

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616-053.37-056.7

СИНДРОМ СИЛЬВЕРА – РАССЕЛА У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

SILVER-RUSSELL SYNDROME AT THE CHILD OF TWO YEARS: A CLINICAL CASE FROM PRACTICE

Т.А. Крючкова¹, О.А. Мезенцева²
T.A. Kryuchkova¹, O.A. Myezyentseva²

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

²⁾ Городская детская больница г. Белгорода

Россия, 308014, г. Белгород, ул. Садовая, 1 А

¹⁾ Belgorod National Research University

Russia, 308015, Belgorod, Pobedy, St., 85

²⁾ City children's hospital of Belgorod

Russia, 308014, Belgorod, Sadovaya St., 1 A

E-mail: haraba.tanya@mail.ru

Ключевые слова: синдром Сильвера – Рассела, ребенок.

Key words: Silver – Russell syndrome, child.

Аннотация. В настоящей работе представлены результаты клинического наблюдения ребенка в возрасте 2 лет жизни, страдающего редким генетическим заболеванием – синдромом Сильвера – Рассела (ССР). Авторы приводят описание фенотипических особенностей, выявленной патологии органов и систем, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования наблюдаемого пациента. Обсуждаются распространенность синдрома, отдельные генетические и клинические аспекты болезни. ССР – редкое генетическое расстройство, характеризующееся врожденным карликовым ростом и другими наследственными аномалиями в результате нарушений эмбрионального развития плода.

Resume. In this work results of a clinical observation of a child at the age of 2 years, suffering from a rare genetic disease – Silver – Russell syndrome (SRS) are presented. The authors describe phenotypic distinctions, the revealed pathology of organs and systems, the results of clinical, laboratory and instrumental examination of a patient being monitored. The authors discuss the prevalence of the syndrome, the individual genetic and clinical aspects of the disease. SRS – a rare genetic disorder characterized by congenital dwarfish stature and other congenital anomalies as a result of violations of the embryogenesis of the fetus.

Наследственные синдромы, сопровождающиеся низкорослостью, представляют собой обширную группу заболеваний, обусловленных генными или хромосомными мутациями. Для них характерен широкий спектр клинических проявлений, одним из которых является задержка роста (ЗР). В патогенезе ЗР при наследственных синдромах задействованы механизмы, которые обуславливают формирование низкорослости при хорошо изученных эндокринных формах [Phillips, 2004]. Одним из таких синдромов с ЗР является синдром Сильвера – Рассела (ССР), наиболее типичными признаками которого являются нарушение физического развития и дефекты формирования скелета [Bliek et al., 2006]. Впервые заболевание описано в середине прошлого века британскими учеными в 1953 г. Н. Silver, в 1954 г. – А. Russell. В большинстве случаев это заболевание вызвано генетическими причинами. Половая принадлежность на развитие болезни не влияет. Нарушения формирования эмбриона возникают на 6–7 неделях беременности. Чаще всего страдают хромосомы 7 (10% случаев), 11, 15,



17, 18 [McCann et al., 2001; Monk et al., 2002]. Именно эти хромосомы и отвечают за рост человека. В большинстве случаев это происходит из-за того, что ребенок наследует две копии хромосомы от матери. Данный эффект носит название однородительской материнской дисомии. Уже при рождении ребенка с проявлениями данного синдрома заметны признаки задержки внутриутробного развития: несоответствие между длиной тела новорожденного и сроком беременности. Сама беременность часто протекает с угрозой прерывания на ранних сроках. При рождении ребенок с ССР имеет довольно маленькую массу тела, длина тела при этом около 45 см. С возрастом эта проблема не решается и отставание в росте наблюдается и у взрослых людей. При данном заболевании наблюдается дефицит гормона роста [Коровкина и др., 2008; Вахарловский, 2009].

Внешние проявления данного синдрома выражаются в асимметрии тела, увеличении мозговой части черепа по сравнению с лицевой ее частью, причем увеличение явно непропорционально. У новорожденного с ССР отмечают характерную форму головы: маленькое треугольное лицо, суживающееся книзу с ярко выраженными лобными буграми и увеличением размеров мозгового черепа. Размеры нижней челюсти и рта значительно уменьшены. Губы узкие, а уголки слегка опущены (эффект «рот карпа»). Небо высокое, в некоторых случаях может быть с расщелиной. Уши в большинстве случаев оттопырены [Новиков, 2009; Коровкина и др., 2011].

