

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИНДРОМОМ БЛУМА

Симферополь 2017

Данные клинические рекомендации подготовлены Медицинской академией имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Медико-генетический центр.

Коллектив авторов: заведующая крымским медико-генетическим центром М.В. Горда (Республиканская клиническая больница им.Н.А. Семашко, СП Перинатальный центр), к. мед.н. врач-генетик Н.А. Афанасьева (Республиканская клиническая больница им.Н.А. Семашко, СП Перинатальный центр), заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии д.мед.н., проф., Н.Н. Каладзе (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), к.мед.н., доц. Г.В. Досикова (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), ассистент Е.Н. Морозова (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), ординатор О.Н. Рыбалко (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии).

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	4
Определение	6
Код МКБ-10	6
Эпидемиология	6
Этиология	6
Клиническая картина	7-8
Диагностика	8
Примеры формулировки диагнозов	10
Лечение	10
Список литературы	11

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных ОМIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 2000 по 2016 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Таблица 1. Градация уровня доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательств
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и

	ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Блума (BSyn, OMIM 210900) является редким моногенным синдромом, характеризующимся задержкой роста, лицевыми дисморфиями, чувствительной к солнечному свету телеангиэктатической эритемой лица, повышенной склонностью к иммунодефицитным и онкологическим болезням. Этот синдром был впервые описан врачом дерматологом Дэвидом Блумом (Dr. David Bloom) в 1954 году.

КОД МКБ 10: Q82.8 Другие уточненные врожденные аномалии кожи

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Мальчики болеют чаще (80% болеющих детей).

Заболеваемость: редко встречается в общей популяции, генная мутация отмечается у 1% евреев-ашкенази, 1:48.000 рождений.

ЭТИОЛОГИЯ

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Синдром Блума возникает из-за мутаций в гене BLM, который картирован в 15q26.1 и кодирует ДНК-хеликазу RecQ13, фермент, вовлеченный в поддержку геномной целостности. Такие мутации приводят к высокому уровню самопроизвольных сестринских хроматидных обменов из-за замедления скорости репликации и дефектов восстановления репликативной вилки и, как следствие, повышается шанс возникновения хромосомных разрывов и структурных перестроек хромосом. Детали механизма, связывающего молекулярные процессы, в которые вовлечён белок синдрома Блума и хромосомы, находятся на этапе изучения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основными признаками синдрома Блума являются пропорциональная пре- и постнатальная задержка роста, (средний рост взрослых мужчин 151 см, женщин – 144 см), микроцефалия, долихоцефалия (Таблица 3). Лицо больных узкое с большим носом и оттопыренными ушными раковинами, гипоплазией скуловых костей, нижней челюсти, высокий тембр голоса. Одним из ранних клинических симптомов считается фотодерматит, развивающейся в первые месяцы жизни ребенка под влиянием инсоляции. Наиболее типичная локализация поражения - область лица, преимущественно на носу и прилегающих участках щек в виде «бабочки», ушные раковины и тыльная поверхность кистей, нередко с буллезной и геморрагической реакцией. Но сыпь может возникать не только на лице, но и на других частях тела, на которые попадали солнечные лучи (спина, руки). Больные выглядят старше своего возраста, отмечается преждевременное появление морщин. Кроме того, описаны гипертрихоз, пилонидальные кисты и ямки, деформации пальцев, отсутствие верхних латеральных резцов. У больных наблюдается склонность к инфекциям верхних дыхательных путей и кишечного тракта разной степени тяжести (например, отит, пневмония), которые часто возникают в течение всего детского возраста и связаны с вариабельной иммунной недостаточностью. Описан единичный случай развития кардиомиопатии у больного с синдромом Блума. Особенностью синдрома является повышенная предрасположенность к онкологическим заболеваниям в раннем возрасте, среди наиболее часто встречающихся - лейкемии и лимфомы, различные типы аденокарцином. Редкие опухоли, такие как опухоль Вильмса и остеогенная саркома также

диагностируются в детском возрасте. У нескольких человек были обнаружены более чем одна первичная опухоль.

