СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ РОССИИ

НИИ ПЕДИАТРИИ И ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ЦКБ РАН МИНИСТЕРСТВА НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБНУ «МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.П. БОЧКОВА»

РОССИЙСКАЯ МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПОДДЕРЖКИ БОЛЬНЫХ АНИРИДИЕЙ «РАДУЖКА»

ВРОЖДЕННАЯ АНИРИДИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ СИНДРОМЫ

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Москва
ПедиатрЪ
2021

УДК 617.721-007.21-053.2
ББК 57.33+56.7
В82

В82 **Врожденная аниридия и связанные с ней синдромы. Лечение и профилактика** / [Намазова-Баранова Л. С., Куцев С. И., Зинченко Р. А. и др.] ; Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков России, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН М-ва науки и высш. образования Рос. Федерации, Медико-генет. науч. центр им. акад. Н. П. Бочкова, Рос. межрегион. обществ. орг. «Межрегион. центр поддержки больных аниридией «Радужка». — Москва : ПедиатрЪ, 2021. — 82 с. : ил.

ISBN 978-5-6042576-3-0

Эта брошюра для тех, кто хочет знать, что такое врожденная аниридия, а также какими могут быть ее синдромальные проявления; с чем сталкивается пациент с данным заболеванием; какие органы и системы поражаются при данной патологии и как это лечить.

После рождения ребенка с аниридией помимо глобальных вопросов, которые необходимо решать под наблюдением специалистов, родителей волнует множество практических моментов, например: как видит ребенок, какие органы и системы организма поражены, у каких докторов нужно наблюдаться и какие обследования проводить.

В брошюре можно найти практические советы разных специалистов, а также узнать генетическую природу данного заболевания. Издание рекомендовано для пациентов, родителей, учителей и воспитателей детских учреждений, а также для всех читателей, интересующихся вопросами врожденной аниридии.

УДК 617.721-007.21-053.2
ББК 57.33+56.7

ISBN 978-5-6042576-3-0

9 785604 257630

© Оформление. Издательство «ПедиатрЪ», 2021

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, президент Союза педиатров России, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), председатель NITAG РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.

Куцев Сергей Иванович — директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», президент Ассоциации медицинских генетиков России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН.

Зинченко Рена Абульфазовна — заместитель директора по научно-клинической работе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, профессор кафедры общей и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, председатель Научного комитета МЦПБА «Радужка», доктор медицинских наук, профессор.

Суханова Нателла Вахтанговна — руководитель аниридийного центра при НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-офтальмолог, член Союза педиатров России, член Научного комитета МЦПБА «Радужка», член ассоциации детских офтальмологов РФ.

Катаргина Людмила Анатольевна — руководитель отдела патологии глаз в детском возрасте, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России по научной работе, главный внештатный детский специалист офтальмолог Минздрава России, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Генинг Галина Николаевна — член Совета директоров «Аниридия Европа», президент МЦПБА «Радужка», член Научного комитета МЦПБА «Радужка», кандидат психологических наук.

Каркашадзе Георгий Арчилович — руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-невролог, член Союза педиатров России, член Научного комитета МЦПБА «Радужка», кандидат медицинских наук.

Васильева Татьяна Алексеевна — научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», член Научного комитета «Аниридия Европа», член Научного комитета МЦПБА «Радужка», биолог, кандидат биологических наук.

Марахонов Андрей Владимирович — старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», член Научного комитета МЦПБА «Радужка», биолог, биоинформатик, кандидат биологических наук.

Кадышев Виталий Викторович — куратор направления офтальмогенетики, старший научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», врач-генетик, врач-офтальмолог высшей категории, член Научного комитета МЦПБА «Радужка», кандидат медицинских наук.

Маргиева Теа Валикоевна — врач-нефролог, член Союза педиатров России, член Научного комитета МЦПБА «Радужка», кандидат медицинских наук.

Гогберашвили Тинатин Юзовна — ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, клинический психолог, нейропсихолог, член Союза педиатров России, член Научного комитета МЦПБА «Радужка», кандидат медицинских наук.

Бушуева Дарья Александровна — научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-дефектолог.

Валялов Кирилл Андреевич — младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач ультразвуковой диагностики, член Союза педиатров России.

Фролова Елена Борисовна — врач детский эндокринолог, член Научного комитета МЦПБА «Радужка».

Шахтахтинская Фируза Чингизовна — ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-педиатр, член Союза педиатров России, кандидат медицинских наук.

Федосеенко Марина Владиславовна — заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр, член Союза педиатров России, кандидат медицинских наук.

Эфендиева Камилла Евгеньевна — заместитель руководителя по образовательной и международной деятельности НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач аллерголог-иммунолог, член Союза педиатров России, кандидат медицинских наук.

Рыкунова Анастасия Ивановна — младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России.

Вашакмадзе Нато Джумберовна — руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач детский кардиолог, член Союза педиатров России, доктор медицинских наук.

Алексеева Анна Александровна — заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач аллерголог-иммунолог, член Союза педиатров России, кандидат медицинских наук.

Фото «Как видит аниридийный глаз?» (часть проекта «Стимулирование зрения при врожденной аниридии», было сделано в программе SMW PRO) и схему глаза при врожденной аниридии разработал и любезно предоставил ***Демчинский Андрей Михайлович****, руководитель медицинских проектов АНО «Лаборатория “Сенсор-Тех”», врач-офтальмолог, кандидат медицинских наук. Остальные фотографии, использованные в данном издании, любезно предоставлены родителями детей с аниридией — членами МЦПБА «Радужка».*

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Общие сведения 9
1.1. Что такое аниридия? 9
1.2. Диагностика врожденной аниридии 10

2. Генетические аспекты аниридии 14
2.1. Наследственность и частота врожденной аниридии 14
2.2. Генетические причины 15
2.3. Синдромальная аниридия 15
2.3.1. WAGR-синдром 16
2.3.2. Другие виды синдромальной аниридии 18
2.4. Генетическое тестирование врожденной аниридии и синдромов, связанных с ней 19

3. Зрение и особенности аниридийного глаза 22
3.1. Радужная оболочка 23
3.2. Роговица 24
3.3. Хрусталик 26
3.4. Зрительный нерв 26
3.5. Ямка (фовеа) 27

4. Профилактика и методы лечения аниридии 28
4.1. Очковая коррекция 28
4.2. Профилактика и лечение кератопатии при врожденной аниридии 29
4.3. Глаукома при врожденной аниридии, ее лечение и профилактика 29
4.4. Катаракта, ее профилактика и лечение при врожденной аниридии 30
4.5. Нистагм 31
4.6. Косоглазие 31
4.7. Амблиопия 32

5. Реабилитация 33

6. Сроки наблюдения пациентов 35

7. Нервно-психическое здоровье 37
7.1. Нервно-психическое развитие и психологическое сопровождение при врожденной аниридии и WAGR-синдроме 37
7.1.1. Нервно-психическое развитие при врожденной аниридии 37
7.1.2. Нервно-психическое развитие при WAGR-синдроме 39
7.2. Осложнения, риски и «подводные камни» 40
7.3. Влияние диагноза «врожденная аниридия» на психическое здоровье пациентов и членов их семей 46
7.4. Психоневрологическое сопровождение 50
7.5. Психоневрологическое лечение пациентов с врожденной аниридией 52
7.6. Посещение детского сада и обучение в школе 57

8. Функциональные особенности эндокринной системы у пациентов с врожденной аниридией и WAGR-синдромом 60
8.1. Основные проблемы у пациентов с врожденной аниридией со стороны желез внутренней секреции 60
8.2. Особенности ведения пациентов с WAGR-синдромом эндокринологом 61

9. Особенности мочевыделительной системы у пациентов с WAGR-синдромом 65
9.1. Поражение почек и мочевыводящих путей у пациентов с WAGR-синдромом 65
9.2. Опухоль Вильмса у пациентов с WAGR-синдромом 65
9.3. Нефропатия с поздним началом (дебютом) у пациентов с WAGR-синдромом 66
9.4. Аномалии половых органов у пациентов с WAGR-синдромом 66

10. Принципы вакцинопрофилактики детей с врожденной аниридией 68
10.1. Общие принципы вакцинопрофилактики детей с врожденной аниридией 68
10.2. Вакцинопрофилактика отдельных инфекций 69

11. Организации, оказывающие помощь и поддержку пациентам 74
11.1. Аниридийный центр при НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН 74

11.2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 76
11.3. Российская Межрегиональная общественная организация «Межрегиональный центр поддержки больных аниридией «Радужка» 76
11.4. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России) 78

12. Словарь генетических терминов 79

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1. Что такое аниридия?

Врожденная аниридия — это комплексное генетическое заболевание, внешним проявлением которого является полное или частичное отсутствие радужной оболочки глаза (*Aniridia* в переводе с греч. *an* — «без», *iridia* — «радужка»). Дополнительно к тому, что обозначено в самом названии болезни, врожденная аниридия у большинства пациентов представлена сочетанием сразу нескольких патологических изменений переднего и заднего отрезков глаза.

Глазные проявления у пациентов с врожденной аниридией могут включать:

- светобоязнь (повышенная чувствительность к свету);
- нистагм (непроизвольные движения глаз);
- снижение остроты зрения;
- амблиопию;
- косоглазие;
- частичное или полное отсутствие радужной оболочки;
- кератопатию (помутнение, дегенерацию роговицы);

- помутнение хрусталика;
- врожденные пороки развития центрального отдела сетчатки;
- врожденные пороки развития зрительного нерва;
- глаукому;
- птоз (опущение) верхнего века.

Аниридия в некоторых случаях может быть частью сложных генетических синдромов (синдром WAGR и др.).

1.2. Диагностика врожденной аниридии

Аниридия является врожденным пороком развития глаза, другими словами, присутствует с рождения. Такой новорожденный малыш не отличается хорошим зрением, а иногда и вовсе повергает родителей в шок тем, что его глаза косят, не могут сфокусироваться. Вопросы о том, здоров ли ребенок и видит ли он, являются достаточно распространенными причинами обращений к педиатрам. Педиатр направляет такого ребенка к офтальмологу. Далее именно офтальмолог ставит диагноз и направляет семью с больным ребенком на консультацию к врачу-генетику, который составляет план молекулярно-генетического обследования. При наличии показаний к хирургическому лечению врач-офтальмолог направляет ребенка с врожденной аниридией в офтальмологический стационар.

Указанные далее симптомы должны насторожить родителей новорожденного ребенка и заставить их обратиться к детскому офтальмологу:

- зажмуривание глаз при ярком свете;
- готовность ребенка открывать глаза только при приглушенном свете;
- постоянные неконтролируемые движения глаз ребенка вверх-вниз либо в стороны, присутствующие после первого месяца жизни;
- отсутствие фиксации взгляда на лице родителя или висящей над кроваткой игрушке, а также отсутствие реакции ребенка на улыбку на обращенных к нему лицах;
- отсутствие цветной окраски радужной оболочки глаза (абсолютно черные глаза);
- выраженное увеличение глаз, их асимметрия, сильное раздражение глаз, помутнение роговицы — это первые симптомы врожденной глаукомы.

Окончательный диагноз «врожденная аниридия» ставится только после генетического тестирования.

Для оценки тяжести врожденных нарушений офтальмологом должны быть проведены:

- исследование движения глазных яблок (фиксирует ли взгляд новорожденный, есть ли у него нистагм);
- исследование структур переднего сегмента глаза для уточнения степени отсутствия радужной оболочки (полная или частичная), установление прозрачности оптических сред роговицы и хрусталика;
- исследование глазного дна для выявления патологии центральной ямки сетчатки (фовеа) и зрительного нерва;
- измерение внутриглазного давления, которое должно проводиться регулярно (желательно 1 раз в месяц, а при диагностике глаукомы и чаще) на протяжении всей жизни пациента с аниридией.

Дополнительные методы обследования

Обследования могут быть расширены по показаниям врача-офтальмолога или врача-генетика в зависимости от состояния глаз, наличия осложнений у конкретного пациента либо при наличии поражения других органов и систем.

Дополнительные методы обследования глаз

1. Оптическая когерентная томография (ОКТ) — используется для получения послойного изображения участков **сетчатки, зрительного нерва или переднего сегмента глаза**. При ОКТ можно дифференцировать структуры глаза на уровне микронов (тысячных долей миллиметра). Это означает, что **ОКТ одновременно является сканером и микроскопом**, который позволяет наблюдать структуры сетчатки глаза с максимальной детализацией.

2. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) — метод, с помощью которого исследуют зрительные пути на всем протяжении от сетчатки до зрительной коры. Данный вид обследования помогает определить степень повреждения зрительного нерва при глаукоме и амблиопии.

3. Периметрия — метод офтальмологического обследования, определяющий границы поля зрения (центрального и периферического) для каждого глаза. Полем зрения называют видимое человеком окружающее пространство при фиксации взора на определенных объектах. Данный метод позволяет оценить ухудшение периферического зрения при высоком внутриглазном давлении и врожденном пороке развития зрительного нерва.

4. Топография роговицы — дословно означает составление карты роговицы. Топография роговицы дает четкое и исчерпывающее пред-

ставление о рельефе роговичной поверхности. В результате диагностики врач получает точную топографическую карту преломления лучей света в роговице, которая показывает все зоны высокой и низкой рефракции, участки, где преломление света находится в норме, а где имеются отклонения. Диагностическая топографическая карта роговицы глаза строго индивидуальна.

5. Пахиметрия роговицы — измерение толщины роговицы с помощью ультразвуковой либо оптической аппаратуры. Применяется для диагностики глаукомы и патологии роговицы.

6. Ультразвуковое сканирование глаз — проводится всем детям независимо от возраста, оно позволяет оценить состояние структур глаза. В процессе исследования измеряются переднезадний размер глазного яблока, размер передней камеры, а также оцениваются структура и положение хрусталика, среды стекловидного тела, сетчатка и диск зрительного нерва. Как правило, специальная подготовка для УЗИ глаз не требуется, желательно проводить данное исследование детям первого года жизни во сне для получения максимально точных результатов.

Дополнительные методы обследования других органов и систем

1. Ультразвуковая диагностика почек и забрюшинного пространства. Эти исследования проводятся в первую очередь для исключения опу-

холевых образований, даже если генетический анализ не подтвердил WAGR-синдром.

2. УЗИ головного мозга проводится детям первого года жизни для исключения пороков развития.

3. УЗИ щитовидной железы.

Как часто следует проводить ультразвуковые исследования?

Пациентам с врожденной аниридией рекомендуется проводить ультразвуковые исследования не реже 1 раза в год или чаще по клиническим показаниям.

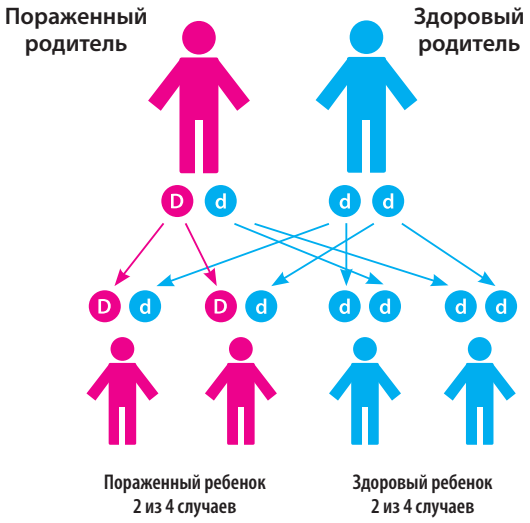
Пациентам с установленным WAGR-синдромом рекомендуется проводить комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек в период новорожденности и в дальнейшем с интервалом 1 раз в 2 мес вплоть до 8 лет, детям старшего возраста частота исследований может быть уменьшена до 1 раза в 4–6 мес. УЗИ глаз, щитовидной железы, органов мочеполовой системы проводятся данной категории пациентов по назначению лечащего врача или 1 раз в 6–12 мес.

