



Синдром Вильямса в практике педиатра

Н. М. Лаптева, М. А. Скачкова, Е. Г. Карпова, Н. Ф. Тарасенко, С. М. Секретева

Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель статьи: продемонстрировать клиническое наблюдение за ребенком с синдромом Вильямса (генетически подтвержденным в 1,5 месяца) в сочетании с грубой неврологической патологией (последствиями раннего органического поражения головного мозга).

Основные положения. Синдром Вильямса — предположительно аутосомно-доминантное заболевание, встречающееся с частотой 1 : 10 000–20 000 новорожденных и характеризующееся определенным фенотипом, патологией сердечно-сосудистой системы, умственной отсталостью, изменениями опорно-двигательного аппарата, гиперкальциемией.

В представленном случае синдром заподозрен в периоде новорожденности по фенотипическим признакам, генетически подтвержден. В возрасте 3,5 месяца ребенка прооперировали по поводу коарктации аорты и стеноза легочной артерии. После развития вторичного эндоперикардита возникли рекоарктация аорты, стабильная артериальная гипертензия. Особенностью наблюдения является также выраженная неврологическая симптоматика вследствие раннего органического поражения головного мозга: спастический тетрапарез, грубая задержка нервно-психического развития, симптоматическая эпилепсия.

Заключение. Своевременная диагностика синдрома Вильямса у ребенка с врожденными пороками сердца важна для родителей в плане получения информации о прогнозе заболевания, дальнейшей жизни малыша, а также о возможности последующего деторождения в семье и необходима врачам для определения тактики ведения пациента.

Ключевые слова: синдром Вильямса, дети, диагностика, лечение, прогноз.

Для цитирования: Лаптева Н. М., Скачкова М. А., Карпова Е. Г., Тарасенко Н. Ф., Секретева С. М. Синдром Вильямса в практике педиатра // Доктор.Ру. 2018. № 5 (149). С. 28–31.



Williams Syndrome in Paediatrics

N. M. Lapteva, M. A. Skachkova, E. G. Karpova, N. F. Tarasenko, S. M. Sekreteva

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Objective of the Paper: To demonstrate clinical observation of a child with Williams syndrome (genetically confirmed at the age of 1.5 months) combined with gross neurologic pathology (consequences of early organic brain damage).

Key Points: Williams syndrome is presumably an autosomal dominant disease found in 1: 10,000–20,000 of infants and characterized by specific phenotype, pathology of CVS, mental subnormality, changes in locomotor system, and hypercalcemia.

In this case, the syndrome became suspicious during neonatality period due to phenotype characteristics, and it was genetically proved. At the age of 3.5 months, the infant was subject to surgery as to aorta angusta and pulmonary artery stenosis. After development of the recurrent endopericarditis, reocarcation of the aorta and persistent hypertension occurred. Evident neurologic symptoms as a result of early organic brain damage were also observed, namely, spastic tetraparesis, serious delay of neuropsychic development, and symptomatic epilepsy.

Conclusion: Early diagnostic of Williams syndrome of children with congenital heart disease is important for parents, in terms of getting the information about disease prognosis, further life of the child, and the ability of subsequent fertility in the family, and for physicians to determine the method of patient observation.

Key words: Williams syndrome, children, diagnostic, treatment, prognosis.

For reference: Lapteva N. M., Skachkova M. A., Karpova E. G., Tarasenko N. F., Sekreteva S. M. Williams Syndrome in Paediatrics. Doctor.Ru. 2018; 5(149): 28–31.

Дети не стали болеть больше или сложнее, просто мы начинаем выявлять новые патологии, которых раньше не знали, например орфанные и генетически детерминированные заболевания.