У мужчин с синдромом Блума нередко имеется гипогенитализм с гипоспадией и крипторхизмом, недоразвитием яичек, бесплодие в результате азооспермии. У женщин отмечаются снижение фертильности и укорочение репродуктивного возраста. Описаны два случая преждевременных родов у женщин с синдромом Блума.

Наблюдается снижение концентрации внимания и снижение функции памяти в результате отсутствия интереса к учебе, но умственной отсталости нет. Описаны случаи сочетания синдрома с глазными аномалиями (например, двусторонняя гипоплазия зрительного нерва).

Высокая вероятность возникновения онкологических и иммунодефицитных заболеваний, раннее начало хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета у пациентов с синдромом Блума уменьшает продолжительность жизни, которая не превышает зрелый возраст (приблизительно 50 лет).

Таблица 3. Основные признаки, характерные для синдрома Блума.

Голова и шея	<ul style="list-style-type: none"> - долихоцефалия - узкое лицо - гипоплазия скуловой кости - гипоплазия нижней и верхней челюсти - выступающий нос и уши - двусторонняя гипоплазия зрительного нерва - конъюнктивиты
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> - высокий голос - частые пневмонии
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> - гипо- и гиперпигментация кожи - склеродермия - телеангиэктазии, преимущественно на верхней части груди и спины - кожная сыпь в области носа, щек, (имеющая форму бабочки), руках, которые возникают почти сразу после первого воздействия солнечных лучей.
ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> - гастроэзофагеальный рефлюкс
Мочеполовая система	<ul style="list-style-type: none"> - гипогонадизм - бесплодие (у мужчин) - преждевременная менопауза

Иммунная система	- иммунодефицитные состояния
Неврологические изменения	- снижение концентрации внимания и памяти

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на анализе клинических проявлений заболевания, вспомогательных методов обследования. Возможно цитогенетическое исследование частоты обменов сестринскими хроматидами в культуре лимфоцитов и фибробластов, молекулярно-генетическая диагностика мутаций в гене BLM . Пренатальная диагностика в семьях высокого риска синдрома Блума возможна молекулярно-генетическими методами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время существует множество других синдромов, которые также характеризуются задержкой роста, эритемой лица, повышенной восприимчивостью к инфекциям, иммунодефицитными состояниями и предрасположенностью к злокачественным заболеваниям. Наиболее актуальны следующие заболевания:

- синдром Расселла-Сильвера – (предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования) малая масса тела при рождении, низкий рост, задержка физического развития, треугольное лицо, опущенные вниз уголки рта, преждевременное половое развитие, деформации скелета.
- синдром Ротмунда-Томсона - редкий наследственный симптомокомплекс, характеризующийся специфическим поражением кожи (пойкилодермия, гиперкератоз), катарактой, фоточувствительностью, дистрофией волос, ногтей, зубов, низким ростом, гипогонадизмом, нарушением оссификации, увеличенным риском развития злокачественных неоплазий. В редких случаях возможна задержка умственного развития.
- синдром Коккейна - редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное расстройство, характеризующееся недостатком роста, нарушением развития нервной системы, аномальной чувствительностью к солнечному свету (фотосенсибилизация), заболеваниями глаз и преждевременным старением.
- синдром Неймегена - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся врожденной микроцефалией, дисморфичным лицом, комбинированным иммунодефицитом и предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований.
- синдром атаксии-телеангиэктазии или Луи-Бар является редким нейродегенеративным наследственным заболеванием, вызывающим тяжёлую инвалидность. Проявляется прогрессирующей атаксией, телеангиэктазиями на

конъюнктиве, открытых участках тела. Кроме этого имеется предрасположенность к инфекциям в связи с иммунодефицитом, повышен риск развития онкозаболеваний.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

- 1) Синдром Блума: низкий рост, телеангиэктазии, гипогенитализм, остеогенная саркома.
- 2) Синдром Блума: низкий рост, телеангиэктазии, двусторонний крипторхизм, фотодерматит, умственная отсталость в степени легкой дебильности.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Антибиотики используются для лечения инфекций.