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНИРИДИИ

2.1. Наследственность и частота врожденной аниридии

Аниридия встречается с частотой 1:40 000—1:100 000 новорожденных. В 1/3 случаев аниридия наследуется от больного родителя и является семейной, у остальных 2/3 пациентов возникает в виде спорадических случаев и является результатом впервые возникшей мутации, т.е. мутации *de novo*.

Если аниридия наследуется от одного из родителей, то это происходит по аутосомно-доминантному типу, болезнь передается независимо от пола ребенка с частотой 50%. У каждого человека есть две копии каждого гена (аллели), которые присутствуют в каждой клетке организма. Мутантный (измененный) аллель (участок гена) доминирует, т.е. всегда проявляется в виде заболевания, хотя у пациента имеется и второй, нормальный, аллель гена *PAX6,* унаследованный от другого родителя. Так как каждый из родителей может передать ребенку только



D — ген с мутацией (мутантный аллель),
d — здоровый ген (аллель без мутации)

один аллель гена *PAX6* из своей пары, то больной аниридией родитель может передавать свою мутацию потомству с 50%-й вероятностью. Таким образом, генетический риск повторного рождения больного ребенка в таких семьях составляет 50% на каждую беременность.

2.2. Генетические причины

В большинстве случаев основной причиной врожденной аниридии является дефект гена *PAX6*: либо изменение его нуклеотидной последовательности (малые внутригенные мутации), либо нехватка части гена, либо его полное отсутствие (хромосомные делеции части или всего локуса гена).

Гены находятся на хромосомах, где хранится вся наследственная информация. У каждого человека 23 пары хромосом (22 пары аутосом и одна пара половых хромосом), в которых находятся тысячи генов. Ген *PAX6* располагается на коротком плече каждой из 11 пар хромосом, в хромосомном регионе 11p13. Гены кодируют белки, которые обеспечивают развитие и функционирование различных органов и систем. Механизм развития врожденной аниридии связан с гаплонедостаточностью функции *PAX6*. Это означает, что, когда одна копия гена *PAX6* повреждена в результате мутации, второй копии оказывается недостаточно для нормального уровня производства белка. Кодируемый геном *PAX6* белок отвечает за правильное формирование не только радужки, но и всего глаза. Кроме того, он участвует в формировании и функционировании центральной нервной и эндокринной систем. Именно поэтому у пациентов с аниридией бывают разные сочетания поражений глаз, а также центральной нервной системы и системы желез внутренней секреции.

2.3. Синдромальная аниридия

Существуют два типа врожденной аниридии:

- несиндромальная врожденная аниридия (встречается примерно в 85% случаев). Зарегистрирована в международной базе орфанных заболеваний (https://www.orpha.net/) ORPHA: 250923 и в базе данных о редких наследственных заболеваниях OMIM под номером #106210. В подавляющем числе случаев данный врожденный порок глаз обусловлен мутациями или делециями в гене PAX6;
- синдромальная аниридия (встречается примерно в 15% случаев) — когда аниридия включена в еще более сложные заболевания (синдромы).

2.3.1. WAGR-синдром

В 10% случаев врожденная аниридия является частью WAGR-синдрома (W — Wilms tumor — опухоль Вильмса, A — Aniridia — аниридия, G — Genitourinary problems — мочеполовые аномалии, R — mental Retardation — отставание в умственном развитии). Синдром WAGR (OMIM #194072) — это редкий наследственный аутосомно-доминантный синдром (частота 1:500 000—1:1 000 000 человек). Выделяют также подтипы синдрома WAGR, которые встречаются примерно в 1% случаев.

Синдром WAGR ассоциирован с *de novo* хромосомными делециями разной протяженности в регионе 11p13, одновременно захватывающими ген *PAX6* и еще один ген (*WT1)*. Делеция гена *PAX6* ответственна за развитие врожденной аниридии, а делеция гена *WT1* — за развитие опухоли Вильмса и урогенитальные аномалии. Современные исследователи активно изучают роль других генов в клинической картине WAGR-синдрома. WAGR-ассоциированные делеции могут включать от 3 до 60 генов и более. Поэтому клиническая картина WAGR варьирует у разных пациентов. Все четыре классических признака WAGR-синдрома присутствуют только у 44,4% больных; три признака встречаются у 25,9%; два — у 20,4% пациентов.

Опухоль Вильмса в основном развивается до 8-го года жизни, средний возраст развития WAGR-ассоциированной нефробластомы — примерно 2 года. Зафиксированы также редкие случаи развития опухоли Вильмса в возрасте до 28 лет.

У большинства пациентов поражается только одна почка. На начальном этапе опухоль Вильмса, как правило, протекает бессимптомно. Далее у ребенка могут появиться кровь в моче, потеря аппетита, уменьшение массы тела, слабость, лихорадка.

Поэтому, несмотря на редкость синдрома WAGR, каждый ребенок с врожденной аниридией до установления ее генетической причины должен проходить регулярное ультразвуковое обследование почек.

Прогноз выживаемости при этой опухоли оптимистичный, в зависимости от проявления и стадии опухоли. Лечение проводится врачами-онкологами. Для терапии опухоли Вильмса могут потребоваться химиотерапия, либо лучевая терапия, либо операция по удалению почки.

Врожденная аниридия служит одним из основных диагностических признаков синдрома WAGR. Однако у нескольких больных описано сочетание опухоли Вильмса, задержки умственного развития и урогенитальных аномалий без аниридии. Урогенитальные нарушения у больных

с синдромом WAGR могут включать: у девочек — аномалии развития яичников, маточных труб и влагалища, возможен рак яичников, у мальчиков — аномалии яичек и мочеполового канала.

У больных с удаленной опухолью Вильмса, как и у больных без развившейся опухоли, с большой вероятностью могут формироваться фокальный сегментарный гломерулосклероз и хроническая почечная недостаточность (примерно в половине случаев). Почечная недостаточность, как правило, возникает в подростковом возрасте. WAGR-пациенты должны регулярно обследоваться на предмет белка в моче. Обычно пациенты имеют также высокий уровень холестерина и высокое кровяное давление.

Отставание в психомоторном развитии, умственная отсталость, синдром навязчивых движений и другие неврологические нарушения выражены у большинства больных с синдромом WAGR, однако в разной степени. Когнитивные функции снижены у 70% пациентов (IQ < 74). Аутичное поведение установлено у 20% пациентов.

Дополнительные соматические осложнения при синдроме весьма многочисленны. Самыми частыми из них являются нарушения слуха и процесса обработки слуховой информации, черепно-лицевые и зубные аномалии, аномалии ушной раковины, отставание в росте костей, их деминерализация, изменение морфологии коры больших полушарий головного мозга и мозжечка, гипоплазия мозолистого тела и эпифиза, грыжи, протеинурия, гипертония, астма, пневмония, синуситы, проблемы с наращиванием мышечной массы, нарушение метаболизма, нарушение восприятия боли, ожирение.

Один из подтипов синдрома WAGR — WAGRO (OMIM #612469) — ассоциирован с делециями в 11p12–11p14 и характеризуется дополнительным признаком — ожирением, хотя установлено, что и 18–20% пациентов с синдромом WAGR тоже страдают ожирением. Другой подтип — AGR (триада из аниридии, изменений наружных половых органов промежуточного типа и умственной отсталости, не включающая опухоль Вильмса) — также ассоциирован с делециями короткого плеча 11-й хромосомы. Описано сочетание врожденной аниридии и опухоли Вильмса в составе клинически выделенных в отдельные нозологические формы синдромов Фразье (OMIM #13668) и Дениса–Драша (Denys–Drash syndrome; DDS, OMIM #194080), цитогенетической основой которых также являются делеции 11p13 (варианты WAGR). Синдром Фразье дополнительно характеризуется псевдогермафродитизмом и прогрессирующим гломерулосклерозом, опухоль Вильмса развивается редко. Синдром Дениса–Драша характеризуется

псевдогермафродитизмом, опухолью Вильмса, гипертонией, дегенеративной болезнью почек.

Обычно определяемые WAGR делеции локализованы внутри участка 11p12–11p14. Среди вариантов WAGR — другие синдромы, ассоциированные с более протяженными делециями короткого плеча 11-й хромосомы. В случае расширения границ делеции в более теломерную область, захватывающую сегмент 11p15.5, в клинической картине врожденная аниридия сочетается с гемигипертрофией и/или другими нарушениями роста. Это связано с локализацией в регионе 11p15.5 области контроля импринтинга (imprinting control region, ICR) генов *IGF2/KCNQ1OT* и *CDKN1C/H19*. Нарушения эпигенетического состояния в ICR вследствие как однородительской дисомии, так и делеций ведут к дисрегуляции моноаллельной экспрессии в локусе, что проявляется в виде двух синдромов с противоположными нарушениями роста: Беквита–Видемана (BWS; OMIM #130650) и Сильвера–Рассела (SRS, OMIM #180860).

При делециях, захватывающих более центромерную область вплоть до 11p11, развивается сочетание синдромов WAGR и Потоцкого–Шаффер (OMIM #601224) и редкое сочетание аниридии с синдромом Омена (OMIM #603554) — аутосомно-рецессивным синдромом тяжелого комбинированного иммунодефицита, вызванного в этом случае мутацией в гене *RAG2* и протяженной делецией 11p12–p13, включающей гены *PAX6*, *WT1* и *RAG2*.

Приведенные варианты синдрома WAGR встречаются довольно редко (менее 1% случаев врожденной аниридии) и в сумме составляют небольшой процент среди пациентов с этим синдромом.

2.3.2. Другие виды синдромальной аниридии

Другие виды синдромальной аниридии встречаются в 5% случаев. Среди редких синдромальных форм в международной базе данных OMIM представлено еще около 25 различных синдромов. У одних из них установлена самостоятельная генетическая причина, не связанная с локусом 11p13. Это, например, синдром Гиллеспи (OMIM #206700; сочетание аниридии с мозжечковой атаксией, птозом и задержкой умственного развития) и синдром Аксенфельда–Ригера (OMIM #602482). Другие синдромы, где аниридия упоминается как симптом, были однажды описаны, но генетическая причина этих находок не устанавливалась. Это, например, синдром сочетания аниридии с гипоплазией/аплазией надколенника (OMIM #106220) и др.

2.4. Генетическое тестирование врожденной аниридии и синдромов, связанных с ней

Пациент с аниридией

Молекулярно-генетическая диагностика необходима для всех пациентов с клиническим диагнозом «врожденная аниридия». Необходимость ДНК-диагностики обусловлена несколькими причинами, в первую очередь необходимостью оценить риск развития опухоли Вильмса у пациентов с врожденной аниридией. Кроме того, точное определение мутации позволяет прогнозировать тяжесть течения заболевания уже на ранней стадии, когда клиническая картина у пациентов с разными типами мутаций практически одинакова. Причина четверти всех случаев врожденной аниридии — крупные делеции гена *PAX6*, еще около 7–10% — делеции соседнего с геном *PAX6* регуляторного участка, не затрагивающие сам ген. Именно у пациентов с делециями регуляторного участка клиническая картина заболевания характеризуется более легким течением по сравнению с остальными. Определение типа мутации позволяет прогнозировать поражение роговицы, недоразвитие центральной ямки сетчатки и др. В случае наличия крупной делеции WAGR-области исследование ДНК также позволяет определить, затронут ли делецией ген *LMO2*, усугубляющий риск развития опухоли почки при синдроме WAGR. Если ген *LMO2* не затронут делецией, то риск развития опухоли оценивается в 15%, а если ген задет — риск возрастает до 90%.

Молекулярная диагностика врожденной аниридии проводится последовательно в несколько этапов согласно разработанному протоколу: хромосомный микроматричный анализ (ХМА) или реакция лигазозависимой амплификации зондов (MLPA-анализ) и следующее за ними секвенирование гена *PAX6* (Марахонов А.В., Васильева Т.А., Куцев С.И.,

Зинченко Р.А., Кадышев В.В. Способ дифференциальной и подтверждающей молекулярно-генетической диагностики врожденной аниридии и WAGR-синдрома. Патент на изобретение RUS 2641254 от 18.08.2017). Исследование выполняется на образцах геномной ДНК, выделенной из венозной крови пациентов. Если на первом этапе определена хромосомная делеция, захватывающая ген *WT1*, далее следует ее подтверждение методом FISH с зондом, специфичным к гену *WT1*, на препаратах ядер в культуре лимфоцитов периферической крови пациента. При этом происходит повторный забор крови.

Если обнаруживается хромосомная делеция региона 11p13, захватывающая ген *WT1*, таким пациентам ставится предположительный диагноз синдрома WAGR и даются рекомендации постоянного наблюдения у онколога до 8 лет. Делеция гена *LMO2* значительно ухудшает прогноз развития опухоли Вильмса у пациента.

Синдром WAGR встречается в основном (более 95%) в виде спорадических случаев. И хотя чаще всего делеции 11p13 возникают впервые, все же в редких случаях, они могут быть следствием родительских сбалансированных хромосомных перестроек. Цитогенетическое обследование родителей и пренатальная диагностика необходимы во всех семьях, где

стоит вопрос о прогнозе потомства и уже есть пациент с синдромом WAGR.

Если у пациента определена хромосомная делеция, не затрагивающая ген *WT1*, или малая внутригенная мутация гена *PAX6*, то подтверждается клинический диагноз врожденной аниридии. Обнаружение хромосомной делеции 11p13, захватывающей 3'-*цис*-регуляторные элементы для экспрессии гена *PAX6*, но не затрагивающей его кодирующую последовательность, означает более благоприятный прогноз течения врожденной аниридии у пациента.

Если после всех этапов тестирования генетической причины врожденной аниридии не обнаружено, проводится секвенирование и MLPA других геномных локусов. Генетическое консультирование проводится исходя из выявленных генетических причин. Например, обнаружение мутаций в генах *FOXC1* и *PITX2* указывает на то, что врожденная аниридия у пациента входит в симптомокомплекс аутосомно-доминантно наследуемых дисгенезов переднего отрезка глаза и у 50% пациентов возможно развитие ранней глаукомы. Обнаружение двух мутаций гена *ITPR1*, каждая из которых унаследована от одного из родителей, позволит изменить диагноз, так как в этом случае врожденная аниридия является частью синдрома Гиллеспи, который наследуется аутосомно-рецессивно.

3. ЗРЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ АНИРИДИЙНОГО ГЛАЗА

Глаз — орган зрительной системы человека, обладающий способностью воспринимать свет и обеспечивать функцию зрения. У человека через глаз поступает 90% информации из окружающего мира. Зрительный сигнал воспринимается клетками сетчатки, затем по зрительному нерву он передается в мозг и обрабатывается. **Формирование зрительной системы** берет свое начало еще до того, как ребенок появляется на свет: уже примерно к 6-й нед внутриутробного развития происходит формирование глазных пузырей, а к 2-му мес развития

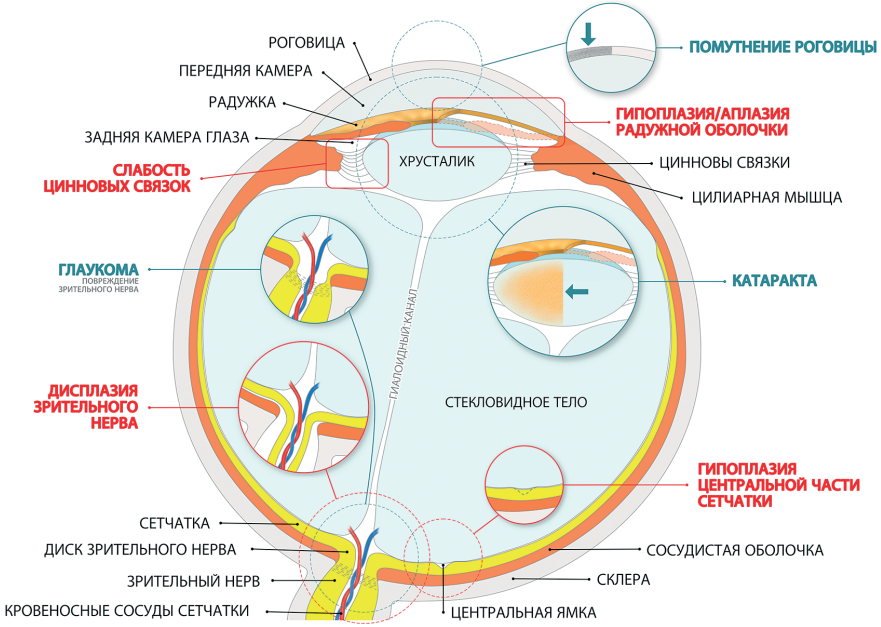


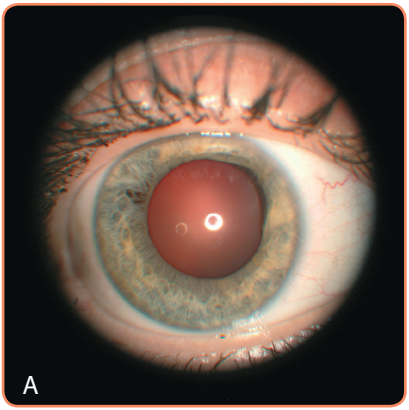
Схема глаза при врожденной аниридии

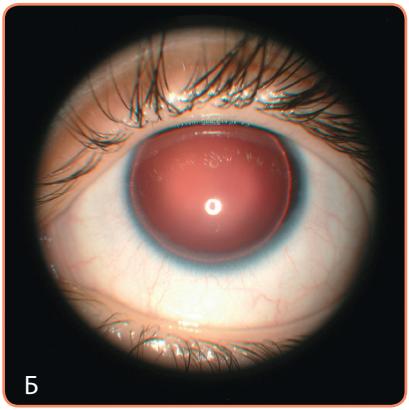
Красным цветом на рисунке показаны части глаза, которые в большинстве случаев уже патологически изменены при рождении ребенка с врожденной аниридией, синим цветом — части глаза, которые в большинстве случаев патологически видоизменяются в течение жизни пациента.

у плода формируется хрусталиковая ямка, которая принимает вид хрусталикового пузырька, из которого дальше будет формироваться хрусталик. Формирование органа зрения при врожденной аниридии имеет свои особенности.

3.1. Радужная оболочка

Радужная оболочка — тонкая подвижная оптическая диафрагма глаза с отверстием (зрачком) в центре. Расположена за роговицей, между передней и задней камерами глаза, перед хрусталиком. Практически светонепроницаема. Радужная оболочка глаза отвечает за регулирование светового потока, попадающего через зрачок на сетчатку глаза, и за защиту светочувствительных клеток. В ней содержатся пигментные клетки, определяющие цвет наших глаз. Радужка при врожденной аниридии может отсутствовать частично или полностью (хотя при специальном обследовании с помощью сложных линз всегда определяются зачаточные образования радужной ткани). Это является причиной патологической светочувствительности, которая тоже индивидуальна и может меняться в течение жизни. Отсутствие радужки влияет на возможность фокусировки изображения. Кроме того, радужка защищает глаз от опасного ультрафиолетового излучения, при аниридии такой защиты не происходит. Нередко доктора, которые неглубоко погружены в проблему аниридии, предлагают пациентам установить протез (имплантат) радужки. Эта операция для врожденной аниридии носит





Частичное (А) и полное (Б) отсутствие радужной оболочки

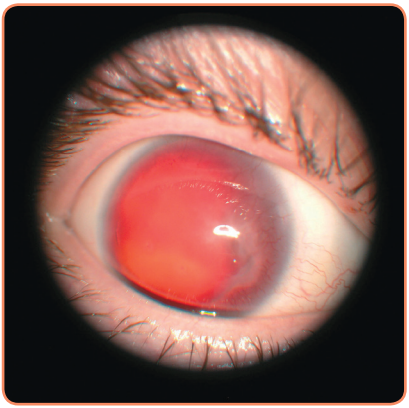
в основном косметический характер, но при этом может нанести очень много вреда. Имплантация искусственной радужки может привести к серьезным повреждениям роговицы, возникновению вторичной глаукомы и аниридийному фиброзу.

3.2. Роговица

Роговица — передняя наиболее выпуклая прозрачная часть оболочки глазного яблока, одна из светопреломляющих сред глаза. Роговица выполняет такие важные функции, как защитная и светопреломляющая, — она собирает и преломляет лучи света, оказывающиеся на поверхности глаза, а затем направляет их в хрусталик, пропуская через зрачок. Ширина роговицы у новорожденных в среднем 8 мм, к 1 году — 10 мм, к 11 годам — 11,5 мм, что почти соответствует диаметру роговицы у взрослых.

Особое внимание у пациентов с врожденной аниридией нужно обратить на уход за роговицей. Современные ученые заметили, что **кератопатии подвержены практически 100% пациентов, больных врожденной аниридией**, вызванной мутацией в гене *PAX6*.

«Аниридия — болезнь стволовых клеток роговицы» — так ученые иногда называют врожденную аниридию. Дело в том, что в обычном глазу, если травмируется роговица, ее стволовые клетки будут стараться компенсировать место травмы, продуцируя новые клетки и обновляя его. При врожденной аниридии наблюдается дефицит лимбальных стволовых



Частичное помутнение роговицы

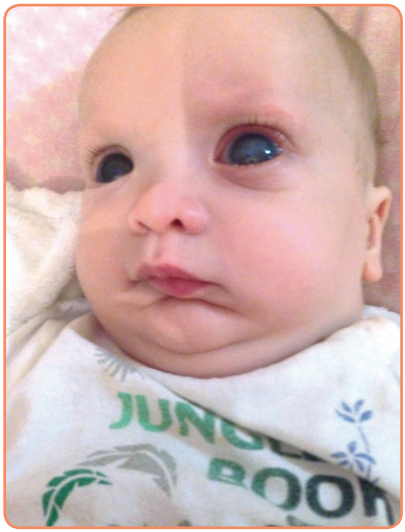
клеток, т.е. они не образуются в нужном количестве либо отсутствуют совсем.

Другой важной проблемой роговицы при врожденной аниридии является ее васкуляризация (врастание сосудов в роговицу), которая может привести к воспалению, отеку и помутнению.

При врожденной аниридии страдает также слезная пленка, которая защищает роговицу. Исследования показали, что качество слезы пациентов с врожденной аниридией отличается от качества слезы обычных людей, что тоже, возможно, влияет на прогрессирование кератопатии (разрушение слоев роговицы).

Время развития кератопатии при врожденной аниридии разное — от младенчества до более старшего возраста. Кератопатия при врожденной аниридии начинает развиваться с периферии. Вначале она практически незаметна, и иногда офтальмологи даже могут пропустить ее. Затем она «сдвигается» к центру. На начальных этапах кератопатии преимущественно поражаются поверхностные слои, далее страдает строма, что влияет на увеличение толщины роговицы. Наблюдаются врастание сосудов в зоне помутнения и синдром сухого глаза. На более поздних стадиях кератопатии пациенты могут испытывать сильную боль в глазу.

Иногда у пациентов с врожденной аниридией и врожденной глаукомой наблюдается отек роговицы (за счет скопления жидкости в эндотелии), придающий ей специфический блестяще-голубоватый оттенок. При нормализации внутриглазного давления, как правило, он проходит без каких-либо остаточных изменений, а при неоказании своевременной помощи помутнение роговицы может остаться на всю жизнь.



Пациент с врожденной глаукомой с отеком роговицы

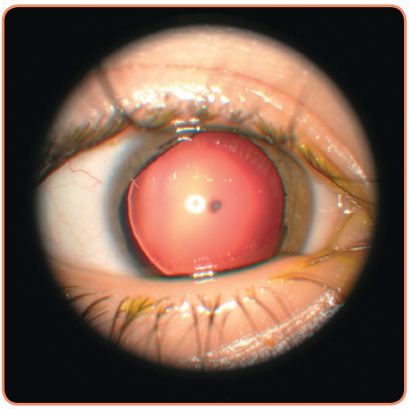
При врожденной аниридии уход за роговицей должен осуществляться с самого рождения, а любые внутриглазные операции могут спровоцировать развитие кератопатии или усугубить уже существующие проблемы с роговицей.

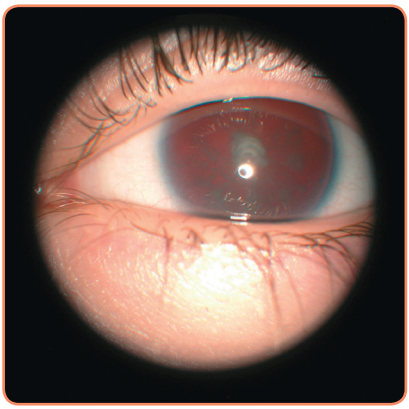
3.3. Хрусталик

Хрусталик — прозрачная биологическая линза, расположенная внутри глазного яблока между стекловидным телом и радужкой. Хрусталик составляет важную часть светопреломляющего и светопроводящего аппарата глаза.

Катаракта — это помутнение хрусталика, которое ведет к снижению зрения. Пациенты с аниридией подвержены большому риску развития катаракты на протяжении всей жизни.

При врожденной аниридии встречаются разного типа помутнения хрусталика: отмечают скопление пигмента на стенке хрусталика, передняя и задняя врожденная катаракты без признаков прогрессирования, просматриваются локальные помутнения (иногда точечные). В зависимости от состояния глазных (цинновых) связок может быть диагностирован подвывих хрусталика.





Хрусталик с помутнением

3.4. Зрительный нерв

Зрительный нерв (а точнее — вторая пара черепных нервов) передает зрительные раздражения, воспринятые чувствительными клетками сетчатки, в головной мозг.

У большинства пациентов при врожденной аниридии может быть диагностировано недоразвитие (гипоплазия) или нарушение развития

зрительного нерва (дисплазия), которые также являются причинами низкой остроты зрения.

Важно помнить о том, что при наличии диагноза «глаукома» из-за избыточного давления внутриглазной жидкости ткани нерва глубоко вдавливаются и тем самым механически травмируются, что приводит к постепенной гибели зрительного нерва. Поэтому очень важно следить за внутриглазным давлением у пациентов с врожденной аниридией.

3.5. Ямка (фовеа)

Ямка (фовеа, *fovea*) — небольшое углубление, находящееся в центре желтого пятна (*macula lutea*) сетчатки. Фовеа отвечает за центральное зрение, которое дает возможность человеку читать, видеть предметы, находящиеся на разной дистанции.

Недоразвитие ямки — характерная патология при аниридии, присутствующая в большинстве случаев с рождения. Оно может проявляться в уменьшении пигментации, а также в формировании и разрастании кровеносных сосудов (васкуляризации) в области ямки. Данная патология является причиной непроизвольного движения глаз (нистагма).

Уровень развития ямки напрямую влияет на остроту зрения. В некоторых случаях ямка развита хорошо, и это дает пациенту возможность хорошо видеть.

Как видит аниридийный глаз

4. ПРОФИЛАКТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АНИРИДИИ

4.1. Очковая коррекция

Одной из главных проблем людей с врожденной аниридией, которая затрудняет их повседневную жизнь, является **плохое зрение.** Проблема сниженного зрения может быть частично решена с помощью специальных корректирующих очков. Но любые очки при врожденной аниридии (как солнцезащитные, так и с диоптриями) должны быть со специальными фильтрами, полностью защищающими от ультрафиолетовых лучей.

Из-за полного или частичного отсутствия радужки большинство пациентов с врожденной аниридией испытывают **крайнюю чувствительность к свету** (фотофобию). Из-за дополнительного света, попадающего в глаза, пациентам обычно мешают блики, которые влияют на четкость изображения и снижают способность видеть детали. Кроме того, они могут приводить к зрительному дискомфорту, «сухому» чиханию и даже головным болям. Перемещения из помещения на улицу, из тени на солнце, включение и выключение света, свет фар машин, огни рекламы могут вызывать болезненное ослепление, что способно привести к дезориентации и неуверенности в движениях. Проблема светочувствительности и засветов (бликов) может быть решена с помощью солнечных очков, полностью защищающих от ультрафиолетовых лучей, с поляризацией (защитой от бликов). Тип и уровень затемнения очень индивидуальны и зависят от степени светочувствительности пациента и погодных условий. Для пациентов с высокой степенью светочувствительности подойдут линзы четвертой категории затемнения. Поляризационный фильтр, расположенный в поляризационных линзах, не пропускает к глазам мешающий блеск от гладких отражающих поверхностей, таких как снег, лед, мокрый асфальт, вода.

Пациентам также может быть рекомендовано ношение очков с фотохромными линзами в комбинации с блокированием синего света и ультрафиолетовой защитой, потому что они способны заменить солнцезащитные очки в пасмурную погоду, вечером и дома. Фотохромные очки меняют свою светопропускаемость в зависимости от уровня освещения. В темноте они светлеют, а при солнечном свете становятся темнее. Если не использовать фотохромные линзы, то из-за изменений условий освещения, связанных с погодой, временем года и временем

суток, пациенту может потребоваться несколько очков с разной степенью затемнения линз.

В настоящее время доказано повреждающее воздействие синего света на фоторецепторы и пигментный эпителий сетчатки. Синий свет вызывает фотохимическую реакцию, продуцирующую свободные радикалы, которые оказывают повреждающее воздействие на колбочки и палочки. Очки, получившие название блю-блокеры (blue-blockers), помимо защиты глаз от синего света, значительно улучшают контрастность изображения у пациентов с врожденной аниридией.

Важно знать, что при врожденной аниридии очки защищают глаза не только от ультрафиолета и выполняют функцию коррекции зрения, но также защищают слабую роговицу от ветра и пыли.

В яркие и солнечные дни, помимо солнцезащитных очков, пациентам с аниридией рекомендуется носить шляпу с большими полями или кепку с козырьком.

4.2. Профилактика и лечение кератопатии при врожденной аниридии

Одним из важных моментов профилактики при аниридии является уход за роговицей. Для сохранения прозрачности роговицы и избегания развития кератопатии очень важно начать профилактику с самого рождения пациента. Офтальмолог может выписать препараты, содержащие декспантенол. Это могут быть капли, гели и мази без консервантов. При более тяжелых случаях заболевания роговицы (на 2-й и 3-й стадии кератопатии) возможна трансплантация лимбальных стволовых клеток, а на 4-й стадии — пересадка роговицы или установка роговичного протеза (например, Бостонский кератопротез (Boston K-pro)).

