



Синдром Сильвера: лечение и профилактика

Бардин Аркадий Николаевич

Термезский филиал Ташкентской Медицинской Академии

Аннотация

В данной статье затронута одна из наиболее важных и интересных тем в области медицины и генетики. На сегодняшний день по статистике в мире насчитывается 6-7 детей из 100, которые рождаются с какими-нибудь генетическими заболеваниями и живут с ними до конца жизни. В то время, как сами генетические заболевания возникают в результате различных дефектов и нарушений в наследственном аппарате клеток, примером могут служить: точечные мутации ядерной ДНК, мутации хромосом и генов и многие другие.

Синдром Сильвера – является **редким нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся выраженной атрофией, слабостью мышц верхних конечностей и повышенным тонусом мышц нижних конечностей.** Заболевание встречается с частотой: 1 случай на 40000-100000 новорожденных. Половые и расовые различия не наблюдаются.

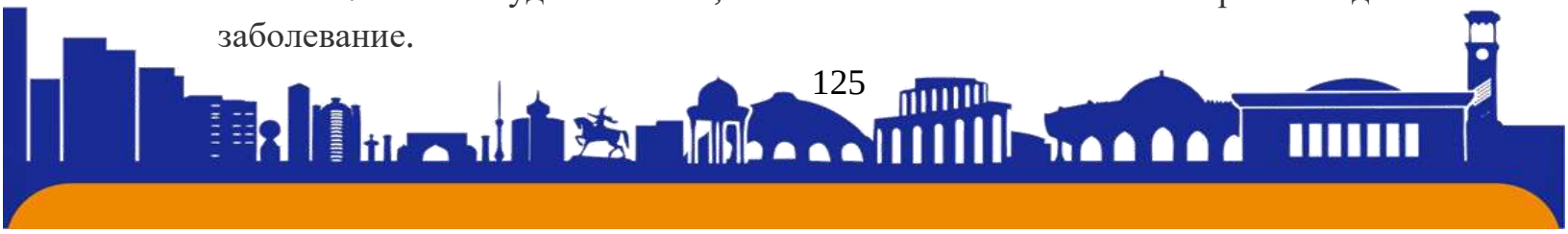
Ключевые слова: Синдром Сильвера–Рассела, симптомы, осложнения и последствия, диагностика, лечение синдрома, прогноз и профилактика

Актуальность

На сегодняшний день является одной из важных проблем в медицине, а так же и генетики. Ввиду появления эффективных способов лечения больных и расширением возможностей их ранней диагностики. Проводимые при рождении ребёнка, выявляя характерные фенотипические признаки. Такие признаки как, малый вес, низкая длинная тела, ассиметрия тела и многие другие признаки. Что может быть показателем малой выживаемости.

Цель

Целью данной статьи является показание спектра клинических проявлений. Также описании своевременной профилактики и лечения и определение роли генетических нарушений у пациентов с Синдромом Сильвера -Рассела. Так же будет описано, к каким осложнениям может привести данное заболевание.



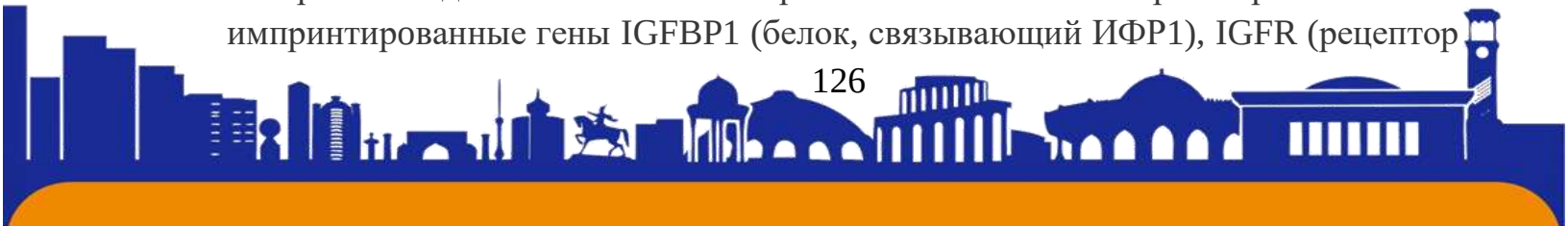


Материалы и методы исследования

Сбор данных о выявлении заболевания за последнее время. Сбор анамнеза основного заболевания, включая анализ скорости роста с момента рождения до момента обращения. При первичном обращении пациента проводится антропометрия, оценка роста и развития ребенка, а так же проводится консультация генетики, и лабораторно-инструментальное дообследование: рентгенография для обнаружения аномалий опорно-двигательного аппарата, лабораторная диагностика, генетические исследования, исследование внутренних органов.

