

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА СМИТА-ЛЕМЛИ-ОПИЦА

Москва – 2015

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению
синдрома Смита-Лемли-Опица

Авторский коллектив:

Назаренко Л.П., профессор ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск;

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И.Куцевым.

ОГЛАВЛЕНИЕ

№ п/п	Разделы	Стр.
1.	Методология	4
2.	Определение	5
3.	Распространенность	5
4.	Диагностические критерии	6
5.	Этиология, патогенез и генетика	7
6.	Диагностическое тестирование	9
7.	Дифференциальная диагностика	10
8.	Проявления и клиническое ведение синдрома	11
9.	Терапия управления холестерином	11
10.	Особенности роста и питания	12
	Оценка состояния роста и питания	13
	Лечение	13
11.	Особенности развития и поведения	14
	Оценка особенностей развития и поведения	15
	Лечение	15
12.	Изменение неврологической системы	16
	Оценка состояния неврологической системы	16
	Лечение	17
13.	Особенности лица и черепа	17
	Оценка состояния лица и черепа	17
	Лечение	17
14.	Офтальмологические изменения при синдроме	18
	Осмотр офтальмолога	18
	Лечение	18
15.	Изменение сердечно сосудистой системы	18
	Оценка состояния сердечно сосудистой системы	18
	Лечение	19
16.	Особенности желудочно кишечного тракта	19
	Оценка состояния желудочно кишечного тракта	19
	Лечение	20

17.	Особенности мочеполовой системы	20
	Оценка состояния мочеполовой системы	21
	Лечение	21
18.	Изменения скелетной и мышечной систем	22
	Оценка изменений скелетной и мышечной систем	22
	Лечение	23
19.	Особенности кожных изменений при синдроме	23
	Оценка состояния кожи	23
	Лечение	23

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (www.genetests.org) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1995 по 2014 гг. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами. 5 Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами

рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму. Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Основными особенностями синдрома Смита-Лемли-Опица являются пренатальный дефицит роста, микроцефалия, задержка развития, характерные черты лица, волчья пасть, пороки сердца, гипоспадия, полидактилия, и синдактилия 2-3 пальцев ног. Почти все поражённые индивиды имеют задержку развития или умственную отсталость. Внешний вид лица характеризуется узким бифронтальным диаметром, птозом, антимонголоидным разрезом глаз и коротким носом со вдавленной переносицей и смотрящими вперёд ноздрями. Распространена ретрогнатия. Признак аутосомно-рецессивный с варьирующей экспрессивностью. Он обусловлен дефицитом фермента 7-дегидрохолестерин-редуктазы на заключительном этапе пути биосинтеза холестерина. Происходит мутация гена, кодирующего 7-дегидрохолестерин-редуктазу, DHCR7, который расположен на хромосоме 11q12-q13, что делает доступной более точную постановку диагноза, обнаружение носителей и пренатальную диагностику.

КОД: МКБ-10 Q87.1; OMIM 270400

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Синдром Смита-Лемли-Опица чаще встречается у людей европейского происхождения и редко обнаруживается у лиц африканского или азиатского происхождения. Среди пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица преобладают мальчики, что указывает на ассортативное смещение выборки из-за заметного у мальчиков гипогонадизма. В США при исследовании 1503 случайных образцов крови из пятен крови, взятых для скрининга новорожденных, было обнаружено 16 образцов с 1 из 3 наиболее часто встречающихся мутаций (Battaile с соавт., 2001). Исходя из этой информации, частота носителей составила примерно 1 на 30, с прогнозируемой частотой синдрома Смита-Лемли-Опица между 1:1590 и 1:13500. По данным учёта врождённых дефектов в Канаде, Вайе с коллегами (Waye с соавт., 2002) оценили частоту встречаемости синдрома Смита-Лемли-

Опица в 1:29 000, с бóльшей частотой 1:22 000 у канадцев Европейского происхождения. Также они провели скрининг 2865 случайных образцов ДНК на 5 наиболее распространённых мутаций гена *DHCR7* и показали частоту носительства в 1,22% у белых и 0,79% у чернокожего населения. При исследовании частоты носительства в Польше, около 2,5% из прошедших скрининг оказались носителями одной из двух наиболее распространённых у европейцев мутаций (Ciąga с соавт., 2006). По этим данным авторы оценили ожидаемую частоту рождения больных от 1:2300 до 1:4000. Такая предсказанная частота встречаемости синдрома Смита-Лемли-Опица высока, и, в случае её подтверждения, синдром окажется одним из наиболее распространённых аутосомно-рецессивных заболеваний. Однако, большинство исследований указывает на то, что действительная частота рождения больных детей значительно ниже рассчитанной по частоте носительства, что позволяет предположить либо снижение фертильности в парах носителей, либо высокую частоту прерывания беременности при поражении плода (Nowaczyk с соавт., 2006).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз обычно ставится на основе группы характерных клинических признаков с подтверждением диагноза путём определения повышенного уровня 7-дегидрохолестерина в плазме или тканях. Основными особенностями синдрома Смита-Лемли-Опица являются возникающий пренатально дефицит роста, микроцефалия, задержка развития, характерные черты лица, волчья пасть, пороки сердца, гипоспадия, полидактилия, и синдактилия 2-3 пальцев ног. Почти у всех поражённых наблюдается задержка развития или умственная отсталость. Чаще всего встречается такая структурная аномалия как кожная синдактилия второго и третьего пальцев ног, присутствующая более чем в 90% биохимически подтверждённых случаев (Рис. 1).