Помимо внешних расстройств часто наблюдаются и изменения со стороны внутренних органов и недоразвитие наружных половых органов [Ng et al., 2003; J.K.H. Wales et al. 2003]. Наиболее часто выявлялись деформации стоп и сколиоз позвоночника. Со стороны сердечно-сосудистой системы в 60% случаев выявлены нарушения ритма и нарушение проводимости по миокарду желудочков. Достаточно часто описываемый синдром сопровождается различными отклонениями со стороны пищевода и почек. Очень часто дети, которым ставится диагноз ССР, имеют пониженный уровень глюкозы в крови. Интеллект у больных с данным синдромом чаще полностью сохранен.

Как и большинство наследственных заболеваний, данный синдром не имеет специфического лечения. Все меры, применяемые для лечения при данном заболевании, направлены на улучшение качества жизни и нормализацию внешнего вида ребенка. В случае выраженного замедления роста детям назначается гормон роста [Андреева и др., 2007].

В качестве примера приводим наше наблюдение клинического течения данного синдрома у ребенка Л. 2 лет. Больная девочка 2013 года рождения поступила в психоневрологическое отделение для детей раннего возраста № 4 МБУЗ «Городская детская больница» (ГДБ) г. Белгорода 06.10.2015 г. на очередную плановую госпитализацию, где находилась на лечении по 14.10.2015 г. с диагнозом резидуально-органическое поражение ЦНС на фоне ССР. Синдром двигательных нарушений. Мышечная гипотония. Задержка психоречевого развития. ОРЗ.

При поступлении мать ребенка предъявляла жалобы на недостаточную прибавку в массе тела ребенка, отставание в росте, задержку речи и отставание моторного развития.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от III беременности, III оперативных родов путем кесарева сечения на 30 неделе беременности. От двух предыдущих беременностей родились здоровые дети. Они растут и развиваются соответственно их возрасту.

Беременность настоящим ребенком протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), высокой степени миопии и хронической внутриутробной гипоксии плода. По результатам УЗИ плода в 25 недель беременности патологии не была выявлена. Роды осуществились путем кесарева сечения на сроке 29–30 недель. Длительный безводный период: 42 часа 23 минуты. Вес ребенка при рождении – 760 г, рост – 33 см. Оценка по шкале Апгар 3–4–5 баллов. Закричала после проведения реанимационных мероприятий. Состояние ребенка при рождении было крайне тяжелым в виду степени тяжести дыхательной недостаточности (ДН) на фоне респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) и тяжелой степени недоношенности. Первые 4 дня жизни девочка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на выхаживании и лечении с диагнозом: внутриутробная инфекция (ВУИ): врожденная пневмония. Перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) сочетанного генеза, острый период, синдром угнетения ЦНС. Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Недоношенность 30 недель. ЗВУР 2–3 степени по гипопластическому типу. Множественные стигмы дизэмбриогенеза (СДЭ).

С 5 дня жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных (ОПН) детей перинатального центра областной клинической больницы (ОКБ) г. Белгорода, где пациентка находилась в течение 3 месяцев на выхаживании и лечении с диагнозом: внутриутробная инфекция (врожденная пневмония, конъюнктивит, ринит). РДСН тяжелой степени, ДН 3 ст. Сочетанное поражение ЦНС. Церебральная депрессия, гипертензионный синдром. ЗВУР 3 степени по гипопластическому типу. Недоношенность 30 недель. Анемия недоношенных 1 степени. Множественные СДЭ. Хондродисплазия? Врожденная катаракта. Ретинопатия недоношенных 1 степени. Малые аномалии развития сердца (МАРС): открытое овальное окно (ООО). Инфекция мочевыводящих путей. В отделении получила комплексное лечение: курсурф, курсы антибактериального лечения, иммуностропная терапия (пентаглобин, виферон), ферменты и энзимы, свежезамороженная одногруппная плазма, противогрибковые препараты (дифлюкан, нистатин). Был определен кариотип от 16.12.13: 46 XX (нормальный женский). Переведена из отделения с массой тела 2110 г. в психоневрологическое отделение

для новорожденных детей № 3 ГДБ, где больная находилась на дальнейшем лечении и обследовании с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, ранний восстановительный период. Синдром вегетовисцеральных дисфункций. Спастический нижний парапарез. Аходроплазия, гипопластическая форма? Множественные врожденные пороки развития (МВПР): недоразвитие наружного уха, микрофтальм, врожденная катаракта? Ретинопатия недоношенных 1 степени. Нефропатия гипоксического генеза. Недоношенность 29–30 недель.

