

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА БАРДЕ-БИДЛЯ



© Р.М. Гусейнова*, М.Г. Рафаелян, А.А. Аверкина, Е.Д. Флитман, Д.А. Копытина, О.В. Васюкова, И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова

ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова»
Москва, Россия

Синдром Барде-Бидля — редкое мультисистемное аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к спектру цилиопатий. Характерными признаками являются центральное ожирение и гипогонадизм, пигментный ретинит, дисфункция и аномалии развития мочевыводящих путей, полидактилия, задержка психического развития и трудности в обучении. Синдром диагностируется на основании клинических проявлений и симптомов, которые могут быть подтверждены молекулярно-генетическим тестированием.

В статье обсуждаются вопросы клинических особенностей, диагностики, дифференциальной диагностики, трудности и возможности лечения пациента с прогрессирующим ожирением и ассоциированных с ним расстройств. Синдром Барде-Бидля верифицирован в возрасте 23 лет при генетическом анализе: в гене BBS1 (NM 024649.5) в 12 экзоне обнаружен патогенный вариант (HG38, chr11:66526181T>G, c.1169T>G) в гомозиготном состоянии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Барде-Бидля; абдоминальное ожирение; моногенное ожирение; гипогонадизм; почки; нефропатия; пигментный ретинит; цилиопатии; гипоспадия; ген BBS1.

A CASE OF DELAYED DIAGNOSIS OF BARDET-BIEDL SYNDROME

© Raisat M. Guseinova*, Manushak G. Rafaelyan, Anastasia A. Averkina, Ekaterina D. Flitman, Daria A. Kopytina, Olga V. Vasyukova, Ildar R. Minniakhmetov, Rita I. Khusainova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Bardet-Biedl syndrome is a rare multisystem autosomal recessive disorder that belongs to the spectrum of ciliopathies. Typical features include central obesity and hypogonadism, retinitis pigmentosa, renal dysfunction, polydactyly, mental retardation and learning difficulties. The syndrome diagnostics is based on clinical manifestations and symptoms, and it can be confirmed by molecular genetic testing. The article discusses the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, difficulties and possibilities of treatment of a patient with progressive obesity and associated disorders. Bardet-Biedl syndrome was verified at the age of 23 by genetic analysis: homozygous mutation in the BBS1 gene was detected.

KEYWORDS: Bardet-Biedl syndrome; abdominal obesity; monogenic obesity; hypogonadism; kidneys; nephropathy; retinitis pigmentosa; ciliopathies; hypospadias; BBS1 gene.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Барде-Бидля (СББ) — редкое мультисистемное генетическое заболевание с клиническими чертами ожирения, полидактилией, пигментной дегенерацией сетчатки, гипогонадизмом, снижением когнитивных функций, нарушением работы почек и другими пороками развития. Ожирение при данном заболевании проявляется в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующим течением и усугубляет риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Актуальность проблемы обусловлена редкостью синдрома и его медленно прогрессирующим течением. Раннее

выявление и лечение заболевания имеют решающее значение для остановки прогрессирования тяжелых осложнений.

Для подтверждения диагноза СББ необходимо проведение молекулярно-генетического исследования, от результата которого зависит тактика ведения пациента.

Учитывая выраженность ожирения при СББ, актуально рассмотрение мультидисциплинарного подхода, включающего, кроме медикаментозной терапии, работу с эндокринологом, психологом, диетологом и специалистом лечебной физкультуры. После физкультуры, медико-генетическое консультирование, а также офтальмолога, нефролога и андролога.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В Центр лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее НМИЦ эндокринологии) обратился пациент 23 лет (с мамой) с жалобами на увеличение массы тела, повышенную утомляемость, храп, судороги, головные боли. Из анамнеза известно, что показатели роста и веса при рождении соответствовали норме (рост — 50 см, масса тела — 2900 г). Мышечной гипотонии в нео- и постнатальном периоде не наблюдалось. Сосательный рефлекс был сохранен. В 4 года проведена хирургическая коррекция гипоспадии. Избыточная масса тела отмечалась с дошкольного возраста и неуклонно прогрессировала впоследствии. В 6 лет установлен диагноз: «Ожирение II степени», SDS ИМТ=2,7. Тогда же выявлена задержка интеллектуального развития, нарушение концентрации и внимания, снижение остроты зрения, головные боли. В 15 лет диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм, однако назначение заместительной терапии тестостероном не проводилось. Минимальный вес после 18 лет — 114 кг (в 20 лет), максимальный — 136 кг (на момент обращения). Наследственный анамнез отягощен: у бабушки по материнской линии — ожирение и СД2. Из особенностей образа жизни: физическая активность — повседневная ходьба, работа на стройке (разнорабочий); режим питания — 3-разовый, ужин поздний, плотный с преобладанием легкоусвояемых углеводов. Ранее пациент не получал специализированной медицинской помощи по коррекции массы тела.