Рисунок 1 Характерная Y-образная синдактилия второго и третьего пальцев ног.

Внешний вид лица: узкий бифронтальный диаметр, птоз, антимонголоидный разрез глаз, западающая переносица и смотрящие вперед ноздри (Рис. 2). Уши зачастую низкопосаженные и повернуты назад. Часто присутствует ретрогнатия. Внешние особенности меняются с возрастом и у взрослых могут быть трудноразличимы (Ryan с соавт., 1998). Для диагностики могут быть полезны ранние фотографии больного. Ранее, на основе фенотипических характеристик, синдром Смита-Лемли-Опица подразделяли на тип I (классический) и тип II (тяжелый). Сейчас, при доступности биохимической и молекулярной диагностики, очевидно, что фенотип синдрома скорее, варьирует в широком спектре, чем четко делится на два типа. Перед тем как для синдрома Смита-Лемли-Опица стало доступно биохимическое тестирование, была описана группа пациентов с тяжелым фенотипом, включающим XY-реверсию пола и раннюю летальность (Curry с соавт., 1987). Теперь известно, что у этих детей, которым ставился диагноз синдрома Смита-Лемли-Опица типа II, на самом деле наблюдаются наиболее сильные нарушения из всего спектра биохимических и фенотипических проявлений синдрома Смита-Лемли-Опица (Cunniff с соавт., 1997).



Рисунок 2 Мальчик двух лет с торчащими волосами на лбу, телекантом, смотрящими вперёд ноздрями, гладким фильтром и пост-аксиальным шрамом на левой руке после удаления дополнительного пальца.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ и ГЕНЕТИКА

Синдром Смита-Лемли-Опица наследуется как аутосомно-рецессивный признак с широко вариабельной экспрессивностью. Так как заболевание аутосомно-рецессивное, риск повторного рождения больного ребёнка составляет 25%.

Причиной синдрома Смита-Лемли-Опица является дефицит фермента 7-дегидрохолестерин-редуктазы, фермента заключительного этапа пути биосинтеза холестерина. Теперь известно, что ген, кодирующий 7-дегидрохолестерин-редуктазу расположен на хромосоме 11q12-13, этот ген назван *DHCR7*. Охарактеризованы более 100 различных мутаций (Porter, 2008). Большинство мутаций были расположены около или в одном из девяти предполагаемых трансмембранных сегментов белка. Миссенс-мутации составляют более 85% от общего числа мутаций, хотя наиболее распространёнными являются мутация акцепторного сайта сплайсинга (IVS8-1G→C) и одна нонсенс-мутация (W151X) (Witsch--Baumgartner с соавт., 2001; Porter, 2008). Три мутации (IVS8-1G→C, T93M и W151X) встречаются в половине случаев.

Строгая корреляция «генотип-фенотип» затруднительна, поскольку большинство поражённых пациентов являются компаундными гетерозиготами. Тем не менее, трое больных с тяжёлыми проявлениями синдрома оказались гомозиготами по инсерции 134 пар оснований, которая, как считается, приводит к полной потере функции фермента. В числе больных был плод с голопроэнцефалией, срединной расщелиной губы и нёба, и множественными другими аномалиями, характерными для тяжёлого проявления синдрома Смита-Лемли-Опица (Nowaczyk с соавт., 2001a, 2001b). Более мягкие проявления наблюдались у пациентов с мутациями, в результате которых активность фермента частично сохранялась. Прасад (Prasad с соавт., 2002) описал девочку с исключительно мягким фенотипом, оказавшуюся компаундной гетерозиготой по нулевой мутации IVS8-1G→C и новой миссенс-мутации Y280C. У пациентки наблюдался нормальный темп роста, отсутствие признаков дизморфии или серьёзных дефектов, синдактилия 2-3 пальцев ног, мышечная гипотония и умеренная задержка развития.

Патогенетическим механизмом, приводящим к фенотипическим проявлениям у поражённых индивидов, по-видимому, является дефицит холестерина (Cunniff с соавт., 1997), хотя некоторые данные позволяют предположить и роль избытка 7-дегидрохолестерина (Ryan с соавт., 1998). При синдроме Смита-Лемли-Опица был описан вторичный дефект метаболизма и накопление холестерина липопротеинов низкой плотности в фибробластах, что свидетельствует о токсическом влиянии 7- и 8-дегидрохолестерина или одного из их метаболитов (Wassif с соавт., 2002). Кроме того, в модели синдрома Смита-Лемли-Опица на мышцах, несущих нулевые мутации в гене *Dhcr7*, накопление 7-дегидрохолестерина подавляло биосинтез стеролов. Этот эффект может способствовать аномальному развитию плода за счёт усугубления дефицита холестерина (Fitzky с соавт., 2001). Остаётся неясным, каков относительный вклад каждой из этих двух аномалий в фенотипические особенности пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица. Некоторые исследования позволяют предположить наличие обратной корреляции между уровнем холестерина и тяжестью заболевания (Tint с соавт., 1995; Cunniff с соавт., 1997), особенно у детей в возрасте до 2 лет. Впрочем, Райан (Ryan с соавт., 1998) обнаружил слабую корреляцию между тяжестью заболевания и уровнем 7-дегидрохолестерина и отсутствие корреляции между уровнем холестерина и тяжестью синдрома у 19 пациентов из Великобритании.