Результаты исследования

Синдром Сильвера–Рассела (ССР) впервые описан Сильвером в 1953 как «внутриутробная задержка развития в сочетании с краниофациальным дизостозом и диспропорциональной короткоконечностной низкорослостью» и описан Расселом в 1954 как «врожденная гемигиперплазия, сопровождающаяся низкорослостью и повышением уровня гонадотропинов в моче». Причина возникновения данного заболевания лежит в основе генетической аномалии. В частности, гипометилирование генов на хромосоме 11p15 (наблюдается 35-65% пациентов) и однородительская материнская дисомия по 7-й хромосоме (встречается у 5-15% пациентов). Тем не менее примерно у 40-45% детей, молекулярно-генетическая основа синдрома Сильвера–Рассела не являлась причиной возникновения данного заболевания. Данные генетические дефекты возникают спонтанно, однако известны некоторые случаи наследственной передачи патологических генов. Случайные же мутации обусловлены патологией беременности или неблагоприятными внешними воздействиями в ранние периоды эмбриогенеза. Патогенез на сегодняшний момент считается нарушением геномного импринтинга – активности генов в зависимости от их материнского или отцовского происхождения. И в 7, и в 11 хромосоме располагаются кластеры импринтируемых генов. Часть детей с данной патологией имеет мультилокусное нарушение импринтинга в нескольких областях или на других хромосомах. Около 5-10% людей с синдромом Сильвера–Рассела имеют обе копии материнской 7 хромосомы, а не по одной копии от каждого родителя. Такое явление называется однородительской материнской дисомией. На 7-ой хромосоме в сегменте 7p11.2 расположены импринтированные гены IGFBP1 (белок, связывающий ИФР1), IGFR (рецептор





ИФР) и GRB10 (белок, связывающий гормон роста 10), которые также ответственны за рост и развитие организма. Точный механизм, посредством которого эти гены вызывают нарушения роста не изучены детально. Одними из внешних патологических признаков синдрома считаются малый вес, рост и его задержка, а также пропорция тела. Малый вес характерен в большинстве случаев и составляет около 85-90%; малая длина тела характерна в 50-55% случаев, а задержка в росте 40-45% ; пропорция тела составляет в среднем 80-85% - всё это отмечается с первых лет жизни ребёнка. Известны два вида клинических форм синдрома “тяжёлой” и “лёгкой”. Дефекты седьмой хромосомы в большинстве случаев являются легкой формой заболевания. Причиной тому является отсутствие серьёзных аномалий развития внутренних органов и не сильно выраженной нехватке соматотропного гормона. Фенотипические особенности данного заболевания являются тем, что больных отличают наличием ряда специфических стигм дизэмбриогенеза. К ним относятся: относительная макроцефалия с выступающими лобными буграми, маленький подбородок, лицотреугольной формы, лопоухость и многое другое. Эти признаки оцениваются визуально, а зачастую приносит некоторые трудности в оценке. Также часто встречаются проблемы с челюстным аппаратом, к примеру, недоразвитие нижней челюсти, микроденция, скученность зубов. У пациентов имеется большое отклонение в развитии костной и костно-мышечной системы. Самые распространённым является позднее зарастание родничков, также деформация стоп, таких как продольное и поперечное плоскостопие, плосковальгусные стопы, наблюдаются деформации грудины (воронкообразная деформация) и сколиоз, есть вероятность наличия врожденного вывиха бедра, присутствуют аномалии внутренних органов с различными патологиями. Со стороны сердечно-сосудистой системы, в 55-60% имеются нарушения ритма и электропроводимости в виде синусовых аритмий, эктопического ритма, нарушения проводимости по миокарду и неполной блокадой ножек пучка Гиса, а большая степень изменений в желудочно-кишечном тракте насчитывает около 55-60%. Степень тяжести сильно варьируется от малых функциональных изменений (дискинезии желчевыводящих путей) вплоть до серьёзных патологий, таких как гепатит С. Аномалии встречаются и в мочеполовой системе. Выявляют пороки в развитии почек и чашечно-лоханочной системы: недоразвитие гениталий, гипоспадия, крипторхизм, аплазия матки, почечный канальцевый ацидоз, метаболическую нефропатию и многие другие.