Объективно обращали внимание полидактилия пальцев рук, избыточно развитая подкожно-жировая клет-

чатка по смешанному типу, рост=179,5 см, вес=134,9 кг, окружность талии=135 см, ИМТ=41,9 кг/м²; кожные покровы нормальной окраски и влажности (стрий, акантоза не было); оволосение по мужскому типу; артериальное давление (АД) 120/80 мм рт.ст., пульс 78 уд/мин.

На основании жалоб, анамнестических сведений, данных осмотра предположен СББ, проведено комплексное обследование в НМИЦ эндокринологии, в том числе молекулярно-генетическое исследование. Данных за наличие гипотиреоза, гиперпролактинемии не получено. Не выявлено снижения уровня общего тестостерона методом тандемной масс-спектрометрии — 37,4 нмоль/л и ЛГ 4,0 (2,5–11,0) Ед/л. В биохимическом анализе крови имелись признаки дислипидемии: повышение общего холестерина до 6,6 ммоль/л, холестерина ЛПНП до 4,9 ммоль/л; умеренное повышение печеночных трансаминаз; данных за наличие нарушений углеводного обмена не получено (по результатам перорального глюкозотолерантного теста уровень глюкозы крови натощак составил 4,3 ммоль/л, через 120 мин — 4,8 ммоль/л; гликированный гемоглобин — 5,1%). В общеклиническом анализе крови признаков анемии не получено. Фильтрационная функция почек сохранена, уровень микроальбумина в моче соответствовал нормальным значениям.

Результаты гормональных и биохимических исследований представлены в таблице 1.

При УЗИ органов брюшной полости имелись признаки гепатомегалии, умеренного расширения воротной вены, увеличения размеров желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы (липоматоз); по данным УЗИ почек, структурной патологии и анатомических аномалий не выявлено; результаты электрокардиограммы и эхокардиографии соответствовали норме;

Таблица 1. Показатели лабораторных исследований на момент обращения

Показатели	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Тестостерон (ВЭЖХ-МС/МС)	37,4	нмоль/л	10–35
ЛГ	4,0	Ед/л	2,5–11,0
Пролактин	376,3	мЕд/л	94–500
ТТГ	1,4	мМЕ/л	0,2–3
25(ОН)D	15,8	нг/мл	30–100
Глюкоза	4,3	ммоль/л	3,1–6,1
Глюкоза ОГТТ 120 мин	4,8	ммоль/л	Менее 7,8
Гликированный гемоглобин	5,1	%	4–6
Белок общий	72,2	г/л	64,83
Креатинин	68,9	мкмоль/л	50–98
АСТ	56,1	Ед/л	5–34
АЛТ	88,9	Ед/л	0–55
Кальций	2,4	ммоль/л	2,1–2,5
Альбумин	47,1	г/л	35–50
Холестерин общ.	6,6	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	4,9	ммоль/л	1,1–3
Триглицериды	1,4	ммоль/л	0,1–1,7
Мочевая кислота	346,3	мкмоль/л	142–339

Таблица 2. Показатели лабораторных исследований в динамике через 3 месяца

Показатели	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
25(OH)D	18	нг/мл	30–100
АСТ	91,5	Ед/л	5–34
АЛТ	54,4>	Ед/л	0–55
Холестерин общ.	6,7	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	5,4	ммоль/л	1,1–3
Холестерин ЛПВП	0,986	ммоль/л	0,9–2,6

биоимпедансный анализ состава тела на аппарате In Body 770: % жировой ткани — 44,4 (10–20), жировая ткань — 59,9 кг (избыток жировой ткани — 32,4 кг = 24,4%), масса скелетной мускулатуры — 43 кг, тощая масса — 70,9 кг, безжировая масса — 75 кг.