4.3. Глаукома при врожденной аниридии, ее лечение и профилактика

Тяжелым проявлением врожденной аниридии, влияющим на зрительный прогноз заболевания, является глаукома, возникающая в 60% случаев и проявляющаяся чаще всего в детском и подростковом возрасте.

Различная степень выраженности изменений в структуре глаза (степень недоразвития радужной ткани, объем ее дефекта) влияет на циркуляцию внутриглазной жидкости и определяет сроки проявления глаукомы и ее тяжесть.

Применение гипотензивных препаратов (снижающих внутриглазное давление) всегда должно являться первым этапом лечения аниридийной глаукомы. Используемые для лечения глаукомы капли должны быть без консервантов, чтобы избежать повреждения роговицы.

При хорошем результате и переносимости препаратов их использование позволяет длительно контролировать уровень внутриглазного давления. В то же время в некоторых случаях глаукома не поддается медикаментозному лечению, и тогда возникает необходимость в хирургическом лечении.

При врожденной глаукоме за счет растягивания и истончения тканей вследствие накопления жидкости в передней камере могут происходить рост роговицы, увеличение ее размеров и помутнение.

4.4. Катаракта, ее профилактика и лечение при врожденной аниридии

На протяжении всей жизни у пациентов с врожденной аниридией присутствует большой риск развития катаракты (помутнения хрусталика). Ультрафиолетовый (UV, УФ) свет, который излучают солнце и некоторые виды ламп, поглощается хрусталиком, и это может привести к формированию свободных радикалов в нем. Со временем свободные радикалы повреждают хрусталик и могут стать причиной катаракты. Для профилактики развития катаракты рекомендовано ношение солнцезащитных очков со 100%-й защитой от ультрафиолетовых лучей.

Если локализация и размеры помутнения хрусталика не препятствуют правильному развитию зрительных функций, то такая катаракта не требует хирургического лечения, но за заболеванием необходимо осуществлять врачебное наблюдение.

Если же помутнение хрусталика препятствует центральному зрению и прогрессирует, необходимо как можно раньше устранить это препятствие для того, чтобы правильно развивалась зрительная система ребенка. Наиболее безопасной и эффективной в данном случае является операция факоэмульсификации, в ходе которой вместо пораженного хрусталика в глаз имплантируется интраокулярная линза. После операции по удалению катаракты в случае необходимости проводится оптическая коррекция зрения.

Нужно помнить, что у пациентов с врожденной аниридией кортикостероидные препараты следует использовать с большой осторожностью из-за высокого риска развития катаракты.

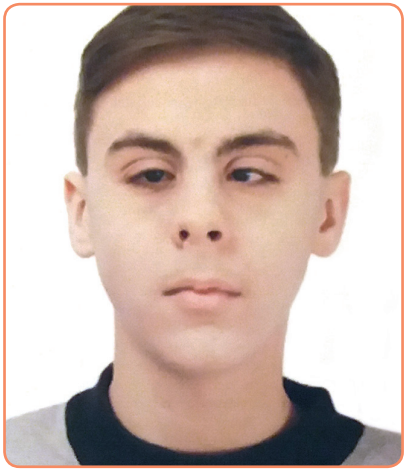
4.5. Нистагм

Недоразвитие центральной ямки (фовеа) является причиной непроизвольного колебательного движения глаз (нистагма), появляющегося с 1–2 мес жизни ребенка. Нистагм присутствует у большинства пациентов с врожденной аниридией и сочетается с низкой остротой зрения и вынужденным положением головы (нулевая позиция), при котором пациенту удобнее смотреть, так как колебательные движения глаз в этом положении значительно меньше или полностью исчезают.

Хирургические методы лечения нистагма при аниридии пока не исследованы. Зато все ученые, занимающиеся исследованием хирургических вмешательств при врожденной аниридии, абсолютно едины во мнении о том, что **аниридийный глаз очень специфичен, и любое хирургическое вмешательство в него вызывает множество дополнительных проблем и патологий.**

4.6. Косоглазие

Косоглазие — нарушение положения глаз, при котором выявляется отклонение от оси одного или поочередно обоих глаз. Косоглазие проявляется у пациентов с врожденной аниридией, когда острота зрения одного глаза значительно ниже остроты зрения другого, а также при некорректированной аметропии (к которой относятся гиперметропия, миопия, астигматизм) и при нарушении прозрачности преломляющих сред глаза.



Неправильное положение глазных яблок

Нехирургический метод лечения косоглазия — окклюзия некосящего глаза с очковой коррекцией.

К хирургическому лечению обычно прибегают как к косметическому средству. Вид операции определяется хирургом уже непосредственно на операционном столе, так как в этом случае необходимо учитывать особенности расположения мышц у конкретного пациента.

4.7. Амблиопия

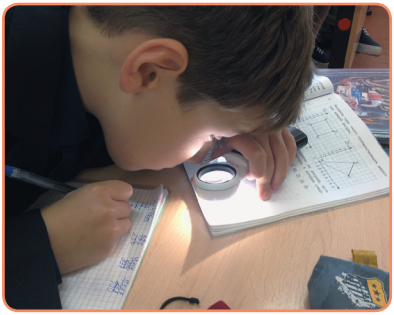
Амблиопия (**«ленивый глаз»**) — функциональное, обратимое понижение зрения, при котором один из двух глаз почти (или вообще) не задействован в зрительном процессе. Глаза видят слишком разные картинки, и мозг не может совместить их в одну. В результате подавляется работа одного глаза.

Лечение амблиопии может проходить по нескольким направлениям: тренировка «ленивого глаза», правильная коррекция дефекта оптики и окклюзия.

В связи с тем что у пациентов с врожденной аниридией существует постоянный риск повышения внутриглазного давления (ВГД), им рекомендовано наличие прибора для измерения внутриглазного давления в домашних условиях.

Измерение внутриглазного давления тонометром

Оптические средства для коррекции слабовидения (различные лупы и видеоувеличители) должны способствовать частичной компенсации ограничений к обучению, трудовой деятельности, самообслуживанию,



Использование средств при слабовидении

Использование средств при слабовидении

ориентации. Особенно важное значение они имеют для трудовой деятельности лиц, занятых в сфере интеллектуального труда, и для получения общего и профессионального образования. Выбор устройства осуществляется индивидуально врачом-офтальмологом и специалистом по слабовидению в зависимости от характера патологии органа зрения, анатомо-оптических характеристик и других офтальмологических параметров.

6. СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Частота осмотров пациентов разного возраста с аниридией следующая:

- для детей 0–2 лет — каждые 4 мес;
- 2–8 лет — каждые 6 мес;
- 8–18 лет — каждые 6 мес;
- для взрослых — 1 раз в год и чаще, в зависимости от глазных проблем.

Частота осмотров пациентов разного возраста с аниридией, являющейся частью сложных синдромов, такая же.

Поскольку в большинстве случаев причина врожденной аниридии — мутации в гене *PAX6*, который регулирует развитие не только глаз, но и центральной нервной системы, поджелудочной железы и кишечника, соответственно, аниридия может сопровождаться **патологией других органов и систем, а именно** нервной, эндокринной и пищеварительной.

Проявляются такие «комбинации» индивидуально, иногда легко, а иногда имеют очень тяжелые формы и могут включать в себя нейропсихические, урологические, гинекологические, эндокринные, ортопедические проблемы.

7. НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

7.1. Нервно-психическое развитие и психологическое сопровождение при врожденной аниридии и WAGR-синдроме

7.1.1. Нервно-психическое развитие при врожденной аниридии

По данным специалистов Российского аниридийного центра, в случаях врожденной аниридии без WAGR-синдрома развиваются три вероятных сценария:

1) основные когнитивные (познавательные, интеллектуальные) функции соответствуют норме. Такой вариант встречается примерно в 30% случаев;

2) когнитивные функции снижены частично. Такое развитие встречается примерно у 50–60% детей. У одних пациентов могут быть трудности с конструктивной деятельностью и пространственным восприятием, у вторых — с математикой, у третьих — с вербально-логическим мышлением (мышление, связанное с речью), у четвертых — с вниманием

и усидчивостью, у пятых — сразу несколько сложностей и т.д. Такие дети в большинстве случаев способны обучаться по общеобразовательной программе с учетом применения специальных лечебно-коррекционных мероприятий;

3) выраженное снижение когнитивных функций до степени умственной отсталости — такие дети не способны обучаться в школе по общеобразовательной программе. Встречается относительно редко — до 5–10% случаев.

Известно, что последовательное формирование психики начинается с информации, которую получает младенец через зрение, слух, осязание, обоняние и вкус. При этом зрение сразу после рождения является одним из главных каналов информации, поэтому его снижение ведет к задержке развития мозга и психики.

Ученые Российского аниридийного центра предполагают, что разнообразие вариантов когнитивного (умственного) и психического развития у детей с аниридией связано не только с патологией зрения, но и с комбинацией нескольких факторов, таких как:

1) индивидуальная генетическая предрасположенность — различная предрасположенность к уровню развития познавательных способностей;

2) течение беременности и родов — гипоксическое или другое повреждение мозга;

3) родительские и педагогические подходы и компетенции.

У подавляющего большинства детей с врожденной аниридией первые зрительные фиксации в виде слежения за игрушками, за лицом матери и узнавание его проявляются с опозданием на 1–4 мес. Задержка зрительного восприятия влечет за собой изменение мышечного тонуса и задержку двигательного развития, но к 1–1,5 годам в большинстве случаев эта задержка исчезает.

Примерно половина детей с врожденной аниридией обладает своеобразными чертами характера и особенностями поведения, которые мешают им достигать личностной зрелости и максимальных жизненных успехов в будущем. Формирование этих черт вызвано прежде всего ошибочными родительскими подходами к воспитанию ребенка с аниридией (подробнее об этом — в разделе 7.2). Также у детей с аниридией иногда отмечаются неуверенность, нерешительность, склонность к изоляции от сверстников — это формируется в условиях неуспешности в быту и в играх ввиду ограничения зрения, ловкости и скорости в движениях.

Две трети детей имеют легкие нарушения общей координации при ходьбе, беге, спортивных играх, танцах. Такие дети часто оказываются

менее успешными в активных играх со сверстниками, что впоследствии снижает их уверенность в себе и самооценку. Эти легкие двигательные расстройства возникают, так как нарушен зрительный контроль в процессе двигательного обучения ребенка, реже они могут зависеть от других неврологических причин. Подавляющее большинство детей страдают плоскостопием, что является следствием ходьбы на широко расставленных ногах для подержания равновесия при нарушении зрения; но также у многих отмечается слабость соединительной ткани (дисплазии), что может быть еще одной причиной плоскостопия, а также нарушения осанки.

Около 30% детей имеют следующие неврологические симптомы или отклонения: нарушения засыпания, поддержания сна или ранние просыпания; повышенная чувствительность к громким звукам; головные боли; быстрая утомляемость; редко — изменения обоняния или вкусовой чувствительности.

7.1.2. Нервно-психическое развитие при WAGR-синдроме

При WAGR-синдроме у подавляющего большинства детей отмечаются нарушения слуха и процесса обработки слуховой информации в головном мозге. У большей части детей наблюдаются выраженные отклонения психического (интеллектуального) развития вплоть до умственной отсталости, у другой части интеллектуальные функции сохранны. Исследования показали, что при WAGR-синдроме умственная отсталость может быть вызвана недостаточностью функции гена *BDNF*, отвечающего за развитие нервных клеток. Примерно у половины детей снижена болевая чувствительность.

7.2. Осложнения, риски и «подводные камни»

Как ни парадоксально, основные психоневрологические осложнения и риски могут быть не связаны напрямую с патологией зрения, а вызваны несвоевременностью информирования пациентов, поздним оказанием им медицинской помощи, а также спецификой родительского реагирования на проблему врожденной аниридии.

Основная угроза кроется в недооценке родителями на протяжении первых 5 лет жизни ребенка важности его психического развития. По понятным причинам в первые годы фокус родительского внимания смещен на проблему зрения. Из-за тяжести зрительного дефекта создается иллюзия благополучия нервно-психического развития в тех случаях, когда тяжелых неврологических нарушений действительно нет. Вследствие этого, а также из-за других бессознательных психологических реакций родителей происходит снижение планки требований к параметрам нервно-психического развития ребенка. Часто родители довольствуются тем, что ребенок передвигается, вступает в контакт, что-то говорит, играет с игрушками — и это им кажется достаточным. Но на самом деле, если подходить к оценке познавательных навыков строго, без скидки на нарушения зрения, примерно так, как оценивают здоровых детей, то может оказаться, что ребенок с аниридией весьма существенно отстает от сверстников в познавательном развитии. В результате относительно легкие когнитивные нарушения, которые не так сильно бросаются в глаза, оказываются пропущенными в первые годы. Но именно в первые годы они наиболее эффективно лечатся — начало лечения таких состояний после 5 лет, а тем более в школьном возрасте уже не будет таким продуктивным.

Каковы начальные симптомы, которые могут недооцениваться родителями? На первом году жизни это может быть обедненность лепетных слогов

(от 8 до 12 мес), низкая вовлеченность в первые игры-потешки (ладушки, ку-ку), низкая активность в манипуляциях с игрушками, низкая исследовательская активность, отсутствие реагирования на свое имя с 6–7 мес, отсутствие поиска взглядом отдельных предметов или людей, когда они называются (например, «где зеркало?», «где бабушка?» и т.п.). После года следует внимательно следить за сотрудничеством ребенка со взрослыми («покажи», «дай», «пойдем» и т.п.), полноценностью развития речи, усидчивостью, любознательностью, полноценностью игр (как конструктивных, так и сюжетных). В случае подозрения на отклонения необходимо проконсультироваться со специалистами: неврологом, психиатром, психологом, логопедом-дефектологом.

Еще одна важная проблема заключается в подходах к воспитанию ребенка. Ребенок с врожденной аниридией нуждается в заботливой и любящей поддержке, так как адаптация к внешнему миру ему дается труднее. Часто родители воспитывают детей с аниридией в стиле потакания или гиперпротекции (гиперопеки): это проявляется в излишнем окружении заботой, оберегании от опасностей, потакании любым капризам, снижении требовательности и в снисходительном отношении к непослушанию. Такие родительские подходы обусловлены прежде всего бессознательным ощущением вины перед ребенком, а также необходимостью больше контролировать ребенка в быту из-за проблем со зрением. У родителей как будто отсутствуют внутренние силы заставлять ребенка, требовать, наказывать в адекватных формах. Но характер и личность развиваются по биологическим законам, и с течением времени у такого ребенка сформируются эгоистичность, капризность, неумение собирать волю и концентрироваться на учебе, в некоторой степени даже безответственность и инфантильность. В младшем школьном возрасте кардинально перевоспитывать ребенка уже трудно, в старшем школьном — невозможно, и с большой долей вероятности, став взрослым, такой человек окончательно сформируется, имея подобные черты личности, что в дальнейшем станет проблемой для его близких не только из-за зрения, но и вследствие поведения. Чтобы не допустить подобного развития событий, необходимо уже с первого года жизни ребенка консультироваться с квалифицированным психологом о методах его воспитания. Помощь психолога необходима, чтобы родители смогли скорректировать свое отношение к болезни ребенка и к нему самому.

Таким образом, познавательное развитие и формирование личности ребенка должны быть в фокусе внимания родителей и специалистов с первого года жизни. Родителям детей с врожденной аниридией сле-

дует помнить, что если изначально все их внимание приковано к глазам и зрению, то с годами ситуация со зрением обязательно будет под контролем, а семья и ребенок адаптируются к зрительному дефекту, но на первый план выйдет то, как будущий взрослый сможет реализовать себя в обществе, насколько он будет полноценным как личность.