В отделении была проведена инфузионная, метаболическая, антибактериальная, иммунотропная и симптоматическая терапия; физиотерапия и общий массаж. Была выписана из отделения № 3 ГДБ со значительным улучшением со стороны неврологического статуса и массой тела 2400 г. по месту жительства под наблюдение участкового педиатра, детского невролога и окулиста с соответствующими рекомендациями. После выписки из отделения с марта по май 2014 г. ребенок прибавил в массе тела лишь 450 г. Была консультирована врачом-педиатром ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (ДОКБ) и направлена на госпитализацию в педиатрическое отделение № 2 больницы, где и находилась на обследовании и лечении с 09.06.2014 г. по 12.06.2014 г. с диагнозом: белково-энергетическая недостаточность. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза у недоношенных детей. Внутренняя гидроцефалия. Атонически-астенический синдром. Задержка моторного развития. ССР. МАРС: ООО 1–2 мм. Ретинопатия недоношенных 1 степени, стадия рубцевания. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз? В связи с отказом родителей от лечения ребенок был выписан под расписку с рекомендациями по месту жительства.

Из перенесенных заболеваний известно, что пациентка перенесла несколько раз ОРЗ, по поводу которых получала амбулаторное лечение. Ребенок не привит. Последний раз ребенок находился на госпитализации в психоневрологическом отделении для детей раннего возраста № 4 ГДБ в июле 2014 г. в возрасте 8 месяцев. Он поступил с жалобами на низкую прибавку в массе тела, отставание нервно-психического развития. Масса тела при поступлении была 2900 г, ребенок не удерживал голову, не сидел, не поворачивался в кроватке, не ползал. В отделении ребенок получил комплексную нейрометаболическую терапию (внутримышечно раствор кортексина, 4% раствор актовегина; внутрь – 10% сироп пантогама, 30% раствор элькара, фолиевую кислоту). А также была проведена лазеротерапия и курс общего гармонизирующего массажа. Ребенок был выписан с улучшением по месту жительства под наблюдение участкового педиатра и невролога с массой тела 3020 г.

За все время наблюдения за ребенком на фоне проведенной терапии, включающей препараты, улучшающие энергетические метаболические процессы в мозге и мозговое кровообращение (актовегин, пантогам, кортексин, элькар), курсы физиолечения (парафин, лазеротерапия) и массажа, у девочки отмечается положительная динамика в двигательной сфере психомоторного развития. Она начала уверенно держать голову, сидеть, стала ходить с поддержкой. Отмечается положительная динамика и в психоэмоциональной сфере.

При поступлении в отделение общее состояние ребенка было средней степени тяжести, обусловленное в основном неврологической симптоматикой. Кожные покровы бледные, чистые. Подкожно-жировой слой развит недостаточно. Тургор кожи и мышечный тонус значительно снижены. Физическое развитие очень низкое. Вес – 4,3 кг, рост – 58 см (рис.).



Рис. Синдром Сильвера – Рассела у ребенка Л. 2 лет
Fig. Silver-Russell syndrome at the child of 2 years

При осмотре определяются характерные СДЭ: карликовость, асимметрия рук, клинодактилия мизинцев, гипоплазия дистальной фаланги мизинцев. Треугольный контур лица с высоким лбом и



мелкими чертами, рот маленький, губы узкие с опущенными углами, микрогнатия нижней челюсти (см. рис. 1). Отмечаются «голубые склеры», недоразвитие наружного уха справа. Ярко выраженные лобные бугры черепа, мозговая часть черепа непропорционально велика по отношению к лицевой, что создает впечатление «псевдогидроцефалии». СДЭ на нижних конечностях: насаивание 1 пальца правой стопы на 2, деформации стоп (плоско-вальгусные стопы).