При осмотре офтальмологом установлен диагноз: «Миопия слабой степени обоих глаз, смешанный астигматизм, ангиопатия сетчатки, оптическая нейропатия (не проводилась электроретинография)». По результатам приема медицинского психолога и проведения психологического обследования у пациента отмечались общее психическое недоразвитие, проявляющееся в интеллектуальной недостаточности, недоразвитии эмоциональной сферы, восприятия и внимания. В ходе обследования выявлены проблемы концентрации внимания, отвлекаемость, преобладание конкретного мышления над абстрактным. Со слов матери, данные проблемы имелись с раннего детства. В совокупности выявленная симптоматика соответствовала картине олигофренического патопсихологического симптомокомплекса.

Учитывая наличие храпа во сне проведено кардиореспираторное мониторирование, консультирован сомнологом: диагностирован синдром обструктивного апноэ сна легкой степени тяжести: ИАГ (индекс апноэ-гипопноэ) = 13,8 (при норме до 5 эпиз/час), индекс десатураций — 11,3 эпиз/час, средний уровень сатурации 93%. Рекомендовано снижение жировой массы тела с контрольным обследованием в динамике.

Получены положительные результаты по данным анкетного опросника Морля.

Таким образом, на основании жалоб, клинко-анамнестических сведений, пациенту установлен диагноз: «Морбидное ожирение (ИМТ=41,9 кг/м²), синдром Барде-Бидля, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (стеатогепатит), дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна легкой степени, ангиопатия сетчатки, оптическая нейропатия, полидактилия; дефицит витамина D, миопия слабой степени обоих глаз, смешанный астигматизм». Инициирована терапия препаратом Орлистат в дозе 120 мг 3 раза в сутки, скорректирован витаминный статус насыщающей дозой колекальциферола, разработан индивидуальный план двигательной активности, даны рекомендации по нутритивной поддержке под наблюдением специалистов.

При контрольном визите пациента через 3 месяца от начала терапии отмечено снижение массы тела на 11 кг, окружность талии уменьшилась на 9 см, достигнут адекватный уровень витамина D, однако сохранялось повышение печеночных трансаминаз и нарушение

липидного профиля (табл. 2). С целью исключения семейной гиперхолестеринемии пациент направлен к липидологу. По данным биоимпедансного анализа состава тела отмечена положительная динамика содержания жировой ткани без потери мышечной массы: уменьшение массы жировой ткани на 10,7% — 11 кг; увеличение массы скелетной мускулатуры на 1,2 кг. Получены результаты полного секвенирования экзона путем массового параллельного секвенирования (МПС, NGS): в гене *BBS1* (NM 024649.5) в 12 экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант (*HG38, chr11:66526181T>G, c.1169T>G*) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене *p.Met390Arg* с глубиной покрытия 128x (*rs113624356*), что позволило генетически верифицировать синдром Барде-Бидля (*BBS1: HG38, chr11:66526181T>G, c.1169T>G*).

Принимая во внимание наличие синдрома, пациенту даны рекомендации по динамическому контролю уровня тестостерона вне зависимости от текущего ИМТ, регулярному углубленному обследованию у офтальмолога (для оценки прогноза остроты зрения при начале развития пигментного ретинита).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сведения о распространенности заболевания значимо варьируют. Согласно исследованию Melluso и соавт., распространенность СББ в мире составляет 1:100 000–160 000 новорожденных. Данные показатели могут быть выше в странах, в которых высок уровень близкородственных браков, так 1:36 000 среди арабского населения в Кувейте, 1:13 500 среди бедуинов, 1:6900 в округе Джахра, 1:18 000 в Ньюфаундленде и 1:3700 на Фарерских островах [3]. Чаще диагноз устанавливается в детском или подростковом возрасте [4]. Поздняя диагностика СББ может быть обусловлена неспецифичностью симптомов и недостаточной осведомленностью врачей о заболевании. Основные трудности связаны с генетической гетерогенностью синдрома, так как клиническая симптоматика может проявляться в неполной мере у разных пациентов. Чаще всего синдром диагностируют офтальмологи при появлении осложнений со стороны зрительного аппарата (дистрофия сетчатки), нефрологи и урологи, в периоде новорожденности обнаруживаются кисты, аномалии развития почек (дисплазия почек, гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз), могут быть выявлены нарушения концентрации мочи (полиурия и полидипсия), неврологи (нарушение координации, атаксия, судороги) [5–7].