Также существуют и другие осложнения (риски).

Некоторые дети в раннем возрасте получают большое количество общих наркозов (общей анестезии) по поводу диагностики и лечения аниридии или ее осложнений. Иногда это бывают длительные наркозы, но чаще кратковременные — не более 30–40 мин. Случается, что дети в первые 2 года жизни получают более 10 эпизодов наркоза. Известно, что длительный и глубокий наркоз может угнетать когнитивные функции развивающегося ребенка. Однако единого мнения ученых о безопасной частоте и длительности общей анестезии, особенно краткосрочной, не сформировано. 14 декабря 2016 г. специальное надзорное агентство при Министерстве здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration, FDA) сделало заявление в отношении использования анестезии или седации у маленьких детей и беременных женщин, в котором подчеркивается потенциальный риск

анестезии длительностью более 3 ч или использования нескольких процедур у детей младше 3 лет. Исходя из изложенного, мы рекомендуем по возможности минимизировать количество вмешательств с применением общей анестезии у детей с врожденной аниридией. В каждом конкретном случае следует оптимизировать диагностику и лечение врожденной аниридии и ее осложнений с целью сокращения числа эпизодов наркоза.

При WAGR-синдроме препарат пропофол для общей анестезии следует использовать с большой осторожностью (по рекомендации Международной ассоциации WAGR-синдрома), так как при высоком уровне холестерина он может вызвать приступ острого панкреатита.

Если вашему ребенку предстоит вмешательство с общим наркозом, проинформируйте врача, предоставив ему материалы данной брошюры либо ссылку на сайт: www.wagr.org.

В некоторых ситуациях, ввиду дефицита доступных данных об аниридии, родители получают недостаточно обоснованную информацию от врачей о чрезмерных ограничениях по режиму. Например, в одном из случаев, опасаясь развития глаукомы, рекомендовали не допускать плача ребенка, в другом случае ограничивали любую физическую активность. Подобные чрезмерные ограничения отрицательно влияют на формирование полноценной психики. Если у вас имеются рекомендации по ограничениям, которые могут серьезно повлиять на развитие ребенка, предлагаем обращаться в специализированные центры, например в Аниридийный центр при НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, где вам расскажут о целесообразности тех или иных ограничений. Такие рекомендации можно получить и в форме заочной консультации.

Нередко у младенцев с врожденной аниридией отмечается беспокойный сон. Расстройство сна могут обусловливать несколько факторов, в частности: нарушение выработки регулирующего сон гормона мелатонина, который реагирует на объем восприятия света; перевозбуждение и страхи в условиях светобоязни и чувствительности к громким звукам; нарушение баланса между психической и физической активностью; тревожность родителя. В случае длительного нарушения сна, которое отрицательно влияет на формирование нервно-психического здоровья ребенка, рекомендуется обратиться за специальной помощью к врачу-неврологу. В большинстве случаев специалистам удается быстро нормализовать сон малыша.

К сожалению, в некоторых медицинских центрах допускаются ситуации, когда ребенок раннего или дошкольного возраста с аниридией в момент прихода в сознание после операции или поднаркозной диагностической процедуры в реанимации находится без близкого человека рядом. Подобная ситуация является сильным стрессом для ребенка и может повлечь отрицательные последствия в виде тех или иных эмоционально-поведенческих расстройств, начиная страхами и заканчивая остановкой или регрессом в развитии. В связи с этим рекомендуем предварительно обсудить этот вопрос с администрацией медицинского центра до начала операции или оперативного вмешательства.

При синдроме WAGR имеются противопоказания к активному массажу и ЛФК у младенцев, а также к применению ноотропных препаратов, стимулирующих когнитивные функции, так как их использование может привести к росту опухоли. В случаях если у ребенка имеется WAGR-синдром, но он еще не диагностирован, активное неврологическое лечение также может спровоцировать рост опухоли. В связи с этим всем детям с врожденной аниридией рекомендуется ограничить не-

врологическую стимуляцию (активный массаж и ЛФК, ноотропное лечение, физиопроцедуры) до момента проведения генетической диагностики и исключения или подтверждения WAGR-синдрома. В том числе и по этой причине генетическую диагностику у детей с момента выявления врожденной аниридии необходимо провести в максимально сжатые сроки.

В зависимости от состояния органа зрения имеются допуски, ограничения или противопоказания к различным методам неврологического лечения (стимулирующие или световые физиопроцедуры, активный массаж и ЛФК, препараты с сосудистым действием). Невролог должен согласовывать назначаемые им методы лечения с офтальмологом, который наблюдает ребенка. Обязательно поинтересуйтесь у врача, согласовывалось ли лечение. Проинформируйте всех лечащих врачей (не только неврологов, психиатров, но и кардиологов, ортопедов и др.) о том, что у вашего ребенка особое заболевание, и методы лечения требуют согласования с офтальмологом.

Список полезных книг и интернет-источников, с которыми могут ознакомиться родители:

1. *Солнцева Л.И.* Тифлопсихология детства. М.: Полиграф сервис, 2000. 126 с. (http://pedlib.ru/Books/4/0112/4_0112-1.shtml).

2. *Солнцева Л.И., Хорош С.М.* Советы родителям по воспитанию слепых детей раннего возраста. 3-е изд. М., 2003 (http://pedlib.ru/Books/1/0144/index.shtml).

3. *Озеров В.Д.* Беседы с родителями незрячих детей: практическое пособие. М.: Аркти, 2007. 192 с. (http://pedlib.ru/Books/2/0456/index.shtml).

4. *Басилова Т.А.* Воспитание в семье ребенка раннего возраста со сложным сенсорным или множественным нарушением / Рос. гос. б-ка для слепых; Ин-т коррекц. педагогики РАО. М., 2001. 28 с. (Заочная школа для родителей) (https://www.studmed.ru/basilova-ta-vospitanie-v-seme-rebenka-rannego-vozrasta-so-slozhnym-sensornym-ili-mnozhestvennym-narusheniem_83a355125d3.html).

5. *Арзамасова Т.А., Трубина Е.Н.* Формирование представлений о сенсорных эталонах у детей дошкольного возраста с нарушениями зрения. Программа коррекционно-образовательной деятельности учителя-дефектолога. СПб.: Детство-Пресс, 2020. 96 с.

6. *Грищенко Т.А.* Сенсорное развитие дошкольников с нарушениями зрения. Тематические занятия и игры. М.: Владос, 2017. (Серия «Специальное инклюзивное образование»).

7. *Григорьева Л.П., Бернадская М.Э., Блинникова И.В., Солнцева О.Г.* Развитие восприятия у ребенка: пособие для коррекционных занятий с детьми с ослабленным зрением в семье, детском саду, начальной школе. 2-е изд., дораб. М.: Школьная Пресса, 2007. 72 с. (http://pedlib.ru/Books/3/0392/3_0392-1.shtml).

8. *Дружинина Л.А. и др.* Занятия по развитию зрительного восприятия у дошкольников с нарушениями зрения: методические рекомендации / под ред. Л.А. Дружининой. Челябинск: Изд-во Марины Волковой: АЛИМ, 2007. 176 с. (http://pedlib.ru/Books/6/0288/6-0288-1.shtml).

9. *Дружинина Л.А. и др.* Занятия по развитию ориентировки в пространстве у дошкольников с нарушениями зрения: методические рекомендации / сост. Л.А. Дружинина. Челябинск: Изд-во Марины Волковой: АЛИМ, 2008. 144 с. (http://yakubova.com.ru/images/metodicheskaya_kopilka/poleznaya_literatura/razvitie_sotsialno-bytovoy_orientirovki_Druzhinina_3.pdf).

10. *Комарова Т.П.* Логопедические игры и упражнения для детей с нарушениями зрения. М.: АСТ, 2008. 176 с. (Серия «Библиотека логопеда»).

11. *Феоктистова В.А.* Развитие навыков общения у слабовидящих детей / под ред. Л.М. Шипицыно. СПб.: Речь, 2005. 128 с.

12. *Ростомашвили Л.Н.* Физические упражнения для детей с нарушениями зрения: метод. рекомендации для учителей, воспитателей, родителей. 2-е изд., испр. и доп. М., 2002. 100 с. (https://dopoln.ru/other/219842/index.html).

13. *Сековец Л.С.* Коррекционно-педагогическая работа по физическому воспитанию детей дошкольного возраста с нарушением зрения. Н. Новгород: Изд-во Ю.А. Николаева, 2001. 168 с. (https://mdou104.edu.yar.ru/docs/sekovets_fv_deti_s_narusheniem_zreniya.doc).

7.3. Влияние диагноза «врожденная аниридия» на психическое здоровье пациентов и членов их семей

Ничто не является хорошим или плохим —
все зависит от того, как мы смотрим на вещи.
В. Шекспир

Как и другие не менее тяжелые диагнозы, аниридия сильно влияет на жизненные условия, восприятие жизни и гамму психических состояний, которые испытывают пациенты с аниридией, а также члены их семей на протяжении всей жизни. Люди, больные аниридией, а также

родители детей с аниридией постоянно могут подвергаться различным стрессовым ситуациям: страх за будущее, за исход операции, страх потери зрения. Все эти страхи являются причиной возникновения у пациентов с аниридией и членов их семей различных видов стресса.

По длительности психологические стрессы можно подразделить на кратковременные (острые), эпизодические (затяжные) и длительные (хронические).

Кратковременный стресс у пациентов с аниридией может появляться ежедневно (например, когда ребенок сдает экзамен, отвечает у доски, пытается прочитать текст мелким шрифтом перед всем классом и т.д.). *Эпизодический стресс* более интенсивный, он связан с некоторыми серьезными жизненными ситуациями (может появляться, когда пациент готовится к очередному визиту к врачу). *Хронический стресс* — постоянное, затяжное состояние стресса (причинами могут быть постоянные финансовые проблемы, проблемы в семье и, конечно же, наличие хронического заболевания).

Взрослые пациенты с аниридией постоянно думают о прогрессировании своей болезни, они боятся потерять зрение, стать зависимыми от родственников или государства.

Родители больных аниридией детей не менее подвержены стрессу, чем сами пациенты. Они тоже постоянно думают о болезни, о том, что медицинская помощь в нужный момент не будет оказана своевременно, о том, что их детей могут дразнить в школе, что в один день консервативное лечение не будет эффективным и придется оперировать ребенка, а любая операция при аниридии опасна осложнениями; они переживают, что их ребенок из-за низкого зрения не сможет учиться так же хорошо, как другие, что он не будет успешным, не будет иметь друзей, не сможет найти спутника жизни и т.д.

Как определить, что у вас или вашего ребенка стресс и вы (ваш ребенок) нуждаетесь в помощи психолога?

Симптомами стресса у взрослого могут быть: учащенные и аритмические сердцебиения, чувство нехватки воздуха на вдохе, ощущение комка в горле, постоянные негативные мысли, спутанное мышление, чувство тревоги, импульсивность мышления, поспешные решения, раздражительность, беспокойство, подозрительность, мрачное настроение, суетливость, ощущение напряжения, подверженность приступам гнева, потеря уверенности, уменьшение удовлетворенности жизнью, чувство отчужденности, дрожание голоса, рук, нарушения сна или бессонница, головные боли, слабость, быстрая утомляемость, ощущение паники, беспричинный страх, кошмары.

Симптомами стресса у детей могут быть: изменения в состоянии их общего здоровья (беспричинные боли в животе, головные боли, трудности с концентрацией внимания, ночные кошмары), изменения в поведении (колебания настроения, слишком острое реагирование на замечания, ночное недержание мочи, изменения в режиме сна, изменения в режиме питания, появление вредных привычек — ребенок может начать грызть ногти, сосать палец).

Рекомендации по сохранению психического здоровья у пациентов с аниридией и членов их семей

Когда любой взрослый человек встречается со стрессовым фактором, для сохранения его психического и физического здоровья должен включаться механизм психологической защиты. Чтобы сохранить психический баланс и жизненное равновесие, мы должны суметь поменять весь режим нашей жизни и наше отношение к стрессовой ситуации. Если этого не произойдет, могут возникнуть неврозы, депрессивные состояния, а также другие психологические отклонения и заболевания. Чтобы включить механизм психологической защиты на сам факт появления в семье редкого заболевания, мы должны суметь сделать одну очень важную вещь — принять этот диагноз как очевидную и неизменную на данный момент реальность.

Родителям нужно постараться понять, что жизнь продолжается, и они должны собраться и суметь быть достаточно сильными, чтобы обеспечить себе и своим детям ее высокое качество — независимо от самого диагноза и обстоятельств.

Здоровье — физическое и психическое — напрямую связано с мироощущением, с «настроем» и образом жизни. То, как мы думаем, чувствуем, поступаем, к чему стремимся, определяет наше здоровье не меньше,

чем здоровье определяет нашу жизнь. *Истинное физическое и душевное здоровье состоит не в том, чтобы соответствовать чьим-то нормам и стандартам, а в том, чтобы прийти к согласию с самим собой и реальными фактами своей жизни.*

Что делать и как себе помочь?

1. Адаптироваться к ситуации. Продолжать беспокоиться о том, что произошло, не имеет смысла, так как вы не в силах изменить что-либо.

2. Уметь абстрагироваться — нужно суметь взглянуть на ситуацию не изнутри, а снаружи.

3. Принять установку, что все нормально (не так плохо). Далее постепенно будет происходить перезагрузка, и вы поверите в это.

4. Искать позитивные моменты в жизни. Пытайтесь брать из жизни как можно больше положительных эмоций и удовлетворения. Это могут быть даже жизненные мелочи, но они должны приносить удовольствие. Умение замечать хорошее в жизни — отличный инструмент в борьбе против стресса.

5. Пробовать планировать свою жизнь — попытайтесь составить планы на день, неделю, месяц, год и следовать им.

6. Расширить свои интересы. Монотонная однообразная жизнь — лучший друг апатии и стрессов. Пытайтесь вносить в свою жизнь новые увлечения и хобби.

7. Регулярно устраивать себе отдых. Выключите телефон, попробуйте уехать из города, на природу. Выделите себе настоящий выходной, не делая в этот день важных дел. Пусть ваш мозг и тело отдохнут.

8. Прекратить себя жалеть. Вы должны понять, что в жизни есть хорошие и плохие моменты, она многогранна, несмотря на диагноз.

9. Учиться воспринимать людей с позиции вашего изначального прощения им (позиция Бога) их жестокости, невнимательности, черствости, агрессии.

10. Замечать достижения ребенка и свои собственные, а не только неудачи.

11. Говорить себе позитивные вещи, смотреть позитивные фильмы, читать позитивные книги, общаться с позитивными людьми.

12. Не ожидать невыполнимых вещей от жизни, быть реалистом (стать космонавтом —хорошая мечта, но выполнима ли она с диагнозом «аниридия»?).

13. Помогать семьям с тем же диагнозом. Станьте активным членом вашей аниридийной организации. Вы и ваш опыт очень нужны многим новым семьям с аниридией.

14. Заниматься активными видами деятельности (спортом, йогой, танцами). Это поможет мобилизовать вашу нервную систему.

15. Посещать парки, культурные и социальные мероприятия, общаться.

16. Медитировать и заниматься аутотренингом.

17. Завести питомца. Общение с животными помогает убрать негативные эмоции.

Что делать родителям, если они заметили, что их ребенок находится в стрессовом состоянии?