Вне зависимости от того, является ли первичным патогенетическим механизмом снижение уровня холестерина или же повышение 7- и 8-дегидрохолестерина, понятно, что основными факторами, ответственными за клинические проявления у пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица, являются нарушение количественного соотношения и/или типа стеролов. Поскольку холестерин и родственные соединения, такие как 7- и 8-

дегидрохолестерин, являются важнейшими компонентами миелина и других белков центральной нервной системы, изменение профиля стеролов при синдроме Смита-Лемли-Опица связано с отклонениями интеллектуальной и моторной функции. Выявление больных с синдромом Смита-Лемли-Опица и голопрозэнцефалией привело к выводу, что к совместной встречаемости этих двух патологий причастен сигнальный белок *sonic hedgehog* («ёжик Соник») и его рецептор *patched* («заштопанный») (Kelley, 1998). Известно, что *sonic hedgehog* (SHH) является причиной голопрозэнцефалии у человека, а его белковый продукт подвергается аутопротеолизу и формирует холестерил-модифицированный активный продукт. Поскольку холестерил является важным предшественником половых стероидов тестостерона и эстрогена, гипохолестеринемия приводит к дефициту этих гормонов. Снижается как пренатальный, так и постнатальный уровень тестостерона, что приводит к формированию женского типа половых органов при мужском генотипе. Снижение продукции эстрогена является причиной низкого уровня эстриола в сыворотке крови матери, что было использовано для разработки алгоритма пренатального скрининга синдрома Смита-Лемли-Опица, который может быть реализован в рамках существующих скрининговых программ второго триместра беременности (Craig с соавт., 2007). Патогенез других признаков, таких как полидактилия и волчья пасть менее очевиден, но может быть результатом аномальных межклеточных взаимодействий, которые являются результатом нарушения соотношения стеролов в мембранах клеток развивающегося эмбриона. Ускорение роста у детей, получающих добавки холестерина с пищей, указывает на то, что дефицит роста, по крайней мере, частично, обусловлен гипохолестеринемией.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Диагностика синдрома Смита-Лемли-Опица проводится методом определения повышенного уровня 7-дегидрохолестерола в крови или других тканях, или методом анализа мутаций *DHCR7*. Хотя уровень холестерола, как правило, снижен, примерно у 10% пациентов его уровень в крови находится в пределах нормы, особенно при лёгкой форме болезни (Cunniff с соавт., 1997). Проведение пренатальной диагностики также возможно путём определения повышения уровня 7-дегидрохолестерола (Abuelo с соавт., 1995) или с помощью мутационного анализа (Waye с соавт., 2007) амниотической жидкости или ворсин хориона. Достоверное определение гетерозигот по измерению уровня 7-дегидрохолестерина или холестерина не представляется возможным, так как популяционная вариабельность по уровням холестерина и 7-дегидрохолестерина не позволяет чётко различить гетерозигот и нормальных гомозигот из общей популяции.

Анализ мутаций *DHCR7* клинически доступен для подтверждения диагноза, обнаружения носителей и пренатальной диагностики. Прямой анализ шести распространённых мутаций (IVS8-1G→C, T93M, V326L, W151X, R404C и R352W) определяет приблизительно 65% носителей. Последующее секвенирование семи экзонов в гене *DHCR7* обнаруживает до 90% всех известных мутаций. Если мутации выявляются у

поражённого индивида, для членов семьи в дальнейшем доступна пренатальная диагностика.

Пренатальная оценка риска для синдрома Смита-Лемли-Опица также осуществима с использованием существующих программ скрининга второго триместра, при котором в сыворотке крови матери измеряют уровень альфа-фетопротеина, неконъюгированного эстриола и хорионического гонадотропина. Предварительное исследование 29 подтверждённых случаев синдрома Смита-Лемли-Опица достоверно показало низкие уровни всех 3 маркеров (Palomaki с соавт., 2002). С применением контрольного уровня риска в 1:50 было определено 62% плодов с синдромом Смита-Лемли-Опица, при уровне ложноположительных результатов в 0,33%. Последнее значение уменьшается до 0,28% после ультразвукового скрининга для определения аномалий или внутриутробной гибели плода, с контрольным уровнем в 1:90. В проспективном исследовании 1 079 301 беременности с помощью алгоритма определения синдрома Смита-Лемли-Опица при использовании тех же 3х маркеров скрининга, было определено 5 из 6 (83%) беременность поражённым плодом при уровне ложноположительных результатов в 0,29% (Craig с соавт., 2006). Этот алгоритм скрининга также выявил многие другие нарушения, в том числе внутриутробную гибель плода, анеуплоидию и анатомические аномалии (Craig с соавт., 2007).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Так как основные особенности синдрома Смита-Лемли-Опица включают: задержку развития, дефицит роста, волчью пасть, полидактилию и гипогонадизм, его следует отличать от других нарушений, включающих один или более из этих признаков. Существует ряд хромосомных аномалий с признаками, которые перекрываются с наблюдаемыми при синдроме Смита-Лемли-Опица. Дефицит роста, волчья пасть и задержка развития часто встречаются у пациентов с трисомией 18; а дефицит роста, полидактилия и задержка развития - у пациентов с трисомией 13. Тяжёлый гипогонадизм был описан у детей с делециями длинного плеча хромосомы 10 (Wulfsberg с соавт., 1989). Эти хромосомные аномалии легко отличить от синдрома Смита-Лемли-Опица при использовании хромосомного анализа высокого разрешения.