Сегодня идентифицировано более 28 различных генов как причинные или вовлеченные в патогенез СББ. Эти гены кодируют белки *BBSome*, участвующие в формировании и функционировании ресничек, целостность которых имеет решающее значение в регуляции сигналов, связанных с энергетическим обменом и аппетитом. Дефекты в ресничках могут приводить к широкому спектру клинических проявлений, включая ожирение, сахарный диабет и другие метаболические нарушения [8].

В исследовании Elawad и др. представлена серия клинических случаев поздно диагностированного СББ. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял 16 лет (дистрофия сетчатки, постаксиальная полидактилия, ожирение, трудности в обучении, задержка развития, катаракта), 18 лет (дистрофия сетчатки, постаксиальная полидактилия, ожирение и умственная отсталость), 38 лет (задержка умственного развития, пигментный ретинит и атрофия зрительного нерва, ожирение, гипогонадизм) и 50 лет (ожирение, пигментный ретинит, постаксиальная полидактилия, аномалии развития почек, сахарный диабет и гипертрофия левого желудочка), что связано с поздней обращаемостью, несвоевременной диагностикой и неспецифичностью симптомов [9].

Диагноз СББ устанавливается в первую очередь клинически по совокупности признаков. Для первичной диагностики имеются основные признаки и второстепенные. К основным относятся: полидактилия, пигментный ретинит, ожирение, задержка умственного развития, гипотиреоз и гипогонадизм; к второстепенным: атаксия, нарушение координации и речевого развития, брахидактилия, сахарный диабет, потеря слуха, фиброз печени, пороки развития сердца и другие сердечно-сосудистые аномалии. Для постановки диагноза достаточно наличия либо четырех основных, либо трех основных и двух второстепенных признаков [6, 10]. Кроме того, СББ следует рассматривать у новорожденного или плода со структурными аномалиями почек, пороками развития мочеполовой системы и/или полидактилией, поскольку эти находки могут быть единственным свидетельством СББ в данной возрастной группе. Центральное ожирение — заметный ранний признак СББ, обычно развивается на первом году жизни. Признаки дистрофии палочко-колбочковой дистрофии (светобоязнь, снижение остроты зрения и потеря способности различать цвета) и хронической болезни почек (полиурия и полидипсия) обычно обнаруживаются к школьному возрасту, в то время как признаки гипогонадизма (отсутствие пубертатного развития) могут быть выявлены только в раннем подростковом периоде [7, 11]. Актуально проведение молекулярно-генетического исследования, в том числе с целью дифференциальной диагностики с другими наследственными синдромами, например, Альстрема, Прадера-Вилли, первичной цилиарной дискинезией, ввиду схожести ряда клинических проявлений. Дифференциальная диагностика данных синдромов важна для определения прогноза в отношении осложнений и мониторинга их состояния. Согласно недавно пересмотренным европейским критериям установки диагноза СББ с учетом результатов молекулярно-генети-

ческого тестирования, диагноз во взрослом возрасте высоковероятен при сочетании положительного результата теста, ретинальной дистрофии и еще одного основного признака (ожирение, полидактилия или почечные аномалии/дисфункция); или, если генетическое тестирование недоступно, при наличии всех четырех основных признаков; или, если генетическое тестирование недоступно, при наличии ретинальной дистрофии, как минимум 2 основных и минимум 2 дополнительных признака (гипогонадизм, микропенис, аносмия/гипосмия, нарушение психоречевого развития) [12].

ББС представляет собой полностью пенетрантное аутосомно-рецессивное заболевание с различной экспрессивностью. Идентифицировано 26 генов *BBS* (*BBS1–BBS26*) и несколько генов-модификаторов. Два основных гена, вовлеченных в *BBS*, — *BBS1* и *BBS10*, — присутствуют более чем в 20% случаев в мире, в Европе — около 40–50% [12]. Диагноз СББ пациентам с вариантом в гене *BBS1* обычно устанавливается позднее, чем при вариантах в гене *BBS10*, что объясняется более мягким фенотипом и поздним началом дегенерации сетчатки. Описаны компаунд гетерозиготные варианты сайта сплайсинга в генах *BBS1* и *BBS10* [13, 14]. Одни и те же мутации (у братьев и сестер) или наличие мутаций в одном и том же гене могут приводить к разным фенотипам (различному набору проявлений или разному возрасту манифестации). Для дальнейшего анализа генотип-фенотипических корреляций среди детей и взрослых с СББ требуется накопление большего количества данных длительного наблюдения [15].