Во-первых, родители должны быть сами спокойны и адекватны в своем поведении. Во-вторых, нужно постоянно разговаривать с ребенком о его чувствах, делиться с ним своими ощущениями и переживаниями, так как всем иногда бывает грустно, страшно или некомфортно. В-третьих, родители должны занять ребенка, организовать его свободное время (кружки, секции и т.д.). Кроме того, родители должны всегда заранее подготавливать ребенка к стрессовым ситуациям, таким как прием врача или операция.

В случае с аниридией мы не можем убрать стрессовый фактор — саму болезнь, но мы можем научиться жить в новых обстоятельствах, по-другому реагировать на происходящее — поменять свои жизненные установки, принципы и систему жизненных ценностей.

Важно знать, что стресс находится в наших головах, мы сами контролируем «дозу» получаемого стресса. Вне нашего сознания стресса не существует, есть только «стрессовая» ситуация. Мы сами выбираем свое отношение к стрессовому фактору (ситуации) и, соответственно, либо сами гасим возможные его последствия, либо сами рождаем стресс в своем сознании.

Важно понять два правила:

1) изменение вашего взгляда на жизнь может полностью ее поменять;

2) если вы не можете поменять ситуацию — поменяйте свое отношение к ней.

Жизнеутверждающим девизом должно стать выражение: «Несмотря на обстоятельства, я выбираю быть счастливым!»

7.4. Психоневрологическое сопровождение

Согласно нормативам российского здравоохранения, профилактические осмотры детей в обязательном порядке проводятся в возрасте 1 мес,

1 года и 3 лет — неврологом, в возрасте 2 лет — психиатром. В возрасте 1 мес должна проводиться нейросонография (УЗИ головного мозга). Эти осмотры и исследования бесплатны для семьи, так как включены в программу обязательного медицинского страхования (ОМС). К сожалению, на практике перечисленные обязательные процедуры осуществляются не в полном объеме. Например, нередко детям с аниридией не проводится УЗИ головного мозга. Между тем этим детям показано более интенсивное психоневрологическое наблюдение, чем нормативно прописанные профилактические осмотры и обследования. Исходя из изложенных особенностей формирования нервно-психического здоровья детей с аниридией, для них на первом году жизни целесообразны неврологические осмотры в 1 мес, 3–4 мес, 6–7 мес, 1 год, а также УЗИ головного мозга в 1 мес. То есть, помимо обозначенных в программе ОМС профилактических процедур, необходимы два дополнительных осмотра невролога. Это позволит более внимательно отслеживать развитие нервной системы и предпринимать ранние меры профилактики и лечения осложнений. С этой же целью необходим дополнительный осмотр невролога в 1,5 года, а также прописанные в ОМС осмотры психиатра в 2 года, невролога — в 3 года. При необходимости, если диагностированы отклонения, невролог или психиатр назначает дополнительное обследование, лечение и контрольные осмотры.

Мы также рекомендуем каждой семье пройти психологическое консультирование в интервале, когда ребенок с аниридией находится в возрасте от 6 мес до 1,5 лет. Если ваш ребенок старше этого возраста, а вы пока не обращались к психологу, сделайте это как можно скорее. Психологическая поддержка семьи обязательна для предотвращения родительских стрессов и ошибок воспитания и, как правило, не ограничивается одной консультацией. Правильный психологический климат в семье и психологическое состояние каждого из родителей являются

залогом того, что ребенок с врожденной аниридией максимально реализует в будущем свой потенциал.

7.5. Психоневрологическое лечение пациентов с врожденной аниридией

Выделяют четыре вида лечения психоневрологических заболеваний:
1) медикаментозное;
2) лечебная физкультура и массаж;
3) психолого-логопедическая коррекция и развитие;
4) лечение физическими факторами.

Несмотря на обилие специалистов, которые вовлечены в лечение (неврологи, психиатры, дефектологи, логопеды, психологи, физиотерапевты, врачи ЛФК и др.), терапия назначается исключительно врачом-неврологом или психиатром после согласования с лечащим врачом-офтальмологом. Постарайтесь находиться под наблюдением высококвалифицированного врача-невролога или психиатра, который бы назначал, контролировал и регулировал все разнообразные методы лечения, показанные при врожденной аниридии, в противном случае возможны досадные осложнения, неправильные акценты и упущенное время.

Лечебно-коррекционные занятия со специалистами

Если имеются задержка или нарушение когнитивного развития (речи, внимания, конструирования, памяти, игровой деятельности и пр.), базовыми, т.е. основными, являются специальные занятия с ребенком, которые осуществляются различными специалистами в зависимости от возраста. Эти занятия направлены на то, чтобы сформировать недостающие механизмы познавательной деятельности или скомпенсировать их другими механизмами.

С детьми до 5 лет, как правило, проводят занятия дефектологи и/или психологи раннего развития. Связи между нейронами, на которых базируется вся психическая деятельность, формируются в различных зонах мозга от 12 мес до 5–6 лет. Соответственно, чем раньше начинаются занятия, тем они более эффективны. Поэтому основная задача — как можно более раннее начало занятий. Занятия можно начинать, как только выявлена проблема, например с 1 года, но на практике их начало зависит от того, насколько ребенок готов хотя бы к минимальному сотрудничеству. Объем занятий определяется индивидуально (это зависит от возраста, характера и выраженности

Коррекционные занятия со специалистом

нарушения): минимальная частота — 2 раза в неделю, но надо стремиться к увеличению частоты настолько, насколько ребенок способен справиться с нагрузкой.

В реальности не всегда удается быстро приступить к занятиям. Дети, которые проживают вне крупных городов, часто получают занятия поздно или вообще могут их не получить, так как в небольших населенных пунктах, как правило, отсутствуют соответствующие специалисты. В такой ситуации родителям рекомендуется воспользоваться специальной литературой для самостоятельной коррекционной работы с ребенком. Список и назначение литературы приведены в следующем разделе. Вы можете самостоятельно заниматься с ребенком и выезжать на контрольные осмотры к дефектологу или психологу. Специалисты Российского аниридийного центра могут осматривать детей и давать родителем советы относительно литературы и методов, которые используются в самостоятельной работе. Сегодня все бóльшее развитие приобретают телеконсультации.

Если у ребенка имеется нарушение речи примерно с 2,5 до 4 лет, то к работе должны привлекаться логопеды, начало занятий зависит от готовности ребенка выполнять логопедические упражнения.

В возрасте от 2 до 6 лет нейропсихологи проводят сенсомоторную коррекцию — применяется особая методика, направленная на улучшение зрительно-моторной координации, общей координации и взаимодействия между полушариями мозга. После 5 лет нейропсихологами (клиническими психологами) могут проводиться занятия по коррекции нарушенных функций внимания, памяти, мелкой моторики, наглядно-образного мышления, вербального мышления. В случае невозможности привлечения подобных специалистов эти занятия после 5 лет может проводить дефектолог.

Если у ребенка имеются проблемы с социализацией, общением со сверстниками, страхи, неуверенность, конфликтность, целесообразны специальные занятия психотерапевтической направленности, которые проводит клинический психолог. Также он консультирует родителей по вопросам их отношения к болезни, психологического климата в семье, родительско-детских отношений.

Нередко имеется необходимость занятий и консультаций сразу с несколькими специалистами. В такой ситуации важна роль врача-невролога или психиатра, который координирует лечение, расставляет приоритеты, определяет объем и необходимость тех или иных занятий, исключает дублирование в работе специалистов.

Лечебная физкультура и спорт

Для устранения мышечного тонуса и задержки моторного развития детям до 1 года показан массаж с активной гимнастикой. Но в каждом конкретном случае применение этих процедур должен разрешить офтальмолог, специалист по врожденной аниридии. Это связано с тем, что активные физические упражнения могут повысить внутриглазное давление у детей с глаукомой или при ее угрозе, поэтому в таких ситуациях они противопоказаны. Как уже говорилось, у большинства детей отмечаются легкие нарушения координации и походки. Это требует организации лечебной гимнастики и общей двигательной активности у детей старше 1 года. Но имеются ограничения, которые необходимо согласовать с лечащим офтальмологом. Согласно федеральным нормативам, дети с врожденной несиндромальной аниридией и без глаукомы должны распределяться в III специальную группу физкультуры в школе. Детям ограничивают упражнения на скорость, уменьшают дистанции в ходьбе, беге. Особое внимание уделяют дыхательным упражнениям. В устранении дефектов осанки большое место занимают упражнения для мышц плечевого пояса, спины, живота, способствующие образованию крепкого мышечного корсета.

Спортивные увлечения наших пациентов

Медикаментозное лечение

При повышении внутриглазного давления или его угрозе в случае наличия дополнительных неврологических проявлений (таких как гидроцефалия, повышенное внутричерепное давление, упорные головные боли и некоторые другие) невролог может назначить препарат, содержащий ацетазоламид. Это вещество выводит из полости черепа

Прием лекарственного препарата

излишние объемы внутримозговой жидкости, снижая тем самым внутричерепное и внутриглазное давление. Оно обладает также мочегонным действием и выводит из организма калий и магний. Запасы калия и магния восстанавливаются дополнительным приемом препарата, содержащего эти элементы. Ацетазоламид принимается утром натощак, назначается только врачом, который оговаривает возможные побочные эффекты и поясняет, как реагировать на них. В основном такое лечение актуально для детей до 1 года. Помогает диагностировать показания к этому лечению УЗИ головного мозга, поэтому это исследование следует пройти всем детям в возрасте 1 мес и далее при необходимости повторять его по назначению врача. При WAGR-синдроме препарат применяется с осторожностью и по согласованию с нефрологом.

Для стимуляции двигательного и когнитивного развития используется большая группа ноотропных (или нейротрофических) препаратов. Эти медикаменты могут применяться с первых месяцев жизни до 18 лет и позже. Для некоторых из них имеются возрастные ограничения, например, до 1 года можно использовать всего четыре препарата. Основное действие связано с усилением работы нейронов. Их эффективность выше, когда мозг получает дополнительную нагрузку, новые задачи, т.е. на фоне лечебно-коррекционных занятий с дефектологом, логопедом, психологом. Иногда возможны побочные эффекты в виде проявлений повышенной возбудимости, но они неопасны и легко устраняются. Лечение более эффективно, когда дозы препаратов повышаются постепенно (пошагово) и имеется возможность обратной связи с врачом в случае возникновения нежелательных реакций. Препараты в виде питьевых растворов и таблеток принимаются обычно 2 раза в первой половине дня, после еды, инъекции — 1 раз в день утром. Онкологи рекомендуют воздерживаться от лечения этими препаратами при наличии опухолей, что актуально при WAGR-синдроме.

В некоторых случаях — при наличии головных болей, метеозависимости, подозрении на хроническую сосудистую недостаточность и др. — могут назначаться препараты сосудистого действия. Все подобные назначения должны быть согласованы с лечащим офтальмологом, так как данные препараты могут влиять на динамику внутриглазного давления.

В отдельных ситуациях для коррекции нарушений поведения и сна могут использоваться психотропные препараты. Некоторые из них противопоказаны при глаукоме. В случае наличия у ребенка глаукомы проинформируйте врача, чтобы он подобрал безопасный препарат. Также некоторые из указанных препаратов с осторожностью назначаются при почечной и печеночной недостаточности, что может встречаться у детей с WAGR-синдромом. Такие же особенности необходимо учитывать при необходимости принимать противосудорожные препараты.

7.6. Посещение детского сада и обучение в школе

С целью более успешной социальной адаптации детям с врожденной аниридией рекомендуется посещение детского сада. Важно правильно выбрать момент для начала посещения дошкольного учреждения — приступать к этому следует по мере физической (включая зрение) и психологической готовности ребенка к пребыванию в нем. Не стоит форсировать начало посещения детского сада любой ценой. Иногда может показаться, что ребенок достаточно безопасно передвигается и обслуживает себя, но у него опыт общения ограничен только коммуникацией с семьей или он привык к частой похвале по любому поводу. В таких случаях период адаптации в детском дошкольном учреждении может затянуться, в связи с чем лучше заранее обсудить этот вопрос с психологом и при необходимости специально подготовить ребенка к посещению детского сада; иногда ситуация может потребовать назначения противострессовых препаратов. Выбор типа детского сада (там, где этот выбор есть) между обычным садом и садом для слабовидящих и слепых детей зависит от степени зрительного дефекта, психического развития и психического состояния ребенка с врожденной аниридией, уровня коммуникационных навыков основного контингента детей в детском саду. При прочих равных условиях необходимо делать выбор в пользу такого типа учреждения, в котором рядом с ребенком будет находиться группа детей его уровня психического развития и коммуникативных навыков и группа детей со слегка опережающим развитием, независимо от возраста. Дошкольные и школьные учреждения для слабовидящих детей облегчают их адаптацию непосредственно к процессу обучения,

но стандартные учреждения предпочтительнее с точки зрения конечной социальной адаптации. В коррекционных школах III и IV вида созданы наиболее оптимальные условия для обучения детей с выраженным нарушением остроты зрения, и их выпускники получают образование, соответствующее уровню общеобразовательной программы массовой школы. Но если учебные и коммуникативные возможности ребенка позволяют рассчитывать на отсутствие изоляции от сверстников, замкнутости, неуверенности в себе в процессе обучения при сохранении хотя бы удовлетворительной успеваемости в условиях самоорганизации, следует отдавать предпочтение типовой среднеобразовательной школе. Школы с инклюзивным образованием оптимальны, если ребенок не испытывает серьезных трудностей в общении со здоровыми сверстниками. В противном случае такое образование будет шагом назад по сравнению с обучением в коррекционной школе для слабовидящих детей.

Также критерием выбора школы является готовность педагогического состава учитывать особенности ребенка с врожденной аниридией и обеспечивать его поддерживающими условиями. В некоторых ситуациях оказывается, что родительский и детский контингент в типовой массовой школе неадекватно реагирует на минимально необходимые

Школьные будни

поддерживающие условия для обучения ребенка с врожденной аниридией, — этот фактор также необходимо учитывать. Вопрос выбора типа учреждения сложен, поэтому лучше дополнительно проконсультироваться с психологом, это можно сделать в том числе и в Аниридийном центре НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.

В некоторых населенных пунктах организуются классы для слабовидящих детей, но часто семьи, проживающие в некрупных городах, лишены возможности выбора типа учреждения. В случаях когда дети обучаются в массовых образовательных школах, очень важно правильно выстроить взаимодействие родителей с административно-педагогическим составом школы. Как правило, учителя и администрация настроены на всестороннюю помощь ребенку с аниридией в пределах своих компетенций. Иногда родители детей с тем или иным заболеванием бывают излишне навязчивы в своей заботе о комфорте детей, доводя свои запросы до степени требований и забывая о том, что чрезмерные преференции отдельному ребенку ограничивают в правах на обучение других детей. Рабочая задача сотрудников массовой школы — обеспечить равноценный доступ к образованию всех детей, а не только детей с ограниченными возможностями. При выстраивании взаимодействия с учителями и администрацией школы это следует обязательно учитывать.

Большое значение имеет использование специальных средств, облегчающих детям с нарушением зрения процесс обучения. Мы рекомендуем обсуждать возможные средства с лечащим врачом-офтальмологом или со специалистом по слабовидению.

8. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ АНИРИДИЕЙ И WAGR-СИНДРОМОМ

Так как врожденная аниридия в большинстве случаев вызвана изменениями в гене *PAX6*, отвечающем за развитие как глаз, так и поджелудочной железы и кишечника, то необходимость наблюдения эндокринологом диктуется конкретной генетической поломкой. Если у вашего ребенка гетерозиготная мутация в гене *PAX6*, стоит посетить эндокринолога сразу после постановки генетического диагноза.