И. Е. Колтунов [1]

Возросшее в последние годы внимание к редким и генетически детерминированным заболеваниям обусловлено прежде всего расширением возможностей для их выявления и появлением эффективных способов лечения. Благодаря внедрению высокотехнологических методов диагностики многих наследственных бо-

лезней, в частности современных методов аналитической биохимии, энзимодиагностики, молекулярно-генетических методов, стали возможны ранняя верификация редкой патологии и раннее включение высокоэффективных методов терапии. Это особенно актуально для педиатрии и клинической генетики детского возраста, так как более

Карпова Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Лаптева Нина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Секретева Светлана Михайловна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

Тарасенко Наталья Федоровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: pediatric_hospital@mail.ru

75% редких наследственных болезней манифестируют в раннем возрасте, причем 65% из них имеют тяжелые инвалидизирующие последствия, а 35% приводят к смерти на первом году жизни [2].

В связи с широким внедрением в практическое здравоохранение генетических методов обследования появилась возможность диагностировать редкие синдромы и у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). С генетической точки зрения последние представляют собой гетерогенную группу, встречаясь либо в изолированном виде, либо в составе других пороков развития, а также моногенных или хромосомных синдромов.

Формирование изолированного ВПС может быть результатом: а) экзо- и эндогенных средовых влияний; б) генетических поломок; в) сочетанного влияния генетических и средовых факторов. Сочетание возможного воздействия генетических и средовых факторов определяется как мультифакторная природа патологии. ВПС как следствия тератогенных эффектов возникают в результате воздействия вредных факторов на плод в критический период развития (8–12 недель беременности). Генетическая природа ВПС определяется у 14% детей, хромосомные синдромы при ВПС диагностируются у 36% больных [3].

Нозологическую принадлежность расстройств бывает трудно распознать в раннем возрасте. Поэтому наличие множественных пороков развития, внутриутробной гипотрофии, характерных стигм дизэмбриогенеза является основанием для осмотра генетиком с последующим обследованием.

Своевременная диагностика генетических синдромов помогает родителям узнать о прогнозе развития и жизни ребенка, принять адекватное решение о возможности воспитания малыша в семье, получить рекомендации по последующему деторождению. Врачи получают информацию о целесообразности и сроках оперативного вмешательства, возможных осложнениях, определяют тактику дальнейшего ведения пациента [3].

Синдром Вильямса (Уильямса) — предположительно аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией в гене эластин, картированном на хромосоме 7q11.23. Частота заболевания составляет 1 : 10 000–20 000 новорожденных. Синдром описан в 1961 г. кардиологом из Новой Зеландии Дж. Уильямсом, который из своих пациентов выделил детей со сходными дефектами сердечно-сосудистой системы, с характерной внешностью и умственной отсталостью. Эти пациенты имеют особое строение лица (в специальной литературе названное «лицом эльфа»): широкий лоб, разлет бровей по средней линии, опущенные вниз полные щеки, большой рот с полными губами, плоское переносье, своеобразная форма носа с плоским тупым концом, маленький заостренный подбородок, глаза чаще голубые со своеобразным разрезом и припухлостью век. Характерный признак — особенности голоса: охриплость, грубоватость тембра, скрипучесть.

Часто отмечаются мышечная гипотония и связанные с ней изменения скелета: опущенные плечи, впалая грудь, круглая спина, плоскостопие, косолапость, часто паховая и пупочная грыжи. Для детей старшего возраста характерны длинные редкие зубы [4, 5].

В результате генетической поломки нарушается нормальный синтез эластина. С целью компенсации данного процесса начинается гиперпродукция последнего, происходит усиленная пролиферация гладкомышечных клеток внутри просвета сосудов. Поражение сердечно-сосудистой системы

при синдроме Вильямса наблюдается в 53–100% случаев и связано именно с эластиновой артериопатией: диагностируются ВПС (наиболее часто — надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии); с 2–5 лет обнаруживается гипертрофическая кардиомиопатия, часто развивается артериальная гипертензия [6].

Для данного синдрома характерна умственная отсталость разной степени выраженности; разнообразные психические нарушения усугубляют нарушения интеллекта. В раннем детском возрасте часто наблюдается гиперкальциемия, приводящая к гипотонии, запорам, анорексии, рвоте, полиурии, почечной недостаточности. С возрастом у части больных прогрессируют патология сердца и артериальная гипертензия, появляется сахарный диабет [4, 7].

Дифференциальный диагноз проводят с идиопатической инфантильной гиперкальциемией без лицевых и сердечных аномалий и с надклапанным аортальным стенозом [4].

Специфической терапии в настоящее время не существует, пациенты получают только симптоматическое лечение. С ними также проводится коррекционно-воспитательная работа. Прогноз относительно благоприятный, возможна частичная социальная адаптация. Чаще всего синдром возникает спорадически, поэтому риск повторного рождения в семье ребенка с таким же заболеванием оценивается как низкий [7].

В доступной литературе [5, 7, 8] данный синдром диагностирован в возрасте старше года.

Цель публикации: продемонстрировать клиническое наблюдение за ребенком с синдромом Вильямса (генетически подтвержденным в 1,5 месяца) в сочетании с грубой неврологической патологией (последствиями раннего органического поражения головного мозга).

Ребенок находился на лечении в отделении детей раннего возраста (ОДРВ), неврологическом и пульмонологическом отделениях Детской городской клинической больницы г. Оренбурга (ГАУЗ «ДГКБ») в 2013–2015 гг. и по настоящее время наблюдается в детской поликлинике № 3, являющейся подразделением этой же больницы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Анамнез. Мальчик К. родился 23 февраля 2013 года от первой беременности (беременность протекала на фоне кольпита, в 24 недели при УЗИ плода выявлена гипоплазия носа), первых срочных родов в 42 недели с массой тела 3070 г, длиной — 53 см, оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов.

С рождения состояние расценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности (ДН) и неврологической симптоматики. Был выставлен диагноз «двусторонняя аспирационная пневмония, церебральная ишемия III степени, судорожный синдром, задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу», в связи с чем ребенок лечился в Оренбургском клиническом перинатальном центре до месячного возраста. Получал антибактериальные препараты (цефазолин, цефтазидим, амикацин, меропенем, эритромицин), иммунокорректирующую (иммуноглобулин человека нормальный внутривенно, интерферон альфа-2b ректально), инфузионную (глюкозо-солевые растворы с электролитами), симптоматическую терапию (диазепам, тиопентал, фенобарбитал с переходом на вальпроевую кислоту, полипептиды коры головного мозга скота, ацетазоламид, γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлорид, ингаляции с будесонидом), ИВЛ (189 часов). По внешним признакам был заподозрен синдром Вильямса. Кровь на молекулярно-генетическое исследование направлена в Москву (в медицинский центр «ФертиЛаб»).

В возрасте 1 месяца мальчик переведен для дальнейшего лечения в ОДРВ детского стационара Оренбурга в тяжелом состоянии за счет сердечной недостаточности (СН) и неврологической симптоматики. При повторной Эхо-КС впервые диагностирован ВПС: коарктация аорты, стеноз ветвей легочной артерии. В возрасте 1,5 месяца (05.04.2013) получен результат молекулярно-генетического исследования методом «микросателлитный анализ локусов критического района 7-й хромосомы D7S613, D7S1870, D7SELN1, D7SELNCA» — выявлена делеция исследуемых локусов.

В возрасте 3,5 месяца ребенок был прооперирован в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (ФЦ ССХ, г. Челябинск): произведена резекция части аорты, наложен анастомоз «конец в конец», выполнена пластика ствола легочной артерии. Через 9 дней после операции доставлен авиатранспортом в ОДРВ детского стационара Оренбурга в крайне тяжелом состоянии за счет СН и ДН 2-й степени, судорожного синдрома. На фоне развившегося раннего вторичного эндоперикардита в дальнейшем произошла рекоарктация аорты, возникла выраженная стабильная артериальная гипертензия.

На первом году жизни ребенок неоднократно получал лечение в ОДРВ ГАУЗ «ДГКБ» и других стационарах города с диагнозом: *синдром Вильямса, генетически подтвержденный; корригированный врожденный порок сердца (резекция коарктации аорты с анастомозом «конец в конец», пластика ствола легочной артерии). Рекоарктация аорты на фоне раннего инфекционного эндоперикардита. Вторично выраженная стабильная артериальная гипертензия с поражением органов-мишеней. Недостаточность кровообращения IIБ стадии. Раннее органическое поражение головного мозга. Спастический тетрапарез с выраженными статико-динамическими нарушениями. Бульбарный, псевдобульбарный синдром. Симптоматическая эпилепсия. Синдром ликвородинамических нарушений. Гипотрофия пре- и постнатальная 2-й степени, период стабилизации. Атрофия зрительных нервов. Вторичная стойкая контрактура разгибателей нижних конечностей.*

При госпитализации в ОДРВ ГАУЗ «ДГКБ» в возрасте 1 года (2014 г.): масса тела — 6357 г, рост — 68 см, кормление через зонд. По данным осмотра, бледен, плоская широкая переносица, эпикант, большой рот, полные губы, косоглазие, деформация ушей, цианоз носогубного треугольника, отеков не было, послеоперационный рубец по средней линии. В легких дыхание везикулярное, хрипов не было, частота

дыхательных движений — 48–52 в минуту. Тоны сердца средней громкости, грубый систолический шум во II межреберье справа от грудины с иррадиацией на спину, ЧСС — 110–120 в минуту, АД — 120/60–130/70 мм рт. ст. Нижний край печени +2,5 см ниже края реберной дуги. Ребенок не сидел, голову не держал, за игрушками не следил.

На ЭКГ: легкая синусовая тахикардия — 136–150 в минуту, повышение электрической активности миокарда обоих желудочков, правого предсердия (рис. 1).

По данным Эхо-КС, состояние после коррекции ВПС: резекция части аорты, анастомоз «конец в конец», пластика ствола легочной артерии. Градиент давления в нисходящем отделе аорты — 85 мм рт. ст., градиент давления на легочной артерии — 20 мм рт. ст., увеличены правые отделы сердца, сократительная способность миокарда — 76%, уплотнены листки перикарда, расчетное давление в правом желудочке — 38–44 мм рт. ст.

На рентгенограмме грудной клетки: усиление и деформация сосудистого рисунка, в нижних отделах повышенная воздушность легочной ткани, синусы свободные, талия сердца сглажена, кардиоторакальный индекс (КТИ) — 60%.

Ребенок получал цефтриаксон, гидрочлоротиазид + триамтерен, фуросемид, каптоприл, вальпроовую кислоту, карбамазепин, калия и магния аспарагинат. В возрасте 1 года оформлена инвалидность.

На втором году жизни проводилась коррекция противосудорожной терапии в неврологическом отделении ГАУЗ «ДГКБ». Ребенок перенес ОРВИ (лечение в инфекционной больнице), внебольничную двустороннюю очаговую пневмонию с токсикозом 2-й степени, ДН 2-й степени (лечение в пульмонологическом отделении ГАУЗ «ДГКБ»). На рентгенограмме органов грудной клетки сохранялась сглаженность талии сердца, КТИ — 56% (рис. 2).

К концу второго года жизни ребенок переведен с зондового кормления на прием протертой жидкой пищи малыми порциями (каши, пюре).

При осмотре в 3,5 года: состояние стабильно тяжелое за счет артериальной гипертензии, неврологической симптоматики. Сохранялось отставание в весе (8,5 кг) и росте (82 см). Имелась выраженная задержка нервно-психического и моторного развития. Ребенок не сидел, за игрушками не следил, эмоции отсутствовали, произносил отдельные звуки. Наблюдалось вынужденное положение (лежал), движения в суставах нижних конечностей отсутствовали

Рис. 1. Электрокардиограмма больного К. в возрасте 1 года (2014 г.). Фото Лантевой Н. М.

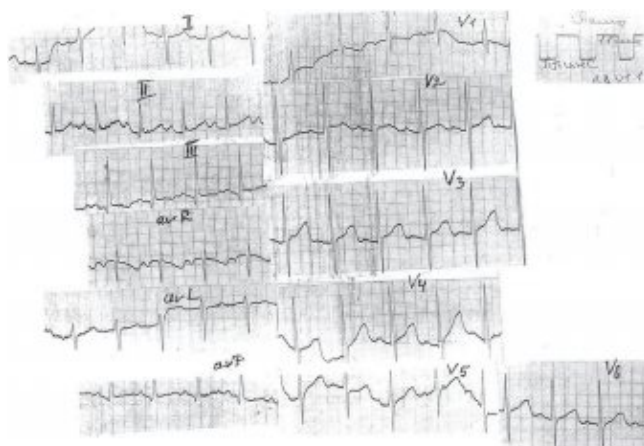
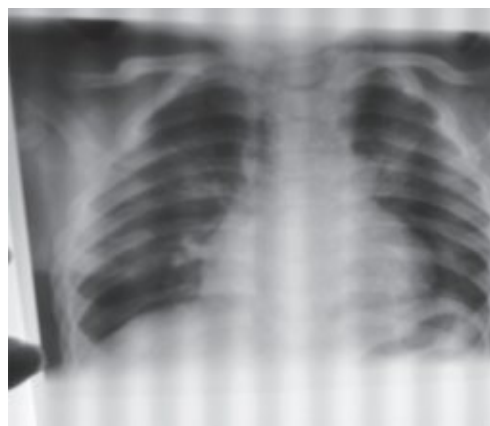


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больного К. в возрасте 1 года 10 месяцев (2014 г.). Фото Лантевой Н. М.



из-за выраженной контрактуры. Отмечалось повышение АД до 140/80–150/80 мм рт. ст. На ЭКГ отклонение электрической оси сердца вправо, косвенные признаки повышения электрической активности левого желудочка. Эхо-КС: расчетное давление в правом желудочке — 35 мм рт. ст., незначительное расширение полости только правого желудочка, градиент давления на перешейке аорты — 76–78 мм рт. ст., выявлена гипертрофия левого желудочка.

На момент осмотра в 4 года 11 месяцев (январь 2018 г.) у пациента сохраняются задержка физического развития (вес — 10 кг, рост — 90 см), повышенное АД (до 140/80 мм рт. ст.), тяжелые нарушения неврологического статуса: голову не держит, вынужденное положение (постоянно лежит), лицо асимметричное, выраженная мышечная дистония, преобладание грубого гипертонуса (больше в ногах), крайне высокие проприоцептивные рефлексы, положительный синдром Бабинского, положительный хоботковый рефлекс, грубая задержка речевого и нервно-психического развития (произносит отдельные звуки), периодически отмечаются проявления судорожного синдрома, наблюдаются постоянные червеобразные движения в конечностях и лице. Констатирован также анкилоз крупных суставов рук и ног. На ЭКГ появилась легкая брадикардия — 94 в минуту, имеются косвенные признаки нагрузки на миокард левого желудочка. Эхо-КС: градиент давления на перешейке аорты возрос до 82 мм рт. ст., появилась митральная регургитация.

Ребенок постоянно получает каптоприл, гидрохлоротиазид + триамтерен (с 4 лет — замена на карведилол), комплекс противосудорожных препаратов; периодически — курсы толперизона, ноотропов, нейротропиков, ЛФК. Ежегодно осматривается кардиохирургом ФЦ ССХ г. Челябинска, в 2016 г. было рекомендовано проведение КТ сердца для рассмотрения вопроса об оперативном лечении (не сделано). На 2018 г. запланирована очная консультация кардиохирурга с обследованием в ФЦ ССХ г. Челябинска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колтунов И. Е. Интервью в номер. *Доктор.Ру*. 2016; 6 (123): 4–5. [Koltunov I.E. Interv'yu v nomer. *Doctor.Ru*. 2016; 6(123): 4–5. (in Russian)]
2. Новиков П. В. Редкие (орфанные) заболевания в Российской Федерации. Актуальная проблема и возможные пути ее решения. *Мед. генетика*. 2013; 9: 3–9. [Novikov P.V. Redkie (orfannye) zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii. Aktual'naya problema i vozmozhnye puti ee resheniya. *Med. genetika*. 2013; 9: 3–9. (in Russian)]
3. Котлукова Н. П., Симонова Л. В. Современные представления о механизмах формирования кардиоваскулярной патологии у новорожденных и грудных детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2003; 3: 28–33. [Kotlukova N.P., Simonova L.V. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmax formirovaniya kardiiovaskulyarnoi patologii u novorozhdennykh i grudnykh detei. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2003; 3: 28–33. (in Russian)]
4. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: КМК, Авторская академия; 2007. 448 с. [Kozlova S.I., Demikova N.S. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. M.: KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. 448 s. (in Russian)]

В течение последних 3 лет ребенок 2–3 раза в год переносит респираторные заболевания, лечится амбулаторно.

Родители генетически обследованы, здоровы (со слов участкового педиатра и кардиолога поликлиники). В семье воспитывается младший ребенок — здоровая девочка, родившаяся через полтора года после К.

Особенностями представленного клинического наблюдения являются ранняя диагностика заболевания (генетическое подтверждение в 1,5 месяца), сочетание синдрома Вильямса с грубой неврологической патологией (последствиями раннего органического поражения головного мозга), наступившая после развития вторичного эндомиокардита рекоарктация аорты с выраженной вторичной артериальной гипертензией. Выраженная неврологическая симптоматика — спастический тетрапарез с вторичной стойкой контрактурой разгибателей нижних конечностей, грубая задержка речевого и нервно-психического развития с отсутствием социализации, судорожный синдром — не характерна для пациентов с синдромом Вильямса. Учитывая в основном спорадический характер появления этого заболевания, после проведенного генетического обследования родителей было принято решение о возможности последующего деторождения в семье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика генетического синдрома важна для родителей в плане получения информации о заболевании, его прогнозе для жизни ребенка, а также для принятия адекватных решения о возможности воспитания малыша в семье. Своевременное выявление генетической патологии помогает врачам разных специальностей определить тактику дальнейшего ведения ребенка, оценить возможность и целесообразность проведения хирургической коррекции, сроки оперативного вмешательства, риски послеоперационных осложнений и объем комплексной терапии, включая психолого-педагогическую помощь для социализации в обществе.

sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. M.: KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. 448 s. (in Russian)]

5. Лымарева Е. В. Синдром Вильямса. *Международ. неврол. журн.* 2015; 1 (71): 129–31. [Lymareva E.V. Sindrom Vil'yamsa. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.* 2015; 1(71): 129–31. (in Russian)]
6. Царегородцев А. Д., Белозеров Ю. М., Брегель Л. В., ред. *Кардиология детского возраста*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 784 с. [Tsaregorodtsev A.D., Belozеров Yu.M., Bregel' L.V., red. *Kardiologiya detskogo vozrasta*. M.: GEOTAR-Media; 2014. 784 s. (in Russian)]
7. Файзуллина Р. А., Шошина Н. К., Галимова Р. М., Мороз Т. Б. Синдром Уильямса (синдром идиопатической гиперкальциемии). *Казан. мед. журн.* 2012; 93 (2): 337–9. [Faizullina R.A., Shoshina N.K., Galimova R.M., Moroz T.B. Sindrom Uilyamsa (sindrom idiopaticheskoi giperkal'tsiemii). *Kazan. med. zhurn.* 2012; 93(2): 337–9. (in Russian)]
8. Михайлова Т. В., Садыкова Д. И., Пудовик Т. В. Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2017; 5 (62): 106–10. [Mikhailova T.V., Sadykova D.I., Pudovik T.V. Sindrom Vil'yamsa u rebenka s poliorgannoi patologiei. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2017; 5(62): 106–10. (in Russian)]