Дифференциальная диагностика синдрома Смита-Лемли-Опица должна также включать ряд моногенных расстройств. Дети с синдромом Нунан, аутосомно-доминантным заболеванием, часто имеют низкий рост, нарушения развития, пороки сердца и крипторхизм. Различия во внешности, характер пороков сердца, наличие или отсутствие полидактилии и синдактилии пальцев ног обычно позволяют врачу различить больных синдромом Нунан и синдромом Смита-Лемли-Опица. Полидактилия - это признак многих

синдромов, таких как синдром Симпсона-Голаби-Бемель, синдром Паллистера-Холл и синдрома Меккеля. У пациентов с синдромом Симпсона-Голаби-Бемель, X-сцепленным рецессивным заболеванием, наблюдается макросомия, макроглоссия, добавочные соски и другие особенности, не встречающиеся у детей с синдромом Смита-Лемли-Опица. При аутосомно-доминантном синдроме Паллистера-Холл, кроме полидактилии присутствует гамартобластома гипоталамуса. Синдактилия, аномалии лица и половых органов, как правило, не отмечаются. Синдром Меккеля представляет собой практически всегда летальное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с энцефалоцеле и кистозом почек, в дополнение к полидактилии и изредко возникающему гипогонадизму.

ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ СИНДРОМА

Терапия управления холестерином

Синдром Смита-Лемли-Опица возникает из-за дефекта синтеза холестерина, лечение фокусируется на диете (Elias с соавт., 1997; Irons с соавт., 1997; Nwokoro и Mulvihill, 1997; Starck с соавт., 2002; Sikora с соавт., 2004; Naas с соавт., 2007), с целью обеспечить поступление холестерина для улучшения или даже нормализации уровня холестерина плазмы. Пищевая добавка холестерина обычно состоит из коммерческого препарата кристаллического холестерина, растворённого в соевом масле, с концентрацией 200 мг/мл, но также применяются яичные желтки и другие продукты с высоким содержанием холестерина. Доза холестерина варьировала от 40 до 150 мг/кг/день, большинство пациентов принимало около 100-150 мг/кг/день. У большинства пациентов, получавших добавки холестерина было отмечено улучшение прибавки в весе, повышение в плазме крови уровня холестерина и повышение доли холестерина среди стеролов суммарно. Отмечают, что у пациентов получающих добавки холестерина снижалась заболеваемость инфекциями, улучшалась способность переносить пищу, улучшалось поведение, ослабление полинейропатии, сыпи и светочувствительности, а также пациенты становятся менее раздражительными и более послушными. Несмотря на эти замечания, 2 длительных исследования более чем 50 пациентов, в которых изучалось влияние добавления холестерина в пищу, не смогли продемонстрировать каких-либо улучшений развития (Sikora с соавт., 2004; Naas с соавт., 2007). Хотя поступление дополнительного холестерина с пищей поднимает уровень холестерина в сыворотке, это не оказывает достоверного влияния на уровень 7 - или 8 - дегидрохолестерина.

Так как показано, что накопление 7- и 8-дегидрохолестерина может играть роль в патогенезе синдрома Смита-Лемли-Опица, было выдвинуто предположение, что снижение

уровня предшественников холестерина может облегчить симптомы заболевания. Для двух пациентов оказалось успешным применение симвастатина - ингибитора гидроксиметил-глутарил-Коэнзим А редуктазы, лимитирующего фермента в синтезе холестерина (Jira с соавт., 2000). В последующем исследовании двое детей применяли симвастатин вместе с пищевыми добавками холестерина и желчных кислот (Starck с соавт., 2002a), их уровень дегидрохолестерина приблизился к норме, но у обоих пациентов возникли значительные побочные эффекты. В недавнем исследовании симвастатина и холестерина среди 20 человек не было показано положительного влияния на антропометрические параметры или поведение (Naas с соавт., 2007). Кроме того, возникшие у шести пациентов осложнения потребовали уменьшения дозы или отмены симвастатина, что говорит о небезопасности лечения симвастатином для некоторых больных синдромом Смита-Лемли-Опица.

Особенности роста и питание

Как показано ещё в первом описании больных, сделанном Смитом (Smith с соавт., 1964), большинство пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица имеют рост и вес ниже 3-го перцентиля. Параметры новорождённых с синдромом Смита-Лемли-Опица зачастую меньше соответствующих гестационному возрасту. Рождённые с нормальной длиной тела и весом, обычно плохо растут, так что и длина тела и вес к возрасту 6 месяцев находятся ниже 3-го перцентиля. В статье Райана (Ryan с соавт., 1998), у пациентов показано отсутствие прибавки в весе (88%). Хотя набор веса может улучшиться в младенчестве и детстве, окончательный рост взрослых обычно находится 3-го перцентиля. Пациенты с более серьёзными биохимическими нарушениями, как правило, имеют худшую прибавку веса и роста и меньшую окружность головы, чем пациенты с более слабыми биохимическими нарушениями. У большинства поражённых детей возникают трудности с кормлением во младенчестве (Ryan с соавт., 1998). Проблемы с кормлением имеют тенденцию с возрастом ослабевать. По крайней мере, часть таких затруднений, возможно, связана с гипотонией, со слабым сосательным рефлексом, вялостью и незаинтересованностью в кормлении. Зачастую необходимо назогастральное или орогастральное кормление. Также характерными особенностями являются рвота, нарушения моторики кишечника и желудочно-пищеводный рефлюкс, который может потребовать хирургического вмешательства в виде фундопликации. Фундопликация требовалась 8 из 24 человек, описанных Райаном (Ryan с соавт., 1998). Однако, решению о хирургическом вмешательстве должен предшествовать курс агрессивной медикаментозной терапии, так как рефлюкс склонен с возрастом ослабевать. В оценке состояния детей с синдромом Смита-Лемли-Опица и плохим питанием, следует признать, что у некоторых пациентов возникнут желудочно-кишечные осложнения, которые могут потребовать

