

© Коллектив авторов, 2010

Е.А. Коровкина, С.С. Жилина, М.Б. Конюхова, М.В. Немцова,
М.Е. Карманов, Г.Р. Мutowин

СИНДРОМ СИЛЬВЕРА–РАССЕЛА: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Кафедра неврологии, нейрохирургии и генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ Росздрава, Лаборатория эпигенетики МГНЦ РАМН, ГУ Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Синдром Сильвера–Рассела (ССР) (MIM 180860) представляет собой клинически гетерогенный синдром. Минимальными диагностическими признаками ССР являются внутриутробная и постнатальная задержка роста, относительно нормальные параметры окружности головы, характерное лицо и асимметрия тела. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с ССР свидетельствуют о его генетической гетерогенности. В ряде случаев выявляются характерные молекулярно-генетические дефекты (однородительская дисомия хромосомы 7 (ОРД7) материнского происхождения – 10%, гипометилирование в регионе 11p15 – 30–35%). В настоящей работе представлены результаты клинико-генетического обследования 42 пациентов с ССР, наблюдавшихся в 1994–2008 гг. Авторы приводят описание фенотипических особенностей, выявленной патологии органов и систем, результатов исследования гормонального статуса, цитогенетического и молекулярно-генетического исследования наблюдаемых пациентов.

Ключевые слова: синдром Сильвера–Рассела, фенотип, гормональный профиль, цитогенетическое исследование, молекулярно-генетическое исследование.

Silver–Russell syndrome (SRS) (MIM 180860) is clinically heterogeneous syndrome. Minimal diagnostic signs of SRS are intrauterine and postnatal growth delay, relatively normal head circumference, typical face and body asymmetry. Results of molecular genetic examination in cases of SRS showed its genetic heterogeneity. Typical molecular genetic defects were detected in a number of cases (maternal one-parent disomy of chromosome 7 (OPD7) – 10%, hypomethylation in 11p15 region – 30–35%). This article presents results of clinical and genetic examination of 42 patients with SRS performed in 1994–2008. Authors describe phenotypical peculiarities of patients, detected pathology of organs and systems, hormonal state, data of cytogenetic and molecular genetic examination of patients.

Key words: Silver–Russell syndrome, phenotype, hormonal state, cytogenetic examination, molecular genetic examination.

Синдром Сильвера–Рассела (ССР) (MIM 180860) впервые описан Сильвером (1953) как внутриутробная задержка развития в сочетании с краниофациальным дизостозом и диспропорциональной короткоконецностной низкорослостью и Расселом (1954) как врожденная гемигиперплазия, сопровождающаяся низкорослостью и повышением уровня гонадотропинов в моче [1].

В последующем спектр фенотипических проявлений был несколько расширен. Минималь-

ными диагностическими признаками ССР считаются внутриутробная и постнатальная задержка роста, относительно нормальные параметры окружности головы, характерное лицо и асимметрия тела [2].

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с ССР свидетельствуют о его генетической гетерогенности. Причиной ССР в 10% случаев является однородительская дисомия хромосомы 7 (ОРД7) материнского происхожде-

Контактная информация:

Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., доц. каф. неврологии, нейрохирургии и генетики ГБОУ ВПО РНИМУ

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (916) 156-64-08, E-mail: szhylina@mail.ru

Статья поступила 6.12.10, принята к печати 29.09.11.

ния [3, 4]. В этой хромосоме располагаются кластеры импринтированных генов GRB10 (белок, связывающий гормон роста 10), IGFBP1 (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1), IGFR (рецептор инсулиноподобного фактора роста) в сегменте 7p11.2 и PEG1/MEST (ген отцовского происхождения – 1/мезодермоспецифичный транскрипт) в сегменте 7q31, которые рассматриваются в качестве генов-кандидатов ССР. В последнее время определен еще один район расположения импринтированных генов 11p15, патология которого может приводить к развитию ССР, однако, молекулярно-генетические повреждения этого локуса связаны также с развитием синдрома Беквита–Видемана: в нем расположены гены IGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2) и H19 (ген скелетной мускулатуры взрослых) [5].