В литературе сообщается о широком спектре почечных аномалий при *BBS*, включая хроническую болезнь почек, паренхиматозные кисты, одностороннюю агенезию, дисплазию, почечные камни и пузырно-мочеточниковый рефлюкс [11]. Нарушение функции почек может быть вызвано как первичными (например, кистозная болезнь почек), так и вторичными причинами (артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие). Почечная недостаточность является наиболее частой причиной смерти пациентов с СББ, составляя 25% смертей к 44 годам [16]. Все это требует тщательного мониторинга состояния пациента с целью своевременного выявления почечной патологии и предупреждения тяжелых, летальных исходов.

У нашего пациента обращало внимание прогрессирующее ожирение с дошкольного возраста, задержка интеллектуального развития, нарушение концентрации и внимания, снижение остроты зрения, головные боли, и объективно — полидактилия. Не было врожденных аномалий внутренних органов и пигментного ретинита, что является характерным для пациентов с СББ. Наличие ведущего клинического признака — ожирения, а также реверсивного гипогонадизма, требовало дифференциальной диагностики преимущественно с синдромом Прадера-Вилли. Известно, что мышечная гипотония, вялость сосания, низкий рост, наличие определенных фенотипических признаков в виде лицевого дисморфизма — высокоспецифичны для синдрома Прадера-Вилли. При этом не исключено наличие других цилиопатий со схожими признаками, которые также следует учитывать [17].

Исследования показали высокую распространенность инсулинорезистентности и метаболического синдрома у пациентов с СББ по сравнению с общей популяцией, что согласуется с повышенной сердечно-сосудистой смертностью, развитием нарушений углеводного обмена [18]. В исследовании Tomlinson и соавт. отмечается, что нарушение метаболических процессов, таких как инсулинорезистентность и дислипидемия, также связано с дефектами ресничек и является важным звеном патогенеза СББ [8]. Несмотря на отсутствие обширных статистических данных, были выделены некоторые тенденции фенотипа-генотипа. *BBS1*, по-видимому, связан с более мягким эндокринным и метаболическим фенотипом, чем все другие дефекты генов *BBS*. Сопутствующие заболевания при наличии патогенных вариантов в гене *BBS1* были обнаружены с такой же частотой, как и у лиц с ожирением, в то время как при других генотипах частота была выше. Ожирение и гипогонадизм при *BBS1* встречаются реже, чем у пациентов с *BBS2* или *BBS10*. У них также наблюдаются более низкие уровни инсулинорезистентности (более низкий HOMA-IR) и менее выраженное висцеральное ожирение, чем у пациентов с *BBS10*, у которых наблюдается тенденция к повышенной инсулинорезистентности (более высокий HOMA-IR) и повышенному уровню триглицеридов. *BBS4* был связан с наибольшей разницей в ИМТ по сравнению с пациентами без *BBS*. *BBS9* связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью. Для репродуктивных расстройств не было обнаружено последовательной корреляции фенотип-генотип [12].

Подходы к лечению СББ требуют мультидисциплинарной команды специалистов, состоящей из педиатров, эндокринологов, андрологов, гинекологов, диетологов, психологов, нефрологов, хирургов-ортопедов, кардиологов, офтальмологов, стоматологов, логопедов и аудиологов. Тактика ведения данных пациентов заключается в модификации образа жизни, снижении жировой массы тела и коррекции гормональных нарушений. Нет данных об отличных от оказываемых при экзогенно-конституциональном ожирении эффектах фармакотерапии, доступной в России (орлистат, сибутрамин, агППП1: лираглутид, семаглутид, тирзепатид). Специальные контролируемые исследования с использованием данных препаратов у пациентов с СББ не проводились. Перспективным фармакологическим агентом является сетмеланотид, агонист рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) [19]. Недавно опубликовано рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы с участием 32 пациентов с СББ; 32,3% в возрасте ≥ 12 лет с СББ достигли по крайней мере 10% снижения массы тела после 52 недель лечения сетмеланотидом. Среднее снижение ИМТ составило 9,1% (в возрасте >18 лет) и снижение полифагии на 30,5%. Не было никаких существенных изменений АД, липидного профиля или уровня глюкозы, а наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с препаратом, были гиперпигментация кожи (из-за активации рецептора меланокортина 1 на меланоцитах и последующей выработки меланина) и реакции в месте инъекции [20]. Хотя на сегодняшний день бариатрическая хирургия является безопасным и эффективным методом лечения ожи-