хирургического вмешательства. Например, у примерно 10% зарегистрированных пациентов наблюдается пилоростеноз. Болезнь Гиршпрунга, мальротация кишечника и холестаза встречаются с определённой частотой и должны подвергаться лечению в случае проявления их признаков и симптомов.

Оценка состояния роста и питания

- Рост, вес, и окружность головы необходимо измерять при первичном осмотре и во время последующих профилактических осмотров. Так как у большинства индивидов с синдромом Смита-Лемли-Опица будет наблюдаться недостаточность линейного роста, важно учитывать отношение веса к росту, помимо откладывания абсолютных значений этих параметров на процентильных графиках.
- Для больных, которые не потребляют необходимого количества калорий с пищей, должна производиться оценка питания. Она должна включать оценку возможностей и ответственности родителей, моторные навыки, количество потребляемых калорий и возможные признаки желудочно-пищеводного рефлюкса.
- При подозрении на желудочно-пищеводный рефлюкс, следует провести полную диагностическую оценку. Оценка желудочно-пищеводного рефлюкса у пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица не отличается от оценки рефлюкса у других пациентов, особенно с отклонениями в развитии.

Лечение

- Необходимо обеспечить адекватную калорийность рациона. Следует понимать, что у некоторых пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица наблюдаются признаки первичной карликовости, поэтому дополнительное потребление калорий не сможет индуцировать нормальную динамику роста. В случае излишнего потребления высококалорийной пищи может возникнуть перекорм, что может привести к усугублению таких распространённых проблем, как рвота и раздражительность.
- Необходимо уделять внимание пищевым добавкам холестерина для улучшения набора веса. Было показано, что прибавке веса способствует добавление 40-150 мг/кг холестерина в день.
- Тренировка оральной моторики с профессиональным терапевтом или специалистом по кормлению может помочь при пероральном вскармливании.
- Для больных, которые не в состоянии потреблять достаточное количество калорий перорально, необходимо рассматривать вскармливание через назогастральный, орогастральный зонд или гастростому.

- При лечении желудочно-пищеводного рефлюкса важны правильная поза ребёнка, малый объём принимаемой пищи и высокая частота кормлений, а также противорефлюксные препараты.
- Для больных с устойчивостью к медикаментозной терапии, единственной эффективной альтернативой в лечении может быть фундопликация. Однако, фундопликация не всегда эффективна. Дополнительные факторы, вносящие вклад в развитие рефлюкса, включают аллергию на белок, перекорм и врождённый малый объём желудка. Для пациентов с аллергией на белок может оказаться полезным питание аминокислотными смесями.

Особенности развития и поведения

Почти у всех детей с синдромом Смита-Лемли-Опица наблюдается умственная отсталость, чаще всего в диапазоне от средней до тяжёлой степени. Однако, диапазон интеллекта при болезни достаточно широк, включая некоторых индивидов с нормальным или почти нормальным уровнем интеллекта, особенно в младенчестве и раннем детстве (Lowry, Yong, 1980). В среднем, у больных с более тяжёлыми пороками развития прогноз развития интеллекта хуже, но строгая корреляция не показана.

Особенно распространено у больных - нарушение сна (70%). Хотя в раннем детстве больные дети были часто сонными и гипотоничными, у них были длинные периоды бодрствования, иногда требующие не более 2-3 часов сна в сутки. Большинству больных было сложно успокоиться, наблюдались частые и ранние пробуждения, устойчивые к лечению седативными препаратами. Нормализация сна обычно происходила к школьному возрасту.

При синдроме распространена агрессия (52%) и аутоагрессия (35%). Ритуальное или навязчивое поведение наблюдалось у 52% больных. Многие дети, как сообщалось, проявляли неуместную привязанность к незнакомцам. В возрасте от 3 до 16 лет, Сикора с коллегами (Sikora с соавт., 2006) обнаружили, что около 75% имели расстройства аутистического спектра. Из них у 50% был диагностирован аутизм, а у 25% - первазивное расстройство развития или другие отклонения.

Оценка особенностей развития и поведения

- При осмотрах педиатра следует проводить скрининг развития. Большинство педиатров и других детских врачей проводят стандартную установленную процедуру скрининга, применимую для всех пациентов. Американская Академия Педиатрии опубликовала прекрасное руководство по этой теме (Совет по проблемам детей с ограниченными возможностями, Council on Children With Disabilities, 2006).

- Из-за частоты нарушений поведения, предполагается особая настороженность к их проявлениям. Особое внимание необходимо уделять отклонениям, которые рассматривались выше, в частности, нарушениям сна и агрессивному или аутоагрессивному поведению
- Может быть необходимо применение специфического скрининга расстройств аутистического спектра. Для этой цели доступны несколько инструментов, включая Список признаков аутизма у детей от года до трёх лет (Checklist of Autism in Toddlers, CHAT) и Модифицированный список признаков аутизма у детей от года до трёх лет (Modified Checklist of Autism in Toddlers, M-CHAT), а также анкету социальной коммуникации (Social Communication Questionnaire, SCQ) для более старших пациентов. Кроме того, из-за высокого риска аутизма у больных синдромом Смигала-Лемли-Опица, может быть показано направление к специалистам, например детскому психологу.