Целью настоящего исследования являлось выявление спектра клинических проявлений и определение роли генетических нарушений у пациентов с ССР.

За период с 1994 по 2008 гг. на базе Российской детской клинической больницы (РДКБ) обследованы 42 пациента с ССР в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст $8,4 \pm 4,3$ года), из них 29 мальчиков и 13 девочек (соотношение 2,3:1). Необходимо отметить, что наблюдаемое нами распределение детей по полу не отражает данное соотношение в популяции, так как за консультацией обращались только дети, находившиеся на госпитализации в РДКБ.

Всего нами проведено медико-генетическое консультирование 24 семей с ССР и проанализированы 18 историй болезней больных, ранее наблюдавшихся в РДКБ.

Методика обследования включала:

- сбор данных анамнеза основного заболевания, включая семейный, с анализом скорости роста с момента рождения до момента обращения;
- оценка роста и скорости роста, пропорций тела;
- определение биологического («костного») возраста (КВ);
- исследование базального уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (или соматомедина С, ИФР1);
- проведение медикаментозных стандартных тестов с клофелином и накомом для оценки резервов гипофиза в секреции соматотропного гормона (СТГ);
- стандартное обследование для выявления наиболее распространенных соматических заболеваний [6];
- генетические методы диагностики, включая цитогенетическое исследование по стандартной методике [7].

Для определения однородительской материнской дисомии хромосомы 7 проведен микросателлитный анализ локусов критических районов D7S2202 (7p11.2) и D7S1824 (7q31) в 10 семьях. Анализ проведен стандартным методом ПЦР с последующей визуализацией продуктов реакции окраской нитратом серебра [8, 9].

Для анализа аллель-специфического метилирования гена IGF2 проводили мультилокусную метилчув-

ствительную ПЦР (МЧ-ПЦР) с последующей окраской продуктов реакции нитратом серебра [10].

Данные клинического анализа и результаты обследования приведены в таблице. На рисунке представлен ребенок с ССР.

Одним из патогномоничных признаков ССР является малый для данного срока гестации вес ребенка при рождении и примордиальный нанизм [1]. Малый вес при рождении был выявлен в 38 случаях (90%), при этом 12 (32%) детей родились недоношенными, 26 (68%) – доношенными. Достоверно низкая длина тела при рождении была выявлена у 23 (55%) детей, у 19 (45%) детей задержка роста отмечалась с первого года жизни. Следует отметить, что оценка параметров физического развития при рождении проводилась с помощью центильных таблиц физического развития новорожденных (Л.О. Любченко и соавт., 1967), в которых учитывается не только факт малого веса (менее 2500 г) и/или роста (менее 45 см) при рождении, но и соответствие этого параметра сроку гестации. Таким образом, достоверно низкими массой и длиной тела при рождении считались показатели ниже 3-го центиля для данного срока гестации. Этим можно объяснить относительно низкий процент выявления примордиального нанизма у обследованных детей, однако, если не принимать во внимание данное условие, то частота примордиального нанизма составила 100%.

У всех обследованных детей задержка роста на момент осмотра была ниже –2 SDS (standard deviation score или коэффициент стандартного отклонения, рассчитываемый для оценки отличия исследуемого параметра от средних значений) [6].

У 21 (87,5%) из 24 детей отмечалось пропорциональное телосложение, оцениваемое нами по измерению размаха рук и соответствию данного показателя росту ребенка [6].

Для выявления асимметрии тела проводили измерение следующих показателей: расстояние от среднеключичной линии до срединной линии на уровне



Рисунок. Внешний вид ребенка с ССР.