рения с подтвержденными долгосрочными клиническими преимуществами, в опубликованной литературе имеется относительно немного исследований, изучающих ее влияние конкретно на пациентов с СББ, и они ограничиваются отдельными клиническими описаниями и небольшими сериями случаев, в которых эффективность вмешательств сопоставима с наблюдаемой при экзогенно-конституциональном ожирении [21].

При лечении гипогонадизма у пациентов с СББ важно учитывать возможную нечувствительность к тестостерон-заместительной терапии. В работе Koscinski и др. авторы описывают репродуктивную дисфункцию у мужчин с СББ и подчеркивают сложность лечения гипогонадизма у данной когорты пациентов [22]. В литературе описан случай реверсивного гипогонадизма у пациента с СББ. Впервые диагноз гипогонадотропный гипогонадизм, задержка полового развития установлен пациенту в возрасте 16 лет, проводилось лечение коротким курсом ХГЧ и заместительная терапия тестостероном — без эффекта, в дальнейшем при обследовании в возрасте 30 лет (без андрогенов в течение 6 лет) пациент был хорошо вирилизован, с нормальными размерами яичек. Реверсия гипогонадизма подтверждена нормальными уровнями сывороточного тестостерона и гонадотропинов, а также гистологией яичек [23]. Ранее было показано, что подобная реверсия может наблюдаться у 10% пациентов с синдромом Каллмана и идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом [24]. Авторы исследования предположили, что генетический дефект может быть преодолен на фоне стимулов окружающей среды, например, после воздействия половых стероидов. Метаболический синдром и другие связанные с ожирением осложнения следует лечить так же, как в общей популяции. В эстетических целях может быть выполнено хирургическое удаление добавочных пальцев [25]. Тщательный мониторинг состояния пациента и ранняя диагностика могут значительно улучшить прогноз и качество жизни людей с данным заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкость СББ обуславливает необходимость настоятельности специалистов разного профиля с целью предотвращения развития осложнений и ранней смертности. Стратегии обследования для поиска пациентов с данным заболеванием включают медицинский и семейный анамнез, физикальный осмотр, лабораторные и генетические тесты. При этом диагноз следует рассматривать у пациента с любым из основных вышеобозначенных признаков, наличие которых требует проведения углубленного обследования, помогает установить верный диагноз и своевременно начать лечение. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом возможно реверсивное течение заболевания, что диктует необходимость пересмотра статуса гипофизарно-гонадной оси. Этот факт получил отражение в европейских рекомендациях по лечению и диагностике СББ [12]. Будущие исследования должны быть направлены на уточнение молекулярных механизмов, лежащих в основе ожирения и гормональных нарушений при СББ, оценку генотип-фенотип ассоциаций для повышения точности прогноза развития компонентов синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы развития эффекта «плато» после снижения массы тела и рецидива ожирения у детей и взрослых: адаптивный термогенез, миокиновый профиль, пищевое поведение, метаболические, нутритивные и провоспалительные маркеры», регистрационный номер 1023022400038-1.