Лечение

- Дети и взрослые с синдромом Смигала-Лемли-Опица должны быть зачислены в программы раннего вмешательства, специальные образовательные программы и другие системы помощи, которые повысят потенциал их развития. Конкретные стратегии развития или образования для детей с синдромом Смигала-Лемли-Опица не рассматривались. Предполагается польза от индивидуальных программ, направленных на проблемы развития и поведения. Распространено направление в специальные классы.
- Взрослым обычно требуется проживание в специальном учреждении, где за ними осуществляется присмотр, например, в интернате.
- Сообщается об улучшении развития и поведения детей и взрослых, получающих дополнительный холестерин с пищей. Так как число изученных пациентов мало и высока субъективность большинства измерений, к оптимизму этих сообщений следует относиться с осторожностью.
- Необходима помощь психолога или педиатра.
- Стратегии поведения, как и применение психотропных препаратов, не рассматривались систематически.
- Для лечения аномалий сна, может быть рекомендована такая общая стратегия как запланированный отход ко сну, приятные для больного процедуры и хорошая гигиена сна. В особо сложных случаях может быть оправдано осторожное применение препаратов.

- При агрессии или аутоагрессии, могут быть полезны такие поведенческие стратегии как перенаправление агрессии, временная передышка и положительное подкрепление.

Изменение неврологической системы

При синдроме Смита-Лемли-Опица наблюдались различные аномалии развития головного мозга. У 21% пациентов при нейровизуализации были обнаружены некоторые пороки развития головного мозга. Два пациента имели задержку миелинизации, по одному - лиссэнцефалию и агенезию мозолистого тела, гипоплазию мозолистого тела, кисты сосудистой оболочки и гипоплазию мозжечка. Патогенез голопрозэнцефалии при синдроме Смита-Лемли-Опица остаётся неизвестным, но в этот процесс вовлечены эмбриональный сигнальный белок *sonic hedgehog* (SHH), который вызывает аутосомно-доминантную голопрозэнцефалию, и его рецептор *patched*. Другие исследования предполагают роль дефицита холестерина в эктодерме нервной пластинки, ткани-предшественнице мозга плода (Kelley, 1998).

Первичными нарушениями вследствие дисфункции центральной нервной системы при синдроме Смита-Лемли-Опица являются умственная отсталость и нарушения поведения. Судорог обычно не наблюдается. Также у некоторых пациентов показаны нарушения периферической нервной системы, как правило, полиневропатия с аномальной скоростью нервной проводимости.

Оценка состояния нервной системы

- При постановке диагноза рекомендуется тщательное неврологическое обследование.
- Нейровизуализация может быть проведена для пациентов с признаками голопрозэнцефалии, такими как гипотелоризм или агенезия межчелюстной кости или для детей с признаками гипопитуитаризма, например, несхарным диабетом.
- Скорость нервной проводимости следует измерять у больных с признаками невропатии.

Лечение

- Аномалии головного мозга при синдроме Смита-Лемли-Опица редко требуют специального лечения.
- Детям с эндокринными нарушениями, возникшими из-за гипопитуитаризма, требуется гормон-замещающая терапия, нацеленная на восполнение дефицита конкретных гормонов.

Особенности лица и черепа

Большинство детей с синдромом Смита-Лемли- Опица рождаются с микроцефалией, которая сохраняется на протяжении всей жизни. Волчья пасть встречается у 37-52% пациентов (Cunniff с соавт., 1997; Ryan с соавт., 1998), при этом наиболее часто поражено мягкое нёбо, хотя может встречаться расщелина твёрдого нёба и твёрдого и мягкого нёба одновременно. Также могут проявляться микрогнатия, синдром Пьера-Робена, и выступающие резцы, что вызывает затруднения с дыхательными путями, особенно при анестезии (Quezado с соавт., 2002; Matveevskii с соавт., 2006). Может возникать гиперплазия и морщинистость дёсен. Альвеолярный гребень часто расширен. У некоторых больных с тяжёлым фенотипом наблюдались гамартомы языка.

Оценка состояния лица и черепа

- Все больные должны проходить тщательный физический осмотр нёба и других структур полости рта для определения аномалий.
- Необходимо уделять внимание способности младенца принимать пищу, так как у больных синдромом Смит-Лемли- Опица часто встречаются проблемы со вскармливанием, особенно в случае расщелины нёба. Детям, имеющим проблемы со вскармливанием, показан осмотр специалиста.
- Детям с расщелиной нёба требуется хирургическое вмешательство.
- Перед операцией, особенно если у больного имеется микрогнатия, рекомендуется консультация анестезиолога, имеющего опыт в лечении детей.

Лечение

- Как и новорождённым из других групп риска, детям с синдромом Смита-Лемли- Опица и затруднениями вскармливания может помочь тренировка оральной мускулатуры.
- Если при естественном приёме пищи не поступает необходимого количества калорий, следует рассмотреть возможность кормления через орогастральный, назогастральный зонд или гастростому.
- Реконструкция нёба при волчьей пасти обычно проводится в возрасте около 12 месяцев. Сроки, метод или подход к реконструкции конкретно при синдроме Смита-Лемли- Опица не изменяются.
- Показано, что для обеспечения проходимости дыхательных путей безопасной и надёжной процедурой является постановка ларингеальной маски с последующей волоконно-оптической ларингоскопией и интубацией трахеи.