Таблица

Частота встречаемости признаков ССР среди всех обследованных и в выборке пациентов для молекулярно-генетического исследования

Исследуемые признаки	Частота встречаемости признака		
	все обследованные (n=42)	выборка для молекулярно-генетического исследования (n=10)	данные литературы [5, 8]
Данные анамнеза			
Малый вес при рождении	38/90*	8/80	94%
Примордиальный нанизм	23/55	8/80	–
Постнатальная задержка роста	42/100	10/100	100%
Проблемы с питанием	21/50	7/70	56%
Позднее закрытие родничков	11/26	5/50	18%
Фенотипические особенности			
Относительная макроцефалия	30/71	10/100	64%
Выступающие лобные бугры	28/67	10/100	65%
Оттопыренные уши	25/59,5	7/70	53%
Длинные ресницы	22/52	6/60	–
Треугольное лицо	36/86	10/100	83%
Гипоплазия нижней челюсти	25/59,5	10/100	33%
Опущенные вниз уголки рта	29/69	7/70	74%
Тонкие губы	26/62	7/70	–
Высокое нёбо	12/28,5	8/80	–
Неправильный рост зубов	10/24	5/50	–
Клинодактилия	42/100	10/100	80%
Камптодактилия	8/19	2/20	–
Асимметрия тела	32/76	10/100	74%
Синдактилия II–III пальцев стоп	8/19	2/20	–
Пигментные пятна на коже / пятна цвета «кофе с молоком»	6/14	0/0	–
Аномалии строения гениталий / недоразвитие гениталий	9/21	3/30	–
Патология внутренних органов			
Почечный тубулярный ацидоз, обменная нефропатия	15/36	5/50	–
Патология желудочно-кишечного тракта	28/67	7/70	–
Патология сердца, нарушение ритма и проводимости	29/69	6/60	–
Рентгенологические особенности костной системы			
Добавочные пястные кости / псевдоэпифизы	2/5	0/0	–
Гипоплазия фаланг	10/24	5/50	–
Дислокация локтевого сустава	4/9,5	2/20	–
Дислокация бедра (тазобедренного сустава)	5/12	1/10	–
Костный возраст: задержка опережение соответствие паспортному	25/59,5 4/9,5 11/26	10/100	–
Остеопороз	3/7	1/10	–
Гормональный профиль			
Дефицит СТГ	5/12	2/20	–
Явный дефицит СТГ	2/5		
Частичный дефицит СТГ	3/7		
Дефицит ИФР1	7/17	1/10	–
Другие признаки			
Задержка психомоторного развития	20/48	3/30	–

*в числителе – абс. число, в знаменателе – %.

сосков, расстояние от угла лопатки до срединной позвоночной линии, ширина и длина ладони, длина предплечья, плеча, руки в целом, стопы, голени, бедра, ноги в целом, обхват плеча, бедра на уровне средней трети длины. Оценивали расположение ягодичных складок, коленных сгибов на одном уровне.

Гемигипоплазия была выявлена у 32 (76%) детей из 42 и у 20 (83%) детей из 24, осмотренных лично нами на кафедре.

Среди 20 детей у 10 (50%) выявлена левосторонняя гемигипоплазия, у 10 (50%) – правосторонняя гемигипоплазия. Таким образом, соотношение участия левой и правой сторон в формировании асимметрии тела составило 1:1.

Следует отметить, что оценка левосторонней гемигипоплазии в большинстве случаев проводилась с учетом наличия других минимальных диагностических признаков ССР, так как превышение разницы показателей на 1–5 мм по сравнению с физиологическими нормативными показателями не является достоверным доказательством наличия асимметрии скелета. Вместе с тем отмеченная нами правосторонняя гемигипоплазия у 10 детей (24% от всех обследованных и 50% от пациентов с асимметрией скелета), являющимися правшами с рождения, может считаться истинной.

Оценка таких качественных признаков ССР, как «треугольное лицо», «маленький подбородок», также может сопровождаться трудностями в достоверной оценке их наличия или отсутствия. Форма лица оценивалась визуально, и выявление данного признака было обусловлено не истинным увеличением окружности головы, а особенностью строения черепа и так называемым относительным преобладанием мозговой части черепа над лицевой.

