.11.2022) (in Russian).
14. Vasil'yeva T.P., Zinchenko R.A., Komarov I.A. i dr. Rasprostranennost' i voprosy diagnostiki redkikh (orfannykh) zabolevaniy sredi detskogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii. [Prevalence and issues of diagnosis of rare (orphan) diseases among the children's population of the Russian Federation]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2020; 99 (4): 229–37. (in Russian).
15. Giordano A.M.S. et al. DNA damage contributes to neurotoxic inflammation in Aicardi-Goutières syndrome astrocytes. Journal of Experimental Medicine. 2022; 219(4) https://rupress.org/jem/article/219/4/e20211121/213058/DNA-damage-contributes-to-neurotoxic-inflammation.
16. Adang L.A. et al. Hematologic abnormalities in Aicardi Goutières Syndrome. Molecular Genetics and Metabolism. 2022; 136(4): 324–9. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719222003390.
17. Wang W. et al. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutieres syndrome in China. World Journal of Pediatrics. 2022: 1–8. https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00545-1.
18. Naesens L. et al. Mutations in RNU7-1 Weaken Secondary RNA Structure, Induce MCP-1 and CXCL10 in CSF, and Result in Aicardi-Goutières Syndrome with Severe End-Organ Involvement. Journal of clinical immunology. 2022: 1–13. https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-022-01209-5.