Офтальмологические изменения при синдроме

Примерно у половины описанных пациентов наблюдается птоз (Ryan с соавт., 1998), а у 12-18% - катаракта (Cunniff с соавт., 1997; Ryan с соавт., 1998; Goodwin с соавт., 2008). Дополнительные офтальмологические признаки включают косоглазие, гемангиомы сетчатки, демиелинизацию зрительных нервов, склероз латерального колленчатого тела, и отсутствие зрительного вызванного потенциала (Fierro с соавт., 1997).

Осмотр офтальмолога

- Так как есть возможность обнаружения врождённой катаракты, важно проверять красный рефлекс глазного дна у новорождённых и проводить осмотр глазного дна у более старших пациентов.
- Также наблюдалось постнатальное развитие катаракты, поэтому необходимо проводить тщательное офтальмологическое обследование при каждом профилактическом осмотре.
- Если у больного наблюдаются признаки птоза, врождённой катаракты, аномалий глазодвигательного аппарата или любые другие нарушения зрения, рекомендуется направление к офтальмологу.

Лечение

- Систематическое изучение лечения катаракты у пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица не проводилось. Клинические критерии для медикаментозного и хирургического лечения в целом те же, что и для других детей.
- Для детей с птозом или нарушениями глазодвигательного аппарата, которые могут ухудшить зрение, необходимо формулировать план лечения на основе полного визуального обследования.

Изменения сердечно-сосудистой системы

Врождённые пороки сердца присутствуют у 36-38% пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица (Cunniff с соавт., 1997; Lin с соавт., 1997; Ryan с соавт., 1998). У больных синдромом Смита-Лемли-Опица наблюдается непропорциональное число дефектов предсердно-желудочковых отверстий и аномалий легочного венозного возврата. Комплексные аномалии конотрункуса встречались крайне редко; о случаях наличия единственного желудочка и гетеротаксии не сообщалось. Эти данные позволяют предположить, что двумя важными патогенетическими механизмами, которые приводят к сердечной мальформации при синдроме Смита-Лемли-Опица, являются повреждение межклеточного матрикса и аномально направленный рост клеток.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

- Во время постановки диагноза рекомендовано обследование сердца с последующим определением степени тяжести выявленных патологий. Обследование должно

включать электрокардиограмму с оценкой осей и эхокардиограмму с особым вниманием к межпредсердным и межжелудочковым перегородкам, а также легочным венам.

Лечение

- Лечение сердечно-сосудистых пороков при синдроме Смита-Лемли-Опица специфично для выявленного порока и ничем не отличается от используемой у других больных с тем же дефектом.
- Пристальное внимание необходимо уделять хирургическому лечению или другим инвазивным процедурам у больных с неблагоприятным прогнозом, для которых медикаментозное или иное паллиативное лечение может дать лучшие краткосрочные результаты.

Особенности желудочно-кишечного тракта

Аномалии желудочно-кишечного тракта были описаны от 25% (Cunniff с соавт., 1997) до 29% (Ryan с соавт., 1998 г.) биохимически подтверждённых случаев. Было отмечено множество как специфических, так и неспецифических особенностей. Отмечались хронические запоры или поносы, а у наиболее тяжело поражённых пациентов наблюдались некоторые элементы нарушения моторики кишечника. Были описаны пилоростеноз, мальротация кишечника и болезнь Гиршпрунга. Особого внимания заслуживают пять пациентов с холестазом (Cunniff с соавт., 1997; Ryan с соавт., 1998), двое из которых погибли. Предполагается, что данная патология возникла в результате аномалии желчных кислот, хотя точные патогенетические механизмы остаются неизвестными. Как правило, слабый аппетит и рвота (без структурных аномалий в её основе) проходят, когда дети становятся старше.

Оценка состояния желудочно-кишечного тракта

- Определение активности печёночных ферментов, уровня общего и прямого билирубина необходимо провести на момент постановки диагноза. Если определено повышение этих показателей, далее в стандартном порядке проводится определение возможного холестаза.
- Младенцам с персистирующей рвотой и отсутствием прибавки в весе необходимо провести обследование для обнаружения пилоростеноза. В дополнение к тщательному осмотру терапевта, рекомендуется ультразвуковое исследование УЗИ привратника. Анализ электролитов может предоставить доказательства гипохлоремического алкалоза.
- Пациентам с хроническими запорами или чередованием запоров и поноса, особенно если они связаны с другими признаками болезни Гиршпрунга, следует провести

ирригоскопию и/или биопсию тонкого кишечника. Если подозревается болезнь Гиршпрунга, необходимо обследование хирурга.

Лечение

- Направление к хирургу и стандартное лечение рекомендовано для младенцев с признаками пилоростеноза, мальротации кишечника или болезни Гиршпрунга.
- Хотя нет данных о лечении холестаза при синдроме Смита-Лемли-Опица, пробные добавки холестерина в пищу детям с признаками холестаза оправданы. Это основано на предполагаемом патогенетическом механизме изменения профиля желчных кислот при синдроме Смита-Лемли-Опица и возможных положительных эффектах повышения уровня холестерина в плазме и увеличения процентной доли холестерина среди всех стеролов суммарно.
- Для некоторых больных со стойкой неспособностью питаться естественным путём, необходимо долговременное размещение гастростомы, с фундопликацией или без.