С 1990-х гг. ведутся исследования участия гена *PAX6* в эмбриональном развитии поджелудочной железы и передней доли гипофиза. На сегодняшний день есть данные о значительном снижении продукции инсулина и глюкагона и о дисфункции гипофиза (снижении продукции СТГ и пролактина и повышении ТТГ) у мышей, лишенных гена *PAX6*. В связи с этим рекомендованы исследование уровня глюкозы крови натощак, ТТГ и Т4св, оценка роста пациентов, тщательный осмотр в период становления пубертата.

8.1. Основные проблемы у пациентов с врожденной аниридией со стороны желез внутренней секреции

Нарушение толерантности к глюкозе

Современные ученые выяснили, что ген *PAX6* участвует в формировании эндокринных клеток поджелудочной железы, поэтому его дефекты способны привести к нарушению выработки инсулина поджелудочной железой, что может, в свою очередь, вызвать развитие сахарного диабета. Поэтому очень важно следить за показателями сахара

в крови. Анализ на сахар в крови рекомендовано проводить каждые полгода. Гликированный гемоглобин более показателен, чем обычный уровень глюкозы.

Нарушения работы щитовидной железы

Доказано, что снижение уровня экспрессии гена *PAX6* приводит к сокращению числа клеток гипофиза, продуцирующих гормон роста, и увеличению числа клеток, продуцирующих тиреотропный гормон. Повышенная выработка тиреотропного гормона остается и во взрослом состоянии. Ученые показали также, что увеличение тиреотропного гормона гипофиза ведет к повышению выработки тироксина щитовидной железой, тогда как трийодтиронин остается на неизменном уровне. Поэтому пациентам с врожденной аниридией очень важно следить за состоянием гормонов щитовидной железы.

Ожирение

Очень часто больные врожденной аниридией страдают проблемами обмена веществ и ожирением. Кроме того, ген *PAX6* может быть связан с отсутствием контроля аппетита и гипергликемией.

8.2. Особенности ведения пациентов с WAGR-синдромом эндокринологом

При подтверждении синдрома WAGR требуется пройти осмотр эндокринолога. О необходимости и частоте визитов, а также объеме обследований вам расскажет врач на приеме, так как каждый пациент с синдромом WAGR требует индивидуального подхода.

Синдром WAGR и панкреатит

Поджелудочная железа — очень важный орган, выделяющий инсулин и глюкагон в кровоток. Эти гормоны помогают организму использовать глюкозу (сахар), которую он получает из пищи для энергии. Поджелудочная железа также выделяет пищеварительные ферменты в тонкий кишечник через маленький канал, называемый протоком поджелудочной железы. Эти ферменты помогают усвоить жиры, белки и углеводы из пищи. Пищеварительные ферменты обычно не становятся активными, пока не достигнут тонкой кишки, где они начинают переваривать пищу. Если эти ферменты станут активными, еще находясь в поджелудочной железе, то начнут «переваривать» саму железу.

Таким образом, начнется панкреатит — заболевание поджелудочной железы.

Панкреатит может быть острым или хроническим. *Острый панкреатит* появляется внезапно и длится короткий промежуток времени. *Хронический панкреатит* протекает бессимптомно и может привести к медленному разрушению поджелудочной железы. Оба типа панкреатита чреваты серьезными осложнениями, такими как кровотечение, разрушение тканей органа и его инфицирование. В экстремальном случае это может привести к повреждению соседних органов.

Есть две причины, почему пациенты с синдромом WAGR могут быть подвержены панкреатиту. Во-первых, это недостаточность функции гена *PAX6*, который участвует в формировании поджелудочной железы. И, возможно, снижение функции гена приводит к дефектам ее строения или функций. Другой причиной, по которой у людей с синдромом WAGR может развиться панкреатит, является гиперлипидемия или гипертриглицеридемия, которые появляются, когда в крови образуется высокий уровень молекул жира, называемых липидами. Считается, что наличие высокого уровня жира в крови увеличивает риск заболевания панкреатитом. Поэтому пациентам с WAGR-синдромом очень важно следить за уровнем холестерина в крови.

Симптомы острого панкреатита могут включать:

- тошноту;
- рвоту с жидким стулом или без него;
- боль в верхней части желудка, которая может отдавать в спину;
- жар;
- учащенный пульс;
- состояние беспокойства;
- повышенную возбужденность или раздражительность;
- боль в области живота во время осмотра;
- изменение цвета кала на желтый и/или серый.

Во время острого приступа панкреатита в крови повышается количество пищеварительных ферментов амилазы и липазы, которые образуются в поджелудочной железе. Врач, как правило, назначает анализ крови, чтобы обнаружить повышенный уровень этих ферментов, указывающий на наличие панкреатита. Врач может также назначить дополнительные тесты, такие как рентгеновское исследование, компьютерная томография или МРТ.

При хроническом панкреатите у больных, как правило, возникают боли в брюшной полости, боль может усиливаться во время еды или питья, она может распространяться к спине или становиться постоянной и труднопереносимой. Также возможно проявление других симптомов, таких как тошнота, рвота, потеря массы тела, жидкий и частый стул с непереваренной пищей.

Очень важное замечание по поводу диагностики людей с синдромом WAGR — у них может быть искаженное восприятие боли. Некоторые пациенты с синдромом WAGR имеют необыкновенно высокий болевой порог. В таких случаях человек может не выказывать признаков боли или дискомфорта даже при остром панкреатите. У пациентов с WAGR-синдромом, не общающихся вербально (например, у маленьких детей), возможны трудности в сообщении о своей боли. Эта боль может отразиться только в их поведении: они могут стать замкнутыми либо, напротив, «прилипчивыми» или даже агрессивными.

Лечение панкреатита

Лечение панкреатита должно проводиться только врачом и может включать медикаменты для облегчения боли, назначение специальной диеты или жидкого питания на весь период после приступа острой боли с последующим переходом к диете с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров. Могут быть прописаны антибиотики. Врач может также прописать прием с пищей ферментов поджелудочной железы, если будет определено, что сама железа не вырабатывает достаточного количества этих ферментов.

Профилактика

В настоящий момент неизвестно, почему у некоторых пациентов с синдромом WAGR развивается панкреатит. Возможно, риск развития панкреатита можно уменьшить с помощью диеты с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров, также при необходимости можно контролировать гиперлипидемию с помощью лекарств. Пациенты и те, кто осуществляет уход за ними, должны знать, что продукты

и лекарства, содержащие спирт, могут ухудшить течение панкреатита. Медикам стоит помнить, что многие лекарства также могут повлиять на течение панкреатита. Соответственно, нужно тщательно выбирать лекарственные препараты общего назначения с поправкой на это заболевание. Это также нужно объяснить людям, осуществляющим уход за больными. Иногда риск побочного действия лекарства превышает пользу от его применения.

Делеция 11-й хромосомы может быть разной протяженности, поэтому каждый пациент с синдромом WAGR уникален. Для большинства детей с умственной отсталостью в рамках синдрома характерны нарушение пищевого поведения и ожирение. Об этом нужно помнить и с раннего возраста пресекать переедание (необходимо информировать об этом всех причастных к воспитанию ребенка). К сожалению, сформировавшееся ожирение при WAGR-синдроме с трудом поддается коррекции.

У многих пациентов с WAGR-синдромом рост ниже среднего, ниже прогнозируемого роста по родителям или даже не доходит до нижней границы возрастной нормы. Задержка роста в данном случае не связана со снижением продукции гормона роста, вероятно, это следствие снижения чувствительности тканей к гормону роста, что становится наиболее заметным в период полового созревания, когда у таких пациентов не наблюдается полноценного ростового скачка и закрытие зон роста происходит на невысоком росте. К сожалению, на сегодняшний день эффективных и безопасных методов коррекции низкорослости при синдроме WAGR не предложено (более подробную информацию можно получить на сайте https://wagr.org).

9. ОСОБЕННОСТИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С WAGR-СИНДРОМОМ

9.1. Поражение почек и мочевыводящих путей у пациентов с WAGR-синдромом

Если аниридия развивается в составе WAGR-синдрома, то у ребенка могут быть поражены почки и мочевыводящие пути. Это связано с тем, что при данном синдроме, помимо снижения функции гена *PAX6*, наблюдается снижение функции гена *WT1*, что, в свою очередь, приводит не только к развитию нефробластомы (опухоли Вильмса), но и к нарушению функции почек и развитию поздно-дебютирующей нефропатии (примерно в половине случаев), реже наблюдаются аномалии развития почек и мочевыводящих путей (поликистоз почек, агенезия почки односторонняя, гипоплазия почек), а также аномалии развития половых органов.

9.2. Опухоль Вильмса у пациентов с WAGR-синдромом

В преобладающем большинстве случаев процесс односторонний — т.е. опухоль развивается только в одной почке (у 86% больных), у 8% пациентов поражается одна почка, но в ней образуется более одной опухоли, а у 6% — опухоль двухсторонняя. Опухоль Вильмса чаще развивается в возрасте от одного года до 5–8 лет.

Проявления болезни. Часто развиваются общие (неспецифические) симптомы, на которые нужно обращать внимание, — слабость, потеря аппетита, потеря массы тела, лихорадка. Длительное время опухоль Вильмса может протекать бессимптомно. Поэтому крайне важно при выявлении WAGR-синдрома регулярно выполнять УЗИ почек и мочевыводящих путей, а также сдавать общий анализ мочи, в котором можно обнаружить повышение числа эритроцитов. Клинически это изменение (гематурию) можно долго не замечать. В случаях когда гематурия выраженная (макрогематурия), моча может стать красной, и родитель обратит на это внимание.

Диагностика:

- УЗИ почек и мочевыводящих путей каждые 2–3 мес до достижения 8-летнего возраста (обнаружение опухоли Вильмса у детей более старшего возраста и взрослых считается казуистическим);
- общий анализ мочи каждые 3 мес.

Лечение: применяется химиотерапия, лучевая терапия и/или нефрэктомия (операция по удалению почки).

Прогноз выживаемости, как правило, благоприятный (зависит от стадии опухоли на момент выявления).

9.3. Нефропатия с поздним началом (дебютом) у пациентов с WAGR-синдромом

Нефропатия с поздним дебютом встречается при синдроме WAGR у половины пациентов старше 12 лет. В большинстве случаев развивается у пациентов без опухоли Вильмса. Симптомы включают протеинурию (повышенную потерю белка с мочой), артериальную гипертензию (повышение уровня артериального давления) и гиперлипидемию (повышение холестерина и липидов в сыворотке крови). В последующем у части детей (в 60% случаев) ухудшаются почечные функции и формируется хроническая почечная недостаточность.

Диагностика:

- общий анализ мочи каждые 3 мес (контроль белка, эритроцитов в моче);
- контроль уровня артериального давления, особенно тщательно в подростковом возрасте, а также в случае выявления протеинурии;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, холестерин, креатинин, мочевина, мочевая кислота) — планово 1 раз в год, в случае выявления протеинурии — незамедлительно, далее — по показаниям.

Лечение. Цель лечения заключается в снижении потери белка с мочой и нормализации артериального давления, что будет способствовать замедлению повреждения почек. Применяют препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, рамиприл, фозиноприл и др.) и/или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (эпросартан, валсартан и др.). При развитии почечной недостаточности необходимо наиболее тщательное наблюдение с контролем всех возможных проявлений этого состояния. Может возникнуть необходимость в проведении диализа и пересадки почки.

9.4. Аномалии половых органов у пациентов с WAGR-синдромом

Аномалии половых органов чаще встречаются у мальчиков в виде аномалий яичек и мочеполового канала, у девочек наблюдаются реже —

включают аномалии развития яичников, маточных труб и влагалища. Их диагностика представляет сложность в случае отсутствия настороженности, так как для их выявления необходимы дополнительные методы исследования.

10. ПРИНЦИПЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ АНИРИДИЕЙ

10.1. Общие принципы вакцинопрофилактики детей с врожденной аниридией

Вакцинация — самое эффективное и экономически выгодное средство борьбы с инфекционными заболеваниями, известное современной медицине. Цель вакцинации — создание невосприимчивости к инфекционному заболеванию путем имитации естественного инфекционного процесса с благоприятным исходом.

В настоящее время необходимость вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья подтверждается проводимыми исследованиями и опытом практических врачей. Работы в данном направлении демонстрируют безопасность и эффективность вакцинации у данной группы пациентов.

Дети с различными генетическими заболеваниями подвержены высокому риску развития инфекций и чаще страдают острыми респираторными заболеваниями, которые ухудшают прогноз больного ребенка и вызывают осложнения.

Согласно национальному календарю профилактических прививок РФ, каждый ребенок должен получить защиту от 12 инфекций: гепатита В, туберкулеза, дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа *b*, пневмококковой инфекции, кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа. А также, по возможности, дополнительную защиту против ротавирусной инфекции, вирусного гепатита А, ветряной оспы, менингококковой инфекции.

К сожалению, до сих пор участковые педиатры опасаются прививать таких детей, несмотря на отсутствие запретов на вакцинацию детей с генетической патологией. Зачастую многие педиатры имеют мало информации как о самом заболевании, так и о тактике проведения вакцинации для пациентов с данной болезнью. В связи с чем такие дети имеют ограничения в своевременном получении профилактических прививок.

Исходя из накопленного опыта по проведению вакцинации детей с различной генетической патологией, можно выделить следующие принципы:

- рекомендовано проведение иммунизации в рамках национального календаря профилактических прививок;

- дети с врожденной аниридией нуждаются в дополнительной защите от таких инфекций, как менингококковая инфекция, ветряная оспа, гепатит А и клещевой энцефалит;
- решение вопроса о вакцинации должно проводиться в индивидуальном порядке врачом-офтальмологом, педиатром, неврологом с учетом состояния ребенка и провоцирующих факторов;
- профилактическая вакцинация проводится пациенту в стабильном состоянии по основному заболеванию и, при необходимости, на фоне поддерживающей терапии;
- рекомендовано проведение иммунизации детей с врожденной аниридией как можно раньше, поскольку возможное оперативное вмешательство и длительное пребывание в стационаре увеличивают риск развития пневмококковой инфекции, гепатита В и гемофильной инфекции типа *b*.

При проведении вакцинации необходимо соблюдать основные правила организации и проведения иммунопрофилактики, принятые в нашей стране. Профилактические прививки и специфическая иммунопрофилактика проводятся только в условиях медицинской организации — в стационаре или в процедурном кабинете поликлиники.

Перед введением препарата уточняется аллергоанамнез (наличие острых аллергических реакций у ребенка или реакция на вакцинный препарат в анамнезе) и проводится осмотр ребенка с измерением температуры тела. После проведенной вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача не менее 30 мин для оценки ранних поствакцинальных реакций.

10.2. Вакцинопрофилактика отдельных инфекций

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) настоятельно рекомендует введение первой дозы вакцины **против гепатита В** как можно раньше после рождения (оптимально — в первые сутки жизни). Последующие дозы соответствуют рекомендованной схеме.

При необходимости оперативного вмешательства иммунизацию против гепатита В желательно проводить до планируемой операции по стандартной схеме: 0–1–6 мес. Если вакцинация начата после проведения этапов операций, кратность введения и интервалы между ними не меняются.

Защита от **коклюша, дифтерии, столбняка** проводится с использованием бесклеточной ацеллюлярной низкореактогенной вакцины, которая доказала свою эффективность и безопасность у здоровых и детей, име-

ющих хронические заболевания. Вакцинация проводится трехкратно с 3-месячного возраста с минимальным интервалом 1 мес и последующей ревакцинацией на втором году жизни.