Грудная клетка воронкообразная. Частота дыхания (ЧД) – 24 в 1 минуту. Перкуторно – звук легочный с обеих сторон. При аускультации – дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Область сердца при осмотре не изменена. Границы относительной тупости сердца при перкуссии в норме. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 118 ударов в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1.0 см. Селезенка не увеличена. Почки не пальпируются. Стул и мочеиспускание – без патологических особенностей.

Неврологический статус: ребенок активен, сознание ясное. Судорог нет. Общемозговых, менингеальных симптомов нет. Череп вытянутой формы. Глазные щели симметричны, движения глазных яблок вверх, вниз в полном объеме. Зрачки округлой формы, S=D. Конвергенция нормальная, нистагма нет. Реакция на свет живая. За предметом прослеживает. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Корнеальный и конъюнктивальный рефлекс сохранены. Лицо симметричное. Слух не нарушен. При глотании не поперхивается. Глоточный и небный рефлекс оживлены. Язык в полости рта по средней линии. Фасцикуляций и фибрилляций нет.

В двигательной сфере: ходит с поддержкой. За последнее время пытается ходить самостоятельно, но очень неуверенно. Мышечная гипотония в нижних конечностях. Сухожильно-периостальные рефлекс с конечностей оживлены, D=S. Плоско-вальгусная деформация стоп, опора на всю стопу. Объем и сила активных и пассивных движений со стороны конечностей снижены. Страдает мелкая моторика рук.

Со стороны психоэмоциональной сферы: ребенок активный, моторно расторможен. В контакт вступает. Эмоционально лабилен. Задержка психоречевого развития. Говорит 3–4 слова.

Общий анализ крови (clinical blood analysis)

Эр. × 10 ¹² /л	Л. × 10 ⁹ /л	Нв, г/л	Тр. × 10 ⁹ /л	Л, %	М, %	П, %	С, %	Э, %	СОЭ, мм/ч
4.23	12.1	116	609	54	7	1	35	3	12

Общий анализ мочи – в норме.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 63 г/л, общий билирубин – 49 ммоль/л, сахар – 3.82 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 389 Ед/л, АЛТ – 15 мЕ/л, АСТ – 39 мЕ/л, кальций – 2.3 ммоль/л, магний – 0.86 ммоль/л, фосфор – 2.1 ммоль/л, сывороточное железо – 12 мкм/л.

Копрограмма – в норме.

ЭКГ – синусовая тахикардия, ЧСС – 188 ударов в 1 минуту, ЭОС вертикальная. Повышение электрических потенциалов со стороны межжелудочковой перегородки.

ЭЭГ: грубая нейрофизиологическая незрелость. Отсутствие формирования корковой ритмики. Регистрируются ирритативные изменения ритма. Выраженные изменения на микроструктурном уровне.

Нейросонография: вентрикулодилатация.

УЗИ почек: без патологии.

Консультация окулиста: ретинопатия недоношенных 1 степени, рубцовая фаза, ангиопатия сетчатки. Частичная атрофия зрительного нерва правого глаза.

Консультация генетика: синдром Сильвера – Рассела.

Консультация логопеда: задержка речевого развития.

В отделении был проведен очередной курс нейрометаболической терапии (элькар, винпоцетин, аспаркам, диакарб, карбамазепин) и физиолечение (общий массаж, парафиновые аппликации на верхние и нижние конечности, электрофорез с 1% раствором эуфиллина на область позвоночника). Выписана с улучшением 14 октября 2015 г. по эпидемиологическим показаниям под наблюдением участкового педиатра и детского невролога по месту жительства с соответствующими рекомендациями.

Таким образом, приведенный клинический случай у ребенка в возрасте 2-х лет демонстрирует течение наследственного синдрома Сильвера – Рассела, в формировании которого значительную роль играла патология беременности у его матери. Минимальные диагностические критерии такие, как постнатальная задержка роста, характерные СДЭ (треугольное лицо, микрогнатия нижней челюсти, «псевдогидроцефалия» и др.) позволили поставить правильный клинический диагноз практически с момента рождения ребенка. Данное наблюдение демонстрирует «мягкость» клинических проявлений ССР у больного ребенка при отсутствии тяжелых пороков развития внутренних органов.