Различные неспецифические изменения костно-мышечной системы отмечались достаточно часто – в 30% случаев. Наиболее часто нами выявлялись деформации стоп (продольное и поперечное плоскостопие, плосковальгусные стопы), деформации грудины (воронкообразная деформация) и сколиоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в 60% случаев выявлены нарушения ритма и электропроводимости в виде синусовых аритмий, эктопического ритма, нарушения проводимости по миокарду желудочков, неполных блокад ножек пучка Гиса, укорочения интервала PQ; ЭХОКГ-признаки пролапса митрального (4 пациента) и трехстворчатого (один пациент) клапанов.

Следует отметить высокую частоту изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (60% обследованных). При этом степень выявленных нарушений сильно варьировала: от незначительных функциональных проявлений – дискинезии желчевыводящих путей до такой серьезной патологии, как гепатит С у 2 пациентов.

В 45% случаев обнаружены различные аномалии со стороны почек. Кроме обменной нефро-

патии, у 2 детей были выявлены пороки развития почек и чашечно-лоханочной системы: пиелоктазия (один больной) и диспластичные почки с ротацией и удвоением с одной стороны (один больной).

При проведении МРТ головного мозга была выявлена следующая патология: аномалия Арнольда–Киари (один пациент), гипоплазия гипофиза (2 пациента) и микроаденома гипофиза (один пациент с частичной соматотропной недостаточностью).

Общий гормональный статус практически у всех детей был в пределах нормы, у 2 пациентов (5%) была выявлена гиперпролактинемия.

При проведении фармакологических стимуляционных проб дефицит СТГ был выявлен у 7 (17%) детей из 42. При этом у 3 детей (2 мальчика и одна девочка) определялся явный дефицит СТГ (выброс СТГ менее 7 нг/мл), у 4 детей (3 мальчика и одна девочка) – частичная недостаточность СТГ (выброс СТГ от 7 до 10 нг/мл). Из этих 7 детей у 5 отмечалось отставание КВ от паспортного, у 2 пациентов КВ соответствовал паспортному. У 2 детей установлен дефицит ИФР1.

Следует отметить, что у 5 (12%) детей из 42 выброс гормона роста превышал 25 нг/мл, что свидетельствует о гиперсекреции СТГ, при этом у всех детей отмечалось отставание КВ от паспортного.

11 пациентам по стандартным показаниям было проведено цитогенетическое исследование. В 10 случаях выявлен нормальный мужской (6 мальчиков) и нормальный женский (4 девочки) кариотипы. У одного мальчика выявлен следующий кариотип: 46,XY (14ss, 15ph+, 16qh+, 21ss+), что рассматривается как вариант нормы с хромосомным полиморфизмом. Из особенностей клинических проявлений у данного ребенка выявлены двусторонний крипторхизм, эписиндром, пролапс трехстворчатого клапана и фальш-хорда в левом желудочке с подчеркнутым движением хорд митрального клапана. По фенотипическим признакам диагноз ССР не вызывает сомнений.

Учитывая в основном качественную оценку признаков при ССР и нетяжелую, как правило, картину заболевания, трудно четко сформулировать критерии отбора пациентов для проведения молекулярно-генетической диагностики.

Тем не менее, в литературе указываются особенности ССР при так называемых «мягкой» и «тяжелой» формах данного заболевания [2]. Отмечено, что наиболее часто ОРД7 выявляется при мягкой форме ССР [2].

Нами «мягкость» клинических проявлений расценивалась как отсутствие тяжелых пороков развития внутренних органов, а также отсутствие дефицита СТГ при отчетливом отставании КВ от паспортного (более 25-го центиля).