Особенности мочеполовой системы

Описанные аномалии включали кистозную дисплазию почек (29%), аномалии расположения почек (19%), гидронефроз (16%), обструкцию лоханочно-мочеточникового соединения (13%), удвоение почки (13%) и агенезию почек (6%).

Почечные дефекты были отмечены в 13% (Cunniff с соавт., 1997) и 29% (Ryan с соавт., 1998) биохимически подтверждённых случаев. Нарушения варьировались от аплазии почечных лоханок в эмбриональном периоде до двусторонней агенезии почек.

Аномалии половых органов имеют от 91% (Ryan с соавт., 1998) до 100% (Joseph с соавт., 1987) пациентов мужского пола. Чаще всего наблюдается гипоспадия, крипторхизм или их комбинация. Однако, существует целый спектр недоразвития половых органов, описанный у мальчиков с синдромом Смита-Лемли-Опица. Из 35 мужчин, описанных в исследовании Райана (Ryan с соавт., 1998), у 8 (23%) наблюдалась реверсия пола (т.е., наружные половые органы женского типа) а 11 (31%) имели неоднозначные гениталии. Аномалии половых органов у поражённых девочек, как правило, незаметны, хотя наблюдалось увеличение клитора.

Прогноз для мальчиков с аномалиями половых органов связан с выраженностью аномалии. Исправление гипоспадии, как правило, даёт хороший функциональный и косметический результат.

Оценка состояния мочеполовой системы

- При постановке диагноза рекомендуется ультразвуковое исследование мочевыводящих путей. На основе результатов УЗИ, могут быть рекомендованы дополнительные исследования.

- Для больных однозначно женскими внешними половыми органами не требуется дополнительных обследований.
- Для пациентов с какой-либо степенью неоднозначности гениталий, рекомендован хромосомный анализ.
- Если кариотип пациента 46, XY, важно оценить соответствующие признаки вирилизации. Нормален ли размер пениса? Пальпируются ли яички? Присутствует ли гипоспадия? Это важные факторы, которые необходимо учитывать для принятия решения о поле, в котором будет воспитываться ребёнок. Осторожная пальпация яичек в мошонке и в паховой области должна быть проведена. Если яички во время осмотра не пальпируются, необходимо повторить исследование во время следующих осмотров.
- Направление к урологу рекомендовано для всех мальчиков с гипоспадией, крипторхизмом или другими аномалиями половых органов, например, микропенисом.

Лечение

- Лечение аномалий верхних мочевыводящих путей зависит от природы выявленных аномалий и проводится стандартно. Хотя неправильное положение почек редко требует какого-либо вида лечения, почти всем детям с удвоением почек необходимо хирургическое лечение.
- С современными хирургическими методами, как правило, достигается удовлетворительное устранение гипоспадии.
- Мальчики с крипторхизмом должны наблюдаться в течение первого года жизни, чтобы увидеть, опустятся ли яички спонтанно. Орхидопексия рекомендуется для мальчиков с персистирующим крипторхизмом.
- Мальчики с микропенисом или значительной степенью неоднозначности гениталий должны быть тщательно осмотрены, для определения уместности пола, в котором будет воспитываться ребёнок. Лучше всего этот вопрос решается группой специалистов, включающей уролога, эндокринолога и генетика. В принятии решений, касающихся определения пола должны рассматриваться несколько факторов. Во-первых, существует положительная корреляция между тяжестью общеклинических признаков и выраженностью аномалий половых органов у мальчиков (Bialer с соавт., 1987). Это означает, что мальчики с самыми тяжёлыми патологиями половых органов, как правило, имеют худший прогноз развития и повышенный риск ранней гибели. Решения об операции на половых органах и смене

пола должно быть сделано в контексте функционального состояния ребёнка и прогноза продолжительности жизни, развития и социального осознания.

Изменения скелетной и мышечной систем

Наиболее часто отмечаемой аномалией скелетной и мышечной системы является синдактилия второго и третьего пальцев ног, присутствующая более чем в 95% биохимически подтверждённых случаев (Tint с соавт., 1995; Cunniff с соавт., 1997; Ryan с соавт., 1998). В большинстве случаев это отличительная «Y-образная» синдактилия. «Основание Y» формирует жёсткая кожная синдактилия на уровне дистальных межфаланговых суставов, а «развилка Y» образована дистальными фалангами. Этот признак не является облигатным и может отсутствовать у пациентов с поражениями умеренной тяжести. Синдактилия не приводит к каким-либо функциональным нарушениям.

Постаксиальная полидактилия присутствует примерно у половины описанных пациентов. Чаще она возникает на руках и обычно присутствует в виде бескостного отростка. Аномально короткие или проксимально размещённый большой палец также отмечен примерно у половины больных, чаще у имеющих более тяжёлые проявления синдрома. Кроме того, описанные скелетные аномалии включали вывих бедра (18%), укорочение конечности (12%), брахидактилию (20%), ульнарную девиацию пальцев (14%) и позиционные деформации стопы (31%) (Ryan с соавт., 1998).

Оценка изменений скелетной и мышечной систем

- Стандартного обследования достаточно для обнаружения скелетно-мышечных аномалий у больных.
- Для пациентов с полидактилией рекомендована консультация хирурга.
- Особое внимание необходимо уделить осмотру бёдер. У больных, имