

СИНДРОМ УИЛЬЯМСА (СИНДРОМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ)

Резеда Абдулахатовна Файзуллина^{1*}, Наталья Константиновна Шошина¹,
Резеда Масхутовна Галимова², Татьяна Борисовна Мороз²

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Детский стационар городской клинической больницы №18, г. Казань

Реферат

Впервые синдром Уильямса описан в 1961 г. J.C.P. Williams с соавт. Популяционная частота составляет 1:7500–10 000 новорожденных, соотношение мальчиков и девочек приблизительно 1:1. Природа этого заболевания генетическая — утрата части материала (микроделеция) длинного плеча хромосомы 7. При микроделеции происходит утрата генов эластина, LIM-киназы-1 и фактора репликации C2 (RFC), некоторые из «потерянных» генов до сих пор не идентифицированы. При более редкой форме синдрома обнаруживают делеции в хромосомах 11 и 12 — 11q13-q14 и 22q.

Приведено собственное клиническое наблюдение. Ребёнок родился от второй беременности (первая закончилась выкидышем на сроке 12 нед), протекавшей физиологически, роды первые на сроке 40 нед, масса тела ребёнка при рождении 2600 г, длина тела 49 см. В 1 год 8 мес рост ребёнка составлял 80 см, масса тела 10 кг 800 г, окружность головы 50 см, окружность груди 51 см. Присутствовали множественные стигмы дизэмбриогенеза. Голова неправильной формы, большой родничок закрыт. Выраженный дисморфизм лица: широкий лоб, необычный разрез глаз с припухлостью вокруг них, эпикант, опущенные вниз полные щёки, характерная форма носа с закрутлённым тупым концом и открытыми вперёд ноздрями, маленький заострённый подбородок, большой открытый рот, полные губы, особенно нижняя, прогения, зубы мелкие, неровные, поражённые кариесом. Грудная клетка узкая, вдавление грудины по типу «груди сапожника». Мышечный тонус умеренно снижен. Психомоторное развитие на уровне 8–9 мес. Заключение кардиолога: врождённый порок сердца, гипоплазия перешейка дуги аорты. Заключение генетика: множественные стигмы дизэмбриогенеза, характерный фенотип. Кариологический анализ: 46,XY, кариотип без патологии. Хроматография аминокислот без патологии. Диагноз: синдром Уильямса.

Диагностика синдрома Уильямса представляет порой известные трудности. Описанный нами клинический случай иллюстрирует возможности диагностики синдрома, основанные в первую очередь на тщательном анализе анамнеза, клинической картины и данных объективного обследования.

Ключевые слова: синдром Уильямса, клиническая картина, диагностика, дети.

WILLIAMS SYNDROME (SYNDROME OF IDIOPATHIC HYPERCALCEMIA R.A. Fayzullina¹, N.K. Shoshina¹, R.M. Galimova², T.B. Moroz².¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Pediatric In-Patient Department of the City Clinical Hospital №18, Kazan, Russia. Williams syndrome was first described in 1961 by J.C.P. Williams et al. The population frequency is 1:7500–10 000 live births; the ratio of boys and girls is about 1:1. The nature of this genetic disease is the loss of genetic material (microdeletion) of the long arm of chromosome 7. During microdeletion the loss of elastin, LIM-kinase-1 and replication factor C2 (RFC) genes occurs, some of the «lost» genes have not yet been identified. A more rare form of the syndrome exhibits deletions on chromosomes 11 and 12 — 11q13-q14, and 22q. Presented was the authors' clinical observation. A child was born from the second pregnancy (the first one ended in miscarriage at 12 weeks of the term), which had a physiological course, first childbirth was given at the term of 40 weeks, the newborns body weight at birth was 2600 g, body length 49 cm. At 1 year 8 months the baby's height was 80 cm, body weight was 10 kg 800 g, head circumference — 50 cm, chest circumference — 51 cm. Multiple stigmas of dysembryogenesis were present. The head was irregularly shaped, the large fontanelle was closed. A marked face dysmorphism: a broad forehead, the unusual shape of the eyes with swelling around them, epicanthal fold, drooping full cheeks, the characteristic shape of the nose with a rounded blunt end and anteriorly open nostrils, a small pointed chin, a large open mouth, full lips, especially the lower one, progeny, small teeth, jagged, and affected by caries. The thorax was narrow, a depressed sternum in the form of a «cobble's chest». The muscle tone was moderately reduced. The psychomotor development at the level of a 8–9 months old. Cardiologist's conclusion: a congenital heart defect, hypoplasia of the isthmus of the aortic arch. Conclusion of the geneticist: multiple stigmas of dysembryogenesis, a characteristic phenotype. Karyological analysis 46,XY — without karyotype abnormalities. Chromatography of the amino acids — without any pathology. Diagnosis: Williams syndrome. Diagnosis of Williams syndrome sometimes possesses known difficulties. The described clinical case illustrates the possibilities of diagnosing the syndrome, based primarily on a careful analysis of the medical history, of the clinical picture and physical examination. **Keywords:** Williams syndrome, the clinical picture, diagnosis, children.

Впервые синдром Уильямса описан в 1961 г. J.C.P. Williams с соавт. Популяционная частота составляет 1:7500–10 000 новорожденных, соотношение мальчиков и девочек приблизительно 1:1. Природа этого заболевания генетическая — утрата части материала (микроделеция) длинного плеча хромосомы 7 [3]. При микроделеции происходит утрата генов эластина, LIM-киназы-1 и фактора репликации C2 (RFC), некоторые из

«потерянных» генов до сих пор не идентифицированы. При более редкой форме синдрома обнаруживают делеции в хромосомах 11 и 12 — 11q13-q14 и 22q [1].

Чаще всего данный синдром возникает спорадически, поэтому риск повторного рождения ребёнка с таким же заболеванием в семьях, уже имеющих одного ребёнка с синдромом Уильямса, в подавляющем большинстве случаев оценивают как низкий. Высок риск рождения ребёнка с синдромом Уильямса у людей, страдающих

этим синдромом, а также у носителей сбалансированной хромосомной перестройки, вовлекающей материал части хромосомы 7 (7q11.23). Считают, что существует наследственная предрасположенность к синдрому Уильямса, которая проявляется при неблагоприятном воздействии факторов внешней среды. Наследственный характер подтверждается также наличием одинаковых симптомов у однояйцовых близнецов [1].

Дети с синдромом Уильямса имеют низкий рост, низкую массу тела при рождении (в среднем 2700 г), характерный дисморфизм лица в виде «лица эльфа», отставание в психомоторном развитии и врождённый порок сердца (чаще надклапанный стеноз аорты или стеноз ветвей лёгочной артерии). Своеобразное строение лица проявляется широким лбом, уплощённой переносицей. У больных необычный разрез глаз с припухлостью вокруг них, характерны эпикант, опущенные вниз полные щёки, большой рот, полные губы, сходящиеся косоглазие, маленький нос с закруглённым тупым концом и открытыми вперёд ноздрями, маленькая нижняя челюсть, оттопыренные уши. Ни один из этих признаков нельзя назвать постоянным, но их сочетание определяет типичный внешний облик больных. Обычно дети с синдромом Уильямса имеют редкие неравномерно расположенные зубы, которые склонны к кариесу. Характерный признак — особенности голоса: охриплость, грубоватость тембра, своеобразная «скрипучесть» [2].

У таких детей выявляют патологические изменения опорно-двигательного аппарата. Обращает на себя внимание удлинённая шея, низкая талия, узкая или впалая грудная клетка, Х-образные ноги, встречаются плоскостопие и косолапость. Выраженное снижение темпов физического развития при данном заболевании отмечают рано — в первые 2–3 года жизни, у многих низкие массоростовые показатели регистрируют уже к моменту рождения. Дефинитивный линейный рост взрослых с синдромом Уильямса, как правило, небольшой — 155–160 см.

Нервно-психическое развитие таких детей существенно задерживается. Самостоятельно ходить они начинают в среднем в 2–3 года. В первые годы жизни дети отстают в становлении речи. Однако в 5–6 лет речь развивается, малыши много говорят, но часто невпопад. Страдает смысловая сторона речи. У подростков детей нередко диагностируют синдром нарушения внимания с гиперактивностью и интеллектуальный дефицит различной выраженности. Среднее значение коэффициента интеллекта составляет 58 баллов, что соответствует лёгкой степени олигофрении. Отмечают недоразвитие абстрактного мышления, дети испытывают большие трудности при овладении счётом. Ко времени поступления в школу особенностью их поведения становятся отчётливыми: способность к обучению снижена, дети не учитывают ситуацию, наивны, непосредственны. Деятельность часто беспорядочна, нецеленаправленна, они не критичны,

дурашливы, склонны к благодушно-приподнятому настроению. Интеллектуальное отставание нередко сопровождается нарушением равновесия и координации движений. Возможны слабо выраженные симптомы детского церебрального паралича.

В первые 2 года жизни дети ослаблены: плохо едят, у них часто бывают рвоты, запоры, сменяющиеся диареей. Они постоянно испытывают жажду. Нередко эти симптомы сочетаются с нарушением обмена веществ: повышением в крови содержания кальция и холестерина. К 3-му году жизни соматическое состояние детей улучшается, но ярче проявляется отставание в психомоторном развитии.

Несмотря на то, что дети с синдромом Уильямса отстают в развитии, их адекватное поведение, общительность, стремление подражать взрослым и эмоциональность дают надежду на благоприятное развитие психики.

Приводим собственное наблюдение. Больной Ш., 1 год 8 мес. Поступил с жалобами мамы на отставание ребёнка в физическом и нервно-психическом развитии. Из анамнеза: ребёнок родился от второй беременности, которая протекала физиологически. Роды первые на сроке 40 нед. Ребёнок закричал сразу, приложен к груди в первые сутки, сосал вяло. Масса при рождении 2600 г, длина тела 49 см. Первая беременность у мамы закончилась выкидышем на сроке 12 нед. При обследовании были выявлены токсоплазмоз и уреоплазмоз, оба родителя прошли курс лечения. Период новорождённости протекал без особенностей. Находился на грудном вскармливании с рождения до момента обследования. Первые 6 мес ребёнок прибавлял в массе хорошо, затем стал отставать от сверстников. В 1 год ребёнок весил 8400 г, рост был 71 см. Впервые отставание ребёнка в психомоторном развитии мама заметила в 6 мес. Голову начал держать с 4 мес, сидеть с поддержкой в 1 год, с 1 года 3 мес — самостоятельно, ползать стал в 1 год 6 мес, зубы появились в 8 мес. На момент обследования ребёнок стоит, но не ходит, узнаёт мать, интересуется игрушками.

Родители ребёнка молодые: матери 24 года (страдает хроническим пиелонефритом), отцу 33 года (здоров). Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез спокойный.

В связи с отставанием в психомоторном развитии ребёнок неоднократно консультирован неврологом (в 9 и 11 мес, в 1 год 3 мес, 1 год 6 мес). Выставлен диагноз «последствия перинатальной патологии головного мозга в форме пирамидной недостаточности в руках, нижнего спастического парапареза, задержки психомоторного развития». Проведено лечение: актовегин, церебролизин, винпоцетин (кавинтон), лечебная физкультура, массаж, электрофорез с гиалуронидазой (лидазой). Ребёнок выписан с улучшением и рекомендацией повторного курса лечения через 3 мес.

В 1 год 3 мес ребёнок поступает в психоневрологическое отделение для повторного лечения.

При обследовании заподозрен генетически обусловленный синдром, рекомендованы консультации эндокринолога и генетика.

При повторном плановом поступлении в отделение в 1 год 8 мес рост ребёнка 80 см, масса тела 10 кг 800 г, окружность головы 50 см, окружность груди 51 см. Обращает на себя внимание внешний вид больного: множественные стигмы дизэмбриогенеза, голова неправильной формы, большой родничок закрыт, выраженный дисморфизм лица — широкий лоб, необычный разрез глаз с припухлостью вокруг них, эпикант, опущенные вниз полные щёки, характерная форма носа с закруглённым тупым концом и открытыми вперёд ноздрями, маленький заострённый подбородок, большой открытый рот, полные губы, особенно нижняя, прогения, зубы мелкие, неровные, поражённые кариесом. Грудная клетка узкая, вдавление грудины по типу «груди сапожника». Мышечный тонус умеренно снижен.

Психомоторное развитие на уровне 8–9 мес: не ходит, самостоятельно не садится, пытается ползать, игрушками интересуется мало, может повторить два-три односложных слова, голос хриплый. Мальчик доброжелательный, улыбчивый.

Кожные покровы и видимые слизистые оболочки без изменений, подкожный жировой слой и тургор тканей умеренно снижены. В лёгких изменений нет. Границы сердца соответствуют возрасту, выслушивается систолический дующий шум парастернально слева. Со стороны желудочно-кишечного тракта изменений нет.

Общий анализ крови: лейкоциты $11,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,34 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 132 г/л, лимфоциты 60,6%, моноциты 5,8%, гранулоциты 33,6%, скорость оседания эритроцитов 3 мм/ч. Анализы мочи и кала без патологии.

Биохимические анализы крови: аланинаминотрансфераза 23 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза 40 МЕ/л, азот мочевины 11,6 мг%, глюкоза 94 мг%, холестерин 201 мг%, фосфор неорганический 7,6 мг%, кальций общий 2,75 ммоль/л, тиреотропный гормон 4,81 мкМЕ/мл, свободный тироксин 17,4 пмоль/л, трийодтиронин 6,3 пмоль/л.

При электрокардиографии — синусовая та-

хикардия на фоне беспокойства. Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости без патологии. Результаты электроэнцефалографии соответствуют возрасту и состоянию психомоторного возбуждения, пароксизмальная и очаговая активность не зарегистрирована. Эхоэнцефалограмма: смещение срединных структур отсутствует. Гипертензионно-гидроцефальные признаки умеренные, ликворного характера. Эхокардиография: гипоплазия перешейка дуги аорты, ложные хорды левого желудочка.

Заключение кардиолога — врождённый порок сердца, гипоплазия перешейка дуги аорты; эндокринолога — данных за эндокринную патологию нет; ортопеда — патологии со стороны опорно-двигательной системы нет. Заключение генетика: множественные стигмы дизэмбриогенеза, характерный фенотип. Кариологический анализ: 46,XY, кариотип без патологии. Хроматография аминокислот без патологии. Эхокардиография: врождённый порок сердца. Диагноз: синдром Уильямса. Рекомендована симптоматическая терапия, повторная консультация через год. После проведённого обследования вновь осмотрен неврологом, диагноз «конгенитальная патология центральной нервной системы в форме задержки психомоторного и речевого развития у ребёнка с синдромом Уильямса».

Мальчик выписан домой с рекомендациями: наблюдение невролога, кардиолога и педиатра.

Диагностика синдрома Уильямса представляет порой известные трудности. Описанный нами клинический случай иллюстрирует возможности диагностики синдрома, основанные в первую очередь на тщательном анализе анамнеза, клинической картины и данных обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Наследственные заболевания — М.: Академия, 2004. — 301 с.
2. Козлова С.И., Семанова Е., Деминова Н.С., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — Ленинград: Медицина, 1987 — С. 36–37.
3. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н. и др. Применение молекулярно-цитогенетических методов в клинической практике // Вопр. диагн. в педиатр. — 2009. — Т. 1, №2. — С. 35–36.