Для проведения молекулярно-генетического исследования была сформирована выборка больных, в которую вошли 10 детей и 15 родителей

(всего 10 семей). У всех обследованных проводили микросателлитный анализ локусов D7S2202 и D7S1824 и МЧ-ПЦР района IGF2. Ни у одного из обследованных пациентов не было выявлено однопородительской дисомии хромосомы 7 по исследуемым районам и нарушения метилирования H19, что, вероятно, можно объяснить небольшим количеством обследованных пациентов, а в ряде случаев наличием только одного из родителей.

Таким образом, было показано, что истинный примордиальный низм отмечается в 55% случаев, тогда как, по данным литературы, этот признак всегда считался минимальным для постановки диагноза. В этой связи следует отметить, что при сборе данных анамнеза необходимо учитывать не только соответствие длины тела данному гестационному возрасту, но и сам факт недоношенности ребенка или его рождения с параметрами, близкими к нижней границе нормы, что было выявлено у большинства детей.

Вместе с тем, вопрос о возможности количественной оценки некоторых диагностически важных признаков ССР до сих пор остается нерешенным. К таким признакам, оценка которых носит субъективный характер, можно отнести, например, «треугольное лицо».

Относительная неспецифичность большинства симптомов, обнаруживаемых при ССР, требует более детальной оценки каждого признака с возможностью выделения их в качестве показаний для направления пациентов на молекулярно-генетическое исследование.

Выявление признаков, противоположных ожидаемым, в частности, опережения КВ относительно паспортного, диктует необходимость разработки и привлечения новых подходов к обследованию пациентов, с помощью которых можно было бы объяснить механизмы патогенеза ССР, и рассмотреть на их основе показания патогенетической терапии задержки роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Price SM, Stanhope R, Garrett C, et al. The spectrum of Silver–Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 837–842.
3. Joyce CA, Sharp A, Walker JM, et al. Duplication of 7p12.1-p13, including GRB10 and IGFBP1, in a mother and daughter with features of Silver–Russell syndrome. *Hum. Genet.* 1999; 105: 273–280.
4. Monk D, Bentley L, Hitchins M, et al. Chromosome 7p disruptions in Silver–Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Hum. Genet.* 2002; 111: 376–387.
5. Blik J, Terhal P, van den Bogaard M-J, et al. 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.* 2006; 78: 604–614.
6. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник. Под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕД-пресс-информ, 2003: 544.
7. Hungerford DA. Leucocytes cultered from small inocula of the whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Technol.* 1965; 40 (6): 333–338.
8. Sambrook J, Russel DW. Molecular cloning: a laboratory manual. 3^{ed}. NY, USA, Cold Spring Harbor Lab Pres, 2001.
9. Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Kere J. A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver–Russell syndrome delimits a candidate gene region. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 247–253.
10. Немцова М.В., Стрельников В.В., Бабенко О.В. и др. Молекулярная диагностика эпигенетических нарушений при синдроме Видемана–Беквита. *Мед. генетика.* 2005; 4 (1): 33–38.

РЕФЕРАТЫ

УЛУЧШАЕТСЯ ЛИ МОНИТОРИНГ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА ПЕРЕД ВИЗИТОМ К ВРАЧУ?

Цель работы – оценить частоту следования рекомендациям врача в семьях, где ребенок страдает сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

У 72 детей 2–11 лет с СД1 при четырех следующих друг за другом визитах к врачу были использованы данные измерений глюкозы крови с помощью глюкометра для оценки мониторинга глюкозы крови (МГК) за 28 предшествующих дней.

Более частый МГК ассоциировался с лучшим контролем гликемии. Приверженность рекомендациям врача и частый МГК перед визитом к врачу отмечены

только у больных с низким уровнем гликированного гемоглобина.

Хорошо мотивированные родители, которые часто измеряли ребенку уровень глюкозы, увеличивали частоту МГК перед визитом к врачу. Добавочные измерения могут принести пользу ребенку, давая врачу больше данных об уровне глюкозы, на основе которых строились рекомендации.

K.A. Driscoll, S.B. Johnson, Y. Tang, et al. *Diabetes Care.* 2011; 34 (10): 2170–2173.