

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105

Синдром Сильвера — Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение

Н.Р. Хафизова, Д.Р. Мерзлякова, Ю.Ф. Сафина

ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Сильвера — Рассела — это наследственное заболевание, проявляющееся внутриутробной задержкой развития в сочетании с низкорослостью и другими стигмами дизэмбриогенеза. В статье представлено описание этой редкой генетической патологии, выявленной у 7-месячного ребенка. Описана динамика физического и неврологического статуса, результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования, особенности ведения пациентки. Подозрение на генетическую патологию возникло лишь при втором посещении кабинета катамнеза, ближе к 7 мес. жизни, в связи с отставанием в физическом развитии и имеющимися стигмами дизэмбриогенеза. В связи с очень несимметричными пропорциями тела (большая голова относительно тела) в возрасте 5 мес. предположили наличие гидроцефалии, которая была отвергнута на основании данных нейросонографии. Окончательный диагноз подтвержден результатами генетического исследования, выявившего аномальное метилирование гена H19 методом микросателлитного анализа локуса 7-й хромосомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Сильвера — Рассела, ребенок, задержка внутриутробного развития, псевдогидроцефалия, карликовость, генетическое консультирование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хафизова Н.Р., Мерзлякова Д.Р., Сафина Ю.Ф. Синдром Сильвера — Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):103–105. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105.

Russel — Silver syndrome a 7-month-old child: case report

N.R. Khafizova, D.R. Merzlyakova, Yu.F. Safina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Russel – Silver syndrome (RSS) is a hereditary disease manifesting with intrauterine growth retardation, dwarfism, and other stigmas of embryopathy. We describe this rare genetic condition in a 7-month-old baby. The changes in physical condition and neurological status, clinical signs, laboratory tests, and management strategy are addressed. A genetic condition was suggested through an arrested development and stigmas of embryopathy only at the age of 7 months. At the age of 5 months, hydrocephaly was suspected due to asymmetrical proportions of the body (the relatively large size of head compared to a small body). However, neurosonography ruled out this diagnosis. Genetic testing for microsatellite loci on chromosome 7, which identified abnormal methylation of H19 gene verified the final diagnosis.

KEYWORDS: Russel – Silver syndrome, child, intrauterine growth retardation, pseudohydrocephalus, dwarfism, genetic counseling.

FOR CITATION: Khafizova N.R., Merzlyakova D.R., Safina Yu.F. Russel – Silver syndrome a 7-month-old child: case report. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):103–105. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные заболевания у детей — очень важная проблема в современном мире. Среди них выделяется обширная группа синдромов, проявляющихся низкорослостью и обусловленных хромосомными и генными мутациями. Одним из характерных признаков этих заболеваний является задержка внутриутробного и постнатального развития. К таким заболеваниям с задержкой пренатального и постнатального развития относится синдром Сильвера — Рассела (ССР) [1–4]. Данное заболевание впервые описали Г.К. Сильвер в 1953 г. и А. Рассел в 1954 г. в виде внутриутробной задержки развития в сочетании с низкорослостью и увеличением уровня гонадотропина в моче. Уже на 6–7-й неделе беременности возникают эмбриональные нарушения с поражением 7, 11, 15, 17 и 18-й хромосом [5, 6], которые отвечают за рост плода. При данном синдроме наблюдается явление однородительской, материнской ди-

сомии — наследование двух копий хромосомы от матери. У ребенка с ССР с рождения отмечаются гипотрофия, отставание в росте (длина тела до 45 см). С возрастом отставание в росте усугубляется, этому способствует имеющийся дефицит гормона роста [2, 3]. Фенотипические проявления ССР — маленькое треугольное лицо, суживающееся книзу, с выраженными лобными буграми, асимметрия тела, увеличение мозговой части черепа по сравнению с лицевой. Характерны высокое небо, оттопыренные уши [2, 3, 5]. Из других изменений часто выявляются деформация стоп, сколиоз позвоночника, нарушение проводимости миокарда, гипогликемия. В популяции ССР выявляется с частотой 1 случай на 300 тыс. родившихся. Данный синдром, наряду с другими наследственными заболеваниями, не имеет специфического лечения.

В качестве примера приводим описание катамнестического наблюдения ребенка с ССР в условиях ГБУЗ РДКБ г. Уфы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В 5 мес. мама больной девочки обратилась в кабинет катамнеза с жалобами на задержку физического и моторного развития ее ребенка.

Из анамнеза: ребенок от матери 22 лет, семья полная, проживает в одном из районов Республики Башкортостан, материально-бытовые условия удовлетворительные. Бесплодие, не поддающееся лечению. Данная беременность первая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности и плацентарных нарушений 2-й степени. Роды оперативные, на сроке 34 нед.

При рождении выставлен *диагноз:* задержка внутриутробного развития 3-й степени, симметричная форма.

Интранатальная асфиксия с оценкой по шкале Апгар 4/5 баллов. Масса тела при рождении 1110 г, рост 36 см. Сразу после рождения проводились реанимационные мероприятия в связи с дыхательными нарушениями. Девочка была переведена на аппаратное дыхание, выхаживалась в кувезе, получала зондовое кормление грудным материнским молоком. Первые 11 дней жизни ребенок провел в отделении реанимации новорожденных с *диагнозом:* врожденная пневмония на фоне пневмопатии. Недоношенность 34 нед. Задержка внутриутробного развития 3-й степени по гипопластическому типу. Множественные стигмы дизэмбриогенеза.

На 12-е сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорожденных ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, где находилась в течение месяца на долечивании и выхаживании. *Заключительный клинический диагноз:* основной — задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу; сопутствующий — респираторный дистресс-синдром, осложненный пневмонией тяжелой степени, острое течение, дыхательная недостаточность 0-й степени, дыхательная недостаточность 3-й степени (ИВЛ) нивелирована (реконвалесцент). Ранняя анемия недоношенных тяжелой степени, купирована. Церебральная ишемия 1-й степени, острый период, синдром угнетения. Преретинопатия недоношенных. Функционирующий артериальный проток. Врожденная аномалия развития шейного отдела позвоночника. Гипоплазия шейных позвонков. Укорочение левых верхних и нижних конечностей (гемигипоплазия). Незрелость тазобедренных суставов. Задержка внутриутробного развития, врожденная гипотрофия 3-й степени. Постнатальная гипотрофия 1-й степени. Постконцептуальный возраст 40 нед.

В связи с текущей дезинфекцией родильного дома ребенок переведен для дальнейшего наблюдения и лечения в отделение патологии новорожденных ГБУЗ РДКБ г. Уфы, где находился 12 дней с основным диагнозом: недоношенность 34 нед. и сопутствующим диагнозом: задержка внутриутробного развития. Гипотрофия 3-й степени. Перинатальное поражение ЦНС, острый период, синдром двигательных нарушений.

На 52-х сутках жизни состояние ребенка стабилизировалось, масса тела составила 1990 г, рост — 39 см; девочку с мамой выписали домой. Были даны рекомендации: 1) наблюдение участкового педиатра в группе здоровья 2Б; 2) свободное грудное вскармливание; 3) ежедневные прогулки от 15–30 мин до 4–5 ч, мелко, в теплую погоду; 4) ежедневные гигиенические ванны; 4) общие анализы крови и мочи ежемесячно; 5) медицинский отвод от профпрививок до 6 мес.; 5) эхоКГ в 6 мес.; 6) наблюдение невро-



Рис. 1. Синдром Сильвера – Рассела у ребенка 7 мес.

Fig. 1. Russel–Silver syndrome in a 7-month-old baby

лога, окулиста, ортопеда по месту жительства; 7) витамин D (колекальциферол 15000 МЕ/мл) по 2 капли 1 р/день *per os* круглогодично; фолиевая кислота по 1/4 таблетки 2 р/день *per os*; эубиотики *per os* по инструкции.

В 5 мес. мама девочки обратилась в кабинет катамнеза, масса тела на момент обращения составила 2920 г, рост — 39,5 см, окружность груди — 31 см. Неврологический статус: ребенок активен, сознание ясное. Физическое развитие оценено как очень низкое, дисгармоничное. Гипотрофия 2-й степени. В связи с очень несимметричными пропорциями тела (большая голова относительно тела) предположили наличие гидроцефалии (рис. 1).

Девочку в экстренном порядке направили на нейросонографию, по результатам проведенного обследования патологии не выявлено. Заключение невролога: психомоторное развитие соответствует скорректированному возрасту, неврологический статус удовлетворительный. На консультации у гастроэнтеролога патология со стороны ЖКТ исключена, для кормления ребенка рекомендована смесь «Альфаре», прикорм — овощное пюре, каши, блюда коррекции, витамин D, массаж общеукрепляющий. В последующем девочка начала набирать вес. При втором посещении кабинета катамнеза в 6,5 мес.: физическое развитие очень низкое, масса тела 3172 г, рост 51 см, окружность головы 40 см, окружность груди 32 см. При осмотре определены характерные стигмы дизэмбриогенеза: карликовость, асимметрия рук, треугольные контуры лица с высоким лбом и мелкими чертами, маленький рот, узкие губы с опущенными углами, микрогнатия нижней челюсти, оттопыренные уши. Ярко выраженные лобные бугры черепа, мозговая часть черепа непропорционально велика по отношению к лицевой, что создает картину псевдогидроцефалии. Девочка активна, голову держит, сидит с поддержкой, следит за игрушками, контактна.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований, проведенных в кабинете катамнеза

Клинический анализ крови и мочи: показатели в пределах нормы. Биохимическое исследование крови патологии не выявило. Копрограмма в норме.

Нейросонография: боковые желудочки не расширены. Сосудистые сплетения с четкими ровными контура-

ми. Мозговой кровоток при доплерометрии не изменен. Электроэнцефалография: нейрофизиологическая незрелость, ирритативные изменения ритма. Отоакустическая эмиссия: тест пройден. ЭхоКГ: ультразвуковые признаки открытого овального окна (0,2 мм). ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 140 в минуту, ЭОС вертикальная, повышение электрических потенциалов межжелудочковой перегородки. УЗИ органов брюшной полости, почек, тимуса, тазобедренных суставов: структурных изменений не выявлено.

Ребенок направлен в республиканский генетический центр, где выставлен диагноз ССР (возраст девочки на этот момент составил 7 мес.). Кровь пробанда и родителей исследована в ФГБНУ «МГНЦ», получено заключение: аномальное метилирование гена *H19* (определено методом микросателлитного анализа локуса 7-й хромосомы). Данное молекулярно-генетическое обследование позволило подтвердить наличие ССР и выставить диагноз: Q87.1 Синдромы врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью. Синдром Сильвера — Рассела, аномальное метилирование гена *H19*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение недоношенного ребенка первого года жизни демонстрирует не тяжелое течение ССР. Подозрение на генетическую патологию возникло лишь при втором посещении кабинета катамнеза, ближе к 7 мес. жизни, в связи с отставанием в физическом развитии и имеющимися стигмами дизэмбриогенеза. Многие симптомы — признаки задержки внутриутробного развития, низкая прибавка массы тела и отставание в росте после рождения — могут быть проявлением других заболеваний, характерных для маловесных и недоношенных детей. Выявленные многочисленные стигмы дизэмбриогенеза должны мотивировать неонатолога и педиатра на проведение как можно более ранней

консультации генетика с дальнейшим молекулярно-генетическим обследованием с целью своевременной диагностики наследственного заболевания.

Литература

1. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р. и др. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике. Педиатрия. 2007;3:8–14.
2. Коровкина Е.А., Жилина С.С., Конюхова М.Б. и др. Синдром Сильвера — Рассела: анализ клинического полиморфизма. Детская больница. 2008;3(33):14–18.
3. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом — синдром — болезнь). М.: Триада-Х; 2009.
4. 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.
5. McCann J.A., Zheng H., Islam A. et al. Evidence against *GRB10* as the gene responsible for Silver — Russell syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;286:943–948.
6. 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.

References

1. Andreeva L.P., Kuleshov N.P., Mutovin G.R. et al. Hereditary and congenital diseases: contribution to children's disease incidence and disability, approaches to prevention. *Pediatrics.* 2007;(86):3:8–14 (in Russ.).
2. Korovkina E.A., Zhilina S.S., Konjuhova M.B. et al. Silver — Russell syndrome: analysis of clinical polymorphism. *Children's hospital.* 2008;3(33) 3:14–18 (in Russ.).
3. Novikov P.V. 2009. Semiotics of hereditary diseases at children (symptom — syndrome — illness). M. Ed. Triada-X; 2009 (in Russ.).
4. 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(4):604–614. DOI: 10.1086/502981.
5. McCann J.A., Zheng H., Islam A. et al. Evidence against *GRB10* as the gene responsible for Silver — Russell syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;286:943–948. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5500.
6. 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. DOI: 10.1007/s00439-002-0777-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хафизова Наиля Римовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.

Мерзлякова Динара Рафкатовна — аспирант кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.

Сафина Юлия Фагилевна — клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3.

Контактная информация: Мерзлякова Динара Рафкатовна, e-mail: Dinara-merzlyakova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.10.2020, поступила после рецензирования 03.11.2020, принята в печать 26.11.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Nailya R. Khafizova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.

Dinara R. Merzlyakova — post-graduate student of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.

Yuliya F. Safina — clinical resident of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation.

Contact information: Dinara R. Merzlyakova, e-mail: Dinara-merzlyakova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.10.2020, revised 03.11.2020, accepted 26.11.2020.