При низких уровнях иммуноглобулинов сыворотки крови пациентам назначают заместительную терапию иммуноглобулинами. Необходимо избегать инсоляции. Раннее обследование необходимо для выявления онкозаболеваний. Из-за аллергии пациентов на препараты распада ДНК, лучевая терапия и химиотерапия выполняются с уменьшенной дозировкой и/или продолжительностью.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barnes, D. E., Johnston, L. H., Kodama, K., Tomkinson, A. E., Lasko, D. D., Lindahl, T. **Human DNA ligase I cDNA: cloning and functional expression in *Saccharomyces cerevisiae***. Proc. Nat. Acad. Sci. 87: 6679-6683, 1990. URL: <http://www.pnas.org/content/87/17/6679.long>
2. Bartram, C. R., Rudiger, H. W., Schmidt-Preuss, U., Passarge, E. **Functional deficiency of fibroblasts heterozygous for Bloom syndrome as specific manifestation of the primary defect**. Am. J. Hum. Genet. 33: 928-934, 1981.
3. Ben-Sasson, S. A., Cohen, T., Voss, R. **Background allelic variants in normal hemopoietic cells and Bloom's syndrome erythrocytes and the possible implication of somatic crossing-over**. Cancer Genet. Cytogenet. 15: 237-242, 1985.
4. Bloom, D. **The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth**. J. Pediat. 68: 103-113, 1966.
5. Bryant, E. M., Hoehn, H., Martin, G. M. **Normalisation of sister chromatid exchange frequencies in Bloom's syndrome by euploid cell hybridization**. Nature 279: 795-796, 1979.
6. Cairney, A. E. L., Andrews, M., Greenberg, M., Smith, D., Weksberg, R. **Wilms tumor in three patients with Bloom syndrome**. J. Pediat. 111: 414-416, 1987.

7. Cerutti, P., Emerit, I., Hirschi, M., Zbinden, I. **Bloom's syndrome: a deficiency in the detoxification of active oxygen species? (Abstract)** *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 17: 938, 1981.
8. Chan, J. Y.-H., Becker, F. F. **Defective DNA ligase I in Bloom's syndrome cells: simultaneous analysis using immunoblotting and the ligase-(32-P)AMP adduct assay.** *J. Biol. Chem.* 263: 18231-18235, 1988. URL: <http://www.jbc.org/content/263/34/18231>
9. Chisholm, C. A., Bray, M. J., Karns, L. B. **Successful pregnancy in a woman with Bloom syndrome.** *Am. J. Med. Genet.* 102: 136-138, 2001. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1437/abstract>
10. Ellis, N. A., Lennon, D. J., Proytcheva, M., Alhadeff, B., Henderson, E. E., German, J. **Somatic intragenic recombination within the mutated locus BLM can correct the high SCE phenotype of Bloom syndrome cells.** *Am. J. Hum. Genet.* 57: 1019-1027, 1995. Note: Erratum: *Am. J. Hum. Genet.* 58: 254 only, 1996.
11. Ellis, N. A., Proytcheva, M., Sanz, M. M., Ye, T.-Z., German, J. **Transfection of BLM into cultured Bloom syndrome cells reduces the sister-chromatid exchange rate toward normal.** *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1368-1374, 1999. URL: <http://www.cell.com>
12. Ellis, N. A., Roe, A. M., Otterud, B., Leppert, M., German, J. **Homozygosity mapping of the Bloom's syndrome locus. (Abstract)** *Am. J. Hum. Genet.* 51 (suppl.): A187, 1992.
13. Foucault, F., Vaury, C., Barakat, A., Thibout, D., Planchon, P., Jaulin, C., Praz, F., Amor-Gueret, M. **Characterization of a new BLM mutation associated with a topoisomerase II-alpha defect in a patient with Bloom's syndrome.** *Hum. Molec. Genet.* 6: 1427-1434, 1997.
14. German, J. **Bloom's syndrome: incidence, age of onset, and types of leukemia in the Bloom's Syndrome Registry. In: Bartsocas, C. S.; Loukopoulos, D.: Genetics of Hematological Disorders.** Washington, D. C.: Hemisphere Publishers (pub.) 1992. Pp. 241-258.
15. German, J., Roe, A. M., Leppert, M. F., Ellis, N. A. **Bloom syndrome: an analysis of consanguineous families assigns the locus mutated to chromosome band 15q26.1.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 6669-6673, 1994.

16. Krejci, L., Van Komen, S., Li, Y., Villemain, J., Reddy, M. S., Klein, H., Ellenberger, T., Sung, P. **DNA helicase Srs2 disrupts the Rad51 presynaptic filament.** *Nature* 423: 305-309, 2003.
17. Legum, C., Furman, N., Diamant, S. **Bloom's syndrome in an Iranian Jewish male.** *Ann. Genet.* 34: 198-200, 1991.
18. Leroux, D., Chmara, D., Jalbert, P. **Bloom's syndrome: in vitro correction of the sister chromatid exchange rate by normal cells.** *Cancer Genet. Cytogenet.* 12: 139-143, 1984.
19. Lindor, N. M., Furuichi, Y., Kitao, S., Shimamoto, A., Arndt, C., Jalal, S. **Rothmund-Thomson syndrome due to RECQ4 helicase mutations: report and clinical and molecular comparisons with Bloom syndrome and Werner syndrome.** *Am. J. Med. Genet.* 90: 223-228, 2000. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000131\)90:3<223::AID-AJMG7>3.0.CO;2-Z/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(20000131)90:3<223::AID-AJMG7>3.0.CO;2-Z/abstract)
20. Luo, G., Santoro, I. M., McDaniel, L. D., Nishijima, I., Mills, M., Youssoufian, H., Vogel, H., Schultz, R. A., Bradley, A. **Cancer predisposition caused by elevated mitotic recombination in Bloom mice.** *Nature Genet.* 26: 424-429, 2000.
21. Mori, S., Kondo, N., Motoyoshi, F., Yamaguchi, S., Kaneko, H., Orii, T. **Diabetes mellitus in a young man with Bloom's syndrome.** *Clin. Genet.* 38: 387-390, 1990. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.1990.tb03601.x/abstract>
22. Oddoux, C., Clayton, C. M., Nelson, H. R., Ostrer, H. **Prevalence of Bloom syndrome heterozygotes among Ashkenazi Jews. (Letter)** *Am. J. Hum. Genet.* 64: 1241-1243, 1999.
23. Petrini, J. H. J., Huwiler, K. G., Weaver, D. T. **A wild-type DNA ligase I gene is expressed in Bloom's syndrome cells.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 88: 7615-7619, 1991.
24. Poppe, B., Van Limbergen, H., Van Roy, N., Vandecruys, E., De Paepe, A., Benoit, Y., Speleman, F. **Chromosomal aberrations in Bloom syndrome patients with myeloid malignancies.** *Cancer Genet. Cytogenet.* 128: 39-42, 2001. URL: [http://www.cancerjournal.org/article/S0165-4608\(01\)00392-2/abstract](http://www.cancerjournal.org/article/S0165-4608(01)00392-2/abstract)
25. Sinclair, D. A., Mills, K., Guarente, L. **Accelerated aging and nucleolar fragmentation in yeast sgs1 mutants.** *Science.* 277: 1313-1316, 1997.

26. Straughen, J., Ciocci, S., Ye, T.-Z., Lennon, D. N., Proytcheva, M., Alhadeff, B., Goodfellow, P., German, J., Ellis, N. A., Groden, J. **Physical mapping of the Bloom syndrome region by the identification of YAC and P1 clones from human chromosome 15 band q26.1.** *Genomics* 35: 118-128, 1996. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754396903304>
27. Walpita, D., Plug, A. W., Neff, N. F., German, J., Ashley, T. **Bloom's syndrome protein, BLM, colocalizes with replication protein A in meiotic prophase nuclei of mammalian spermatocytes.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96: 5622-5627, 1999. URL: <http://www.pnas.org/content/96/10/5622.long>