Относительная неспецифичность большинства симптомов, характерных для этого синдрома, требует более детальной оценки каждого признака с целью направления пациентов с подобной патологией для подробного молекулярно-генетического обследования.

Список литературы References

Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р., Жилина С.С., Макарова В.П., Коровкина Е.А. 2007. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике. Педиатрия. 3: 8–14.

Andreeva L.P., Kuleshov N.P., Mutovin G.R., Zhilina S.S., Makarova V.P., Korovkina E.A. 2007. Nasledstvennyye i vrozhdennyye bolezni: vklad v detskuyu zaboлеваemost' i invalidnost', podhody k profilaktike. *Pediatrija* [Hereditary and congenital diseases: contribution to children's disease incidence and disability, approaches to prevention. *Pediatrics*]. (86), 3: 8–14. (in Russian)

Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. 2009. Генетика в практике педиатра. Руководство для врачей. СПб, 286.

Vaharlovskij V.G., Romanenko O.P., Gorbunova V.N. 2009. *Genetika v praktike pediatra. Rukovodstvo dlja vrachej*. SPb [Genetics in practice of the pediatrician. The management for doctors. Sankt-Petersburg], 286. (in Russian)

Коровкина Е.А., Жилина С.С., Колюхова М.Б., Немцова М.В., Карманов М.Е., Мутовин Г.Р. 2008. Синдром Сильвера – Рассела: анализ клинического полиморфизма. Детская больница. (33), 3: 14–18.

Korovkina E.A., Zhilina S.S., Konjuhova M.B., Nemcova M.V., Karmanov M.E., Mutovin G.R. 2008. *Sindrom Sil'vera – Rassela: analiz klinicheskogo polimorfizma. Detskaja bol'nica* [Silver – Russell syndrome: analysis of clinical polymorphism. *Children's hospital*]. 3 (33), 3: 14–18. (in Russian)

Коровкина Е.А., Жилина С.С., Колюхова М.Б., Немцова М.В., Карманов М.Е., Мутовин Г.Р. 2011. Синдром Сильвера – Рассела: клинико-генетический анализ. Педиатрия. 6: 41–45.

Korovkina E.A., Zhilina S.S., Konjuhova M.B., Nemcova M.V., Karmanov M.E., Mutovin G.R. 2011. *Sindrom Sil'vera – Rassela: kliniko-geneticheskij analiz. Pediatrija*. [Silver – Russell syndrome: clinical-and-genetic analysis. *Pediatrics*]. 6: 41–45. (in Russian)

Новиков П.В. 2009. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом-синдром-болезнь). М.: Триада-Х, 432.

Novikov P.V. 2009. *Semiotika nasledstvennyh boleznej u detej (simptom-sindrom-bolezni)* [Semiotics of hereditary diseases at children (symptom-syndrome-illness) Moscow. Ed. Triada-X], 432. (in Russian)

Blik J., Terhal P., van den Bogaard M.J., Maas S., Hamel B., Salieb-Beugelaar G., Simon M., Letteboer T., van der Smagt J., Kroes H., Mannens M. 2006. Hypomethylation of the h19 gene causes not only Silver – Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. *Am. J. Hum. Genet.* 78: 604–614.

J.K.H. Wales, J. Maarten Wit, A. David Rogol. 2003. *Pediatric Endocrinology and Growth*. 2nd ed.: 41–85.

McCann J.A.; Zheng H.; Islam A.; Goodyer C.G.; Polychronakos C. 2001. Evidence against GRB10 as the gene responsible for Silver – Russell syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286: 943–948.

Monk D., Bentley L., Hitchins M., Myler R.A., Clayton-Smith J., Ismail S., Price S.M., Preece M.A., Stanier P., Moore G.E. 2002. Chromosome 7p disruptions in Silver – Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Hum. Genet.* 111: 376–387.

Ng S.M., Kumar Y., Cody D., Smith C.S., Didi M. 2003. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch. Dis. Child.* (88), 5: 414–418.

Phillips J.A. 3rd. 2004. Genetics of growth retardation. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* (17), 3: 385–399.