В младенчестве и раннем детстве, у больных синдромом могут быть задержки моторного развития, вследствие выраженной мышечной гипотонии и асимметрии конечностей. При проведении МРТ головного мозга может быть выявлены следующие патологии: гипоплазия гипофиза, микроаденома гипофиза и аномалия Арнольда-Киари. Нередко встречается отставание развития речи, особенно у пациентов с дефектом 7 хромосомы. Гормональный фон пациентов показывает наличие у них дефицита соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста, гиперпролактинемии. Примерно в 25-30% случаев отмечено преждевременное половое созревание: ранние менструации у девочек, оволосение и мутация голоса – у мальчиков. Младенцы и дети подвержены развитию ночных эпизодов гипогликемии, однако во взрослом возрасте увеличивается риск метаболических расстройств и нарушения толерантности к глюкозе.

Синдром может повлечь за собой риск развития осложнений на функциональность внутренних органов или эндокринной системы, поэтому следует на раннем этапе развития проводить диагностику и лечить сопутствующие синдрому заболевания, иначе в противном случае, могут возникнуть более серьёзные заболевания, которые могут проявляться у каждого человека индивидуально. Примером могут служить такие распространённые заболевания как: нарушения работы почек, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, нарушение функции печени, неправильная функция щитовидной железы, сердечная недостаточность. В отдельных случаях могут пострадать и интеллектуальные способности ребёнка.

Неотъемлемой частью выявления заболевания является диагностика. Она включает в себя микросомию при рождении, выявление характерных фенотипических признаков (диспропорции тела, треугольное лицо, клинодактилия.). Нередко проводятся и следующие виды обследований : сбор информации об анамнезе, в том числе и семейном, с оценкой интенсивности роста, начиная с периода новорожденности до момента диагностики; контроль роста и пропорциональности развития туловища; оценка биологической зрелости организма так называемого «костного возраста» ; тестирование исходного уровня инсулиноподобного фактора роста 1; стандартные тестирования для определения наличия гипофизарных резервов в продукции соматотропного гормона; анализы для определения наиболее часто встречающихся соматических патологий; анализ





мочи на содержание глюкокортикостероидов; анализ крови на содержание гормонов щитовидной железы; генетические анализы (стандартное цитогенетическое исследование). Помимо этого присутствует и инструментальная диагностика, она включает в себя рентгенографию, которая позволяет обнаружить аномалии опорно-двигательного аппарата, выполняется Rg черепа, челюстей, позвоночника, грудной клетки, стоп и суставов. Функциональное состояние органов оценивается с помощью рентгенографии желудка, экскреторной урографии; генетические исследования определяют кариотип пациентов. Ключевым моментом в установлении диагноза служит молекулярно-генетический анализ, позволяющий выявить хромосомные нарушения; исследование внутренних органов; наиболее информативными являются УЗИ брюшной полости и почек, УЗИ мошонки, УЗИ матки и придатков, ЭхоКГ. Для установления причин соматотропной недостаточности показана МРТ гипофиза. Нарушения сердечного ритма фиксируются при проведении ЭКГ или ХМ ЭКГ.

Имеются и небольшие проблемы во время диагностики, такие как необходимость отличать от детей с маловесностью и низкорослостью, вызванных другими причинами: идиопатической ЗВУР; синдромом Блума; синдром Ниймеген; ЗМ-синдромом; нанизмом Mulibrey; неонатальной прогерией. Как и большинство заболеваний требует лечения, так и данный синдром не может быть исключением. К сожалению, специальных терапий по данному синдрому не существует, вдобавок невозможно и полное выздоровление пациента. Существуют лишь мероприятия и лекарства, цель которых - нормализовать и улучшить качество жизни. Пациенты с данным синдромом обследуются у ряда врачей: ортопедов, урологов, педиатров и врачей-эндокринологов. При большом отставании в росте, пациенту назначают рекомбинантный гормон роста человека – это пептидное гормональное вещество, которое идентично с человеческим гормоном передней доли гипофиза. Такое лечение начинают в подростковом возрасте, не позднее 13-14 лет. Данный гормон состоит из 191 аминокислоты, а выпускается в виде светлого сублимированного порошка для инъекций. Продолжительность лечения РГРЧ может составлять от 3-4 месяцев и более. Доза гормона может составлять 10-ЕД в сутки (женщинам возможно уменьшение дозировки до 4-8 ЕД). Лечение синдрома гормоном роста должно быть начато, чем раньше, тем лучше. Рекомендованное количество препарата для применения





в детском возрасте – 0,1-0,2 ЕД на килограмм веса три раза в неделю (внутримышечно или подкожно). Излишне раннее половое развитие корректируется после применения гормональных препаратов. Мальчикам назначают хорионический гонадотропин на протяжении 3-х месяцев в сочетании с метилтестостероном. Девочки получают лечение эстрогенами. Также они применяют синестрол (в первой половине месячного цикла) и хорионический гонадотропин (во второй половине месячного цикла).

Что необходимо применять при дефиците:

1. При дефиците тиреотропного гормона применяют заместительное лечение тиреоидными гормонами.
2. При дефиците кортикотропина принимают гидрокортизон в дозировке не более 10-15 мг на м² в сутки.
3. При дефиците гонадотропных гормонов назначают стероидные гормоны до момента соответствия костного возраста, связанного с началом полового созревания. Лучше начинать такое лечение с 5-7-летнего возраста, но не позже 18 лет. Детям с карликовостью половых органов проводят несколько трехмесячных курсов внутримышечных инъекций тестостерона-энантата в количестве 25 мг 1 раз в 4 недели. Такое лечение позволит скорректировать размеры половых органов без побочного влияния на скелетно-мышечную систему. При недостаточной гипофизарной функции и дефиците релизинг-фактора хороший эффект ожидается от применения релизинг-гормона. Его назначают на протяжении полугода через каждые 3 часа. Помимо лекарственных и гормональных средств, имеется и физиотерапевтическое лечение. Оно направлено на улучшение функций нейромышечной системы для устранения дистрофических расстройств. Отличными являются следующие методы: нейроэлектростимуляция, медикаментозный электрофорез с антихолинэстеразными препаратами; электростатический массаж, амплипульсофорез, диадинамотерапия, миоэлектростимуляция; дарсонвализация, мануальная терапия; лечебные ванны (жемчужные, хвойные), контрастный душ, аэротерапия; неселективная хромотерапия.





Профилактика:

1. Для здоровой беременности следует включить в рацион периконцепционную профилактику, с помощью которой можно значительно снизить риск развития и появления ребёнка с генетическими аномалиями.
2. Следует уделять особое внимание внешней среде, ведь экология может наносить сильный ущерб.
3. Не стоит и забывать об употреблении витаминов до и во время беременности, проводить генетические тесты и самое главное это воздержание от родственных браков.

Вывод

Таким образом, Синдром Сильвера–Рассела является на данный момент одним из самых сложных заболеваний, которое не поддается полному излечению. Следует отметить, что по сей день идут исследования и поиск новых способов лечения, а также предотвращения данного заболевания. Вместе с тем, вопрос о возможности количественной оценки некоторых диагностически важных признаков синдрома до сих пор остаётся нерешённым. По таким признакам, оценку, которая носит субъективный характер, можно отнести например, «треугольное лицо», также всегда требуется более детальная диагностика заболевания

Литература

1. Синдром Сильвера-Рассела у ребенка двух лет: клинический случай из практики/ Крючкова Т.А., Мезенцева О.А.// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016.
2. Синдром Сильвера-Рассела: клиникогенетический анализ/ Коровкина Е.А., Жилина С.С., Конюхова М.Б.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011.
3. Случай дилатационной кардиомиопатии у девочки 3 лет с синдромом Сильвера-Рассела/ Лебеденко А.А., Сарычев А.М., Тарасова Е.А. и др.// Медицинский вестник юга России. – 2012.
4. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement/ E. L. Wakeling, F. Brioude, I. Netchine// Nature Reviews Endocrinology volume. - 13 (2017).