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

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу: анализ данных и их интерпретацию, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник репродуктивного здоровья».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, et al. Bardet-Biedl syndrome: weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatr Obes.* 2021;16(2):e12703. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12703>
2. Forsythe E, Mallya UG, Yang M, et al. Burden of hyperphagia and obesity in Bardet-Biedl syndrome: a multicountry survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):182. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02723-4>
3. Melluso A, Seconduolo F, Capolongo G, et al. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19:115-132. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S338653>
4. Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [Updated 2023 Mar 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
5. Van Roy N, Heerwegh S, Husein D, et al. A diagnostic conundrum in Bardet-Biedl syndrome: when genetic diagnosis precedes clinical diagnosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023;2023(4):23-0055. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0055>
6. Caba L, Florea L, Braha EE, et al. Monitoring and Management of Bardet-Biedl Syndrome: What the Multi-Disciplinary Team Can Do. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:2153-2167. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S274739>
7. Edwar M, Ragab U, Kamel AA. Bardet-Biedl syndrome: The longer we miss, the worse is the outcome. *Caspian J Intern Med.* 2022;13(4):805-809. doi: <https://doi.org/10.22088/cjim.13.4.805>
8. Tomlinson JW. Bardet-Biedl syndrome: A focus on genetics, mechanisms and metabolic dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:13-24. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15480>
9. Elawad OAMA, Dafallah MA, Ahmed MMM, et al. Bardet-Biedl syndrome: a case series. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):169. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03396-6>
10. Kumar A, Husain A Sr, Saleem A, et al. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case With a Literature Review. *Cureus.* 2020;12(11):e11355. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.11355>
11. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437-446
12. Dollfus H, Lilien MR, Maffei P, et al. Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management: Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(11):1347-1360. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01634-7>
13. Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, et al. Novel biallelic splice-site BBS1 variants in Bardet-Biedle syndrome: a case report of the first Japanese patient. *Doc Ophthalmol.* 2020;141(1):77-88. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09752-5>
14. Kurata K, Hosono K, Hikoya A, et al. Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(4):458-466. doi: <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0591-8>
15. Nowak-Ciolek M, Ciolek M, Tomaszewska A, et al. Collaborative effort: managing Bardet-Biedl syndrome in pediatric patients. Case series and a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1424819. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1424819>
16. Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [Updated 2023 Mar 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
17. Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, et al. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes Rev.* 2002;3(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2002.00055.x>
18. Mujahid S, Hunt KF, Cheah YS, et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1834-1841
19. Shoemaker A. Bardet-Biedl Syndrome: A clinical overview focusing on diagnosis, outcomes and best-practice management. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:25-33. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15494>
20. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):859-868
21. Boscolo M, Féry F, Cnop M. Beneficial outcomes of sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with Bardet-Biedl syndrome. *J Endocr Soc.* 2017; 1(4): 317-322; Tomlinson JW. Bardet-Biedl syndrome: A focus on genetics, mechanisms and metabolic dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:13-24. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15480>
22. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, et al. Managing Bardet-Biedl Syndrome-Now and in the Future. *Front Pediatr.* 2018;6:23. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00023>
23. Desai A, Jha O, Iyer V, et al. Reversible hypogonadism in Bardet-Biedl syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(1): doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.023>
24. Raivio T, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007;357(9):863-873
25. Kumar S, Mahajan BB, Mittal J. Bardet-Biedl syndrome: a rare case report from North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(2):228. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.93656>

Рукопись получена: 04.06.2025. Одобрена к публикации: 10.06.2025. Опубликовано online: 30.09.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>; e-mail: rasgus-9@mail.ru

Рафаелян Манушак Гагиковна [Rafaelyan Manushak Gagikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1988-4590>; e-mail: dr.rfn@bk.ru

Аверкина Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Averkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6294-7601>;
e-mail: averkinaanastasia.a@gmail.com

Флитман Екатерина Дмитриевна [Ekaterina D. Flitman, clinical psychologist];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2732-3472>; e-mail: Flitman.Ekaterina@endocrincentr.ru

Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>;
eLibrary SPIN-код: 3602-7270; Scopus Author ID: 58853779500; e-mail: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>;
Researcher ID: AAO-375 0-2020; Scopus Author ID: 57192194141; eLibrary SPIN-код: 6432-3934;
e-mail: Vasukova.Olga@endocrincentr.ru4

Миннихметов Илдар Рамилевич, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>;
SPIN-код: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov.ildar@endocrincentr.ru

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., проф. [Khusainova R. Igorevna, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; SPIN-код: 4091-9326; e-mail: ritakh@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусейнова Р.М., Рафаелян М.Г., Аверкина А.А., Флитман Е.Д., Копытина Д.А., Васюкова О.В., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Случай поздней диагностики синдрома Барде-Бидля // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №3. — С. 40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12769>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseynova RM, Rafaelyan MG, Averkina AA, Flitman ED, Kopytina DA, Vasykova OV, Minniakhmetova IR, Khusainova RI. A case of delayed diagnosis of Bardet-Biedl syndrome. *Bulletin of reproductive health* 2025;4(3):40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12769>