Специфическая профилактика **пневмококковой инфекции** для детей с врожденной аниридией раннего и старшего возраста позволяет предупредить тяжелые заболевания бронхолегочной и центральной нервной систем. В качестве первичной вакцинации используется конъюгированная пневмококковая вакцина, обеспечивающая длительный иммунитет. Своевременная иммунизация конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ), преимущественно с максимально широким спектром содержания серотипов возбудителя, проводится 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13). Рекомендуемая схема иммунизации — 2+1 (две дозы в серии первичной вакцинации начиная с возраста 2 мес, с интервалом между введениями не менее 1 мес и однократной ревакцинацией в возрасте 12–15 мес).

Гемофильную инфекцию типа *b* называют инвазивной, поскольку она вызывает такие тяжелые и смертельно опасные заболевания, как пневмония, менингит, перикардит, эпиглоттит. Тем не менее ее «нормальным» местом обитания у детей раннего возраста является носоглотка и ротоглотка. У детей, часто контактирующих друг с другом, посещающих общественные места, высок риск заражения.

Наиболее надежным способом профилактики осложнений, вызываемых гемофильной инфекцией типа *b*, является вакцинация. Рекомендуется прививать детей, начиная с возраста 3 мес жизни по стандартной схеме трехкратной вакцинации и однократной ревакцинации в возрасте старше 12 мес. В соответствии с национальным календарем профилактических прививок могут применяться как моновалентные, так и комбинированные вакцины против гемофильной инфекции типа *b*. В качестве защиты от данной инфекции в настоящее время в нашей стране используют комбинированные вакцины, содержащие одновременно 5 компонентов (против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гепатита В).

Специфическую профилактику против **кори, краснухи, эпидемического паротита** проводят в 12 мес, ревакцинацию — в 6 лет. Корь особо опасна для детей раннего возраста и лиц с врожденными генетическими заболеваниями, поскольку может вызвать тяжелые осложнения со стороны центральной нервной системы.

Все вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита являются живыми ослабленными и имеют или моновалентную форму (вакцина, направленная только на профилактику кори), или комбини-

рованную с другими вакцинами (такими как вакцины против эпидемического паротита и/или краснухи). В России разрешены к применению импортные комбинированные тривакцины против эпидемического паротита, кори и краснухи.

Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита показана детям с врожденной аниридией, поскольку, в связи с частыми госпитализациями и длительным пребывании в стационарах, риск заражения достаточно высок.

Иммунизация против **гриппа** должна проводиться каждый год в осенний период до начинающегося подъема респираторной заболеваемости. Современные инактивированные сплит- и субъединичные вакцины эффективны и безопасны для детей с врожденными генетическими заболеваниями. Вакцинация против гриппа проводится с возраста 6 мес. Детям, впервые вакцинируемым против гриппа, показано двукратное введение вакцины с интервалом 1 мес. Если ребенок прививается повторно, то вакцина вводится однократно.

Национальный календарь профилактических прививок России включает защиту от 12 инфекционных заболеваний. Однако существуют ряд вакцин, которые еще не входят в национальный календарь профилактических прививок РФ, но уже включены в обязательные календари других стран. В нашей стране они зарегистрированы и разрешены к применению, и по желанию родителей дети могут получить защиту от таких инфекций, как:

- ротавирусная инфекция — вакцина показана детям с 6-недельного возраста, вводится через рот трехкратно с интервалом 4–10 нед. Максимальный возраст для введения последней дозы вакцины составляет 32 нед (8 мес). Вакцинация предотвращает заражение или тяжелое течение заболевания у детей младшего возраста на 98%. В странах, где ротавирусная вакцинация внесена в обязательный календарь прививок, за несколько лет ее применения заболеваемость тяжелыми диареями у детей раннего возраста значительно снизилась;
- менингококковая инфекция — является одной из основных инфекционных причин смерти детей во всем мире. Менингококковыми заболеваниями чаще всего болеют дети первых 5 лет жизни, а также люди, имеющие хронические заболевания, иммунодефицитные состояния, перенесшие удаление селезенки, трансплантацию внутренних органов; дети, посещающие организованные коллективы, а также пожилые люди и путешественники. Наиболее успешной мерой защиты является плановая вакцинация конъюгированной 4-валентной вакциной в соответствии со стандартной схемой: в воз-

расте от 9 до 24 мес — двукратно с интервалом 3 мес, детям старше 2 лет — однократно. Иммунитет, создаваемый конъюгированными вакцинами, длительный (10–15 лет) за счет формирования иммунологической памяти;

- ветряная оспа — возможные серьезные осложнения после перенесенной «детской» инфекции диктуют необходимость вакцинации против ветряной оспы. К группе высокого риска по развитию осложнений ветряной оспы относятся беременные женщины, лица с ослабленным иммунитетом, онкологическими и хроническими заболеваниями. Специфическая иммунизация проводится ребенку старше 12 мес жизни двумя дозами вакцины; минимальный интервал между прививками должен составлять 6 нед. Вакцина против ветряной оспы может применяться для экстренной профилактики при контакте с заболевшим. Ребенку, имевшему контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим герпесом, вакцинация проводится в первые 96 ч после контакта (предпочтительно 72 ч);
- гепатит А — вакцина применяется у детей начиная с возраста 12 мес. Курс вакцинации состоит из введения двух доз с интервалом от 6 мес до 1 года. Вакцинация против гепатита А в национальном календаре профилактических прививок РФ относится к вакцинации по эпидемическим показаниям. Ее проведение рекомендуется детям, живущим на территориях с высокой заболеваемостью, выезжающим на такие территории, работникам некоторых профессий. А также вакцинация показана при контакте с больным гепатитом А (если после контакта прошло не более 2 нед);
- клещевой энцефалит — вакцинация проводится детям старше 1 года, существует несколько схем вакцинации (в зависимости от вакцины). Первые две прививки желательно провести как можно раньше, начав вакцинацию поздней осенью или зимой. Эффективность вакцинации очень высока — более 95% после второй прививки. Иммунитет сохраняется в течение 3 лет, далее необходима ревакцинация.

Если ребенок с врожденным генетическим заболеванием по какой-то причине не получил в срок прививки по календарю, вакцинация ему проводится по индивидуальному графику. В таком случае план прививок составляет лечащий врач, исходя из клинической картины заболевания и сопутствующей патологии у ребенка.

Важно помнить: заболевания, против которых проводится вакцинация, могут привести к осложнениям, инвалидности и смерти. Вакцинация — это самый надежный, проверенный и безопасный метод формирования защиты против чрезвычайно опасных инфекций.

11. ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПОМОЩЬ И ПОДДЕРЖКУ ПАЦИЕНТАМ

11.1. Аниридийный центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

На базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН создан специализированный центр по оказанию медицинской помощи пациентам с врожденной аниридией и WAGR-синдромом — Аниридийный центр.

Для осуществления преемственности передачи знаний и практических навыков в области российского опыта диагностики и лечения аниридии на базе центра сформирована команда экспертов для разработки и распространения информации среди врачей и пациентов о методах диагностики и лечения этого редкого заболевания. Одним из аспектов работы центра является взаимодействие с международными центрами по аниридии; участие в международных клинических исследованиях, в профильных международных конгрессах и конференциях, проведение профильных мероприятий в России с международным участием.

С учетом специфики заболевания целями работы центра являются:

- клиническая диагностика;
- оценка тяжести состояния и определение тактики лечения пациентов с данными патологиями;
- определение показаний к хирургическому лечению;
- реабилитация;
- профилактика;
- оказание экспертной поддержки для врачей и администраторов системы здравоохранения, страховых компаний, ассоциаций пациентов.

Преимущества Аниридийного центра НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

- Консультативная помощь пациентам с врожденной аниридией.
- Передовое диагностическое и лабораторное оборудование для быстрой и точной диагностики.
- Индивидуальный подход к каждому ребенку с учетом возрастных особенностей, личных предпочтений и пожеланий родителей.
- Мультидисциплинарный подход.
- Понятные и точные ответы на все вопросы, связанные со здоровьем ребенка.

При Аниридийном центре НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН создан кабинет индивидуального подбора средств реабилитации для пациентов с аниридией. Высококвалифицированные специалисты Аниридийного центра всегда готовы оказать помощь пациентам с врожденной аниридией.

Контакты Аниридийного центра:
119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1.
телефон: +7 (985) 024-03-45; e-mail: aniridia.koord@yandex.ru

11.2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

На базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» осуществляется консультативный прием на бюджетной основе пациентов с врожденной аниридией.

Целью и задачами центра являются:

- первичное обследование пациентов с врожденной аниридией врачом-офтальмогенетиком;
- клинико-генетическое обследование пациентов и членов их семей с целью дифференциальной диагностики и верификации несиндромальной и синдромальных форм (как хромосомных, так и моногенных) врожденной аниридии;
- подтверждающая ДНК-диагностика (молекулярно-генетическая, цитогенетическая, молекулярно-цитогенетическая) в соответствии с разработанным алгоритмом и патентом;
- изучение клинико-генетических взаимосвязей с целью возможности прогноза клинического течения осложнений патологии глаз и других органов и систем;
- проведение медико-генетического консультирования семей с врожденными формами аниридии.

Контакты:
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
телефон: +7 (495) 111-03-03; e-mail: registratura@med-gen.ru

11.3. Российская Межрегиональная общественная организация «Межрегиональный центр поддержки больных аниридией «Радужка»

Российская межрегиональная общественная организация «Межрегиональный центр поддержки больных аниридией «Радужка» (МЦПБА «Радужка») зарегистрирована Управлением Министерства юстиции РФ 15 ноября 2012 г.

МЦПБА «Радужка» является членом следующих организаций: с января 2013 г. — Европейской ассоциации помощи больным аниридией Aniridia Europe (www.aniridia.eu); с марта 2013 г. — Европейской организации редких заболеваний Europe Rare Disease (www.eurordis.org); с апреля 2013 г. — Российской межрегиональной общественной организации «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»; с февраля 2014 г. — Российской национальной ассоциации пациентских организаций по редким заболеваниям «Генетика»; с 2015 г. — международной организации, объединяющей пациентов с хромосомными нарушениями, — Unique (Understanding Chromosome Disorders).

Президент организации — Галина Николаевна Генинг, с 2012 г. член Международного фонда аниридии, с 2014 г. избрана в совет директоров Международной ассоциации «Аниридия Европа», с августа 2016 г. — ответственный секретарь «Аниридия Европа», с 2018 г. — официальный посол и представитель «Аниридия Европа» на всех международных мероприятиях и встречах.

Целями организации являются:

- обеспечение достойного статуса жизни пациентов с аниридией;
- социальная и психологическая поддержка людей с аниридией;
- содействие в социальной и трудовой адаптации людей с аниридией;
- содействие профилактике, диагностике, лечению и исследованиям в области аниридии;
- установление личных контактов, общение членов Организации, оказание взаимной поддержки и помощи;
- защита общих интересов членов Организации;
- содействие созданию условий для активной общественной деятельности своих членов;
- содействие укреплению правовой основы деятельности в области здравоохранения;
- содействие реализации гуманных и миролюбивых инициатив общественных и государственных организаций, проектов и программ международного и национального развития;
- развитие всестороннего сотрудничества между общественными организациями и органами здравоохранения, содействие укреплению связи между наукой, образованием и практикой;

- содействие расширению демократии и гласности, научной обоснованности, изучению и совершенствованию практики применения законодательства.

Если вашему ребенку поставлен диагноз «Врожденная аниридия», вам необходимо зарегистрироваться в Межрегиональной Общественной Организации «Межрегиональный центр помощи больным аниридией «Радужка»».

Контакты:
Телефон: +7 (985) 882-51-69 (WhatsApp +7 (985) 882-51-69)
e-mail: info@aniridia.ru
Ссылка на регистрацию: http://aniridia.ru/ru/registraciya

11.4. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России)

Основными направлениями научной работы является диагностика и лечение пациентов с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва. В практической работе используются современные методы диагностического обследования и электрофизиологические исследования. В учреждении проводится обследование детей и взрослых с различной офтальмопатологией. Кроме стандартных методов офтальмологического обследования, в учреждении применяются современные методы диагностики и визуализации. По показаниям проводится дополнительное обследование в микробиологической, клинической, биохимической и иммунологической лаборатории Центра. В широком масштабе осуществляются научная разработка актуальных вопросов детской и взрослой офтальмологии и внедрение научных достижений в практику. Забота о детском зрении — давний приоритет ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца».

Контакты:
Адрес: 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19
Регистратура для записи взрослых: +7 (495) 607-19-19
Регистратура для записи детей: +7 (495) 608-00-26

12. СЛОВАРЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

Аллель — форма гена на каждой из двух гомологичных хромосом (хромосом одной пары).

Ген — структурно-функциональная единица наследственной информации, участок молекулы ДНК, кодирующий белок или РНК.

Мутация — изменение последовательности нуклеотидов, чаще всего это замена одного нуклеотида на другой либо потеря или вставка нескольких нуклеотидов, приводящая к изменениям структуры и функции кодируемого белка или к полному прекращению синтеза белка измененного аллеля.

Нуклеотид — мономер нуклеиновых кислот. Молекула ДНК, будучи полимером, состоит из четырех чередующихся нуклеотидов (букв) — аденина (A), гуанина (G), цитозина (C) и тимина (T), на основе которых функционирует триплетный код ДНК; три «буквы» кодируют одну аминокислоту в белке.

Секвенирование — определение нуклеотидной последовательности гена.

Хромосома — структура, содержащая одну длинную молекулу ДНК с линейно расположенными генами.

Хромосомные перестройки — протяженные изменения структуры хромосом: делеции (потери), инсерции (вставки), обмен частями между негомологичными хромосомами (разных пар), инверсии («перевороты»).

FISH — метод прямой визуализации хромосомных перестроек на основе флуоресцентной *in situ* гибридизации.

MLPA — анализ хромосомных перестроек на основе мультиплексной реакции лигаза-зависимой амплификации проб.

OMIM — онлайн-база данных менделирующих (моногенных) заболеваний человека.

От коллектива авторов — родителям наших пациентов

Так случилось, что ваш ребенок страдает врожденным заболеванием. Он лишен возможностей более здоровых детей. Как ученые и врачи, мы понимаем, что пока, несмотря на наши с вами совместные усилия, мы не можем вернуть ребенку идеальное здоровье. Поэтому перед нами стоят сразу две цели. Во-первых, обеспечить полноценную, доступную квалифицированную медицинскую помощь, для того чтобы максимально сберечь здоровье маленьких пациентов. Во-вторых, вам следует жить с ребенком так, чтобы в будущем он был максимально успешным в личной, семейной и социальной жизни относительно его возможностей здоровья. В этом — ваш родительский долг и наша врачебная работа.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна,
Куцев Сергей Иванович,
Зинченко Рена Абульфазовна и др.

ВРОЖДЕННАЯ АНИРИДИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ СИНДРОМЫ

Лечение и профилактика

Выпускающий редактор *Е.Л. Сухачёва*
Верстка *А.С. Резниченко*
Корректоры *Т.Г. Паркани, Э.Р. Претро*

Подписано в печать 05.10.2021.
Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 4,88.
Дополнительный тираж 500 экз. Заказ 300520.

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2,
помещ. № XLIX, офис 2-8

Отпечатано ООО «ВИВА-СТАР»
Электрозаводская ул., 20, строение 8
тел.:+7 (495) 780-67-05, 780-67-06
www.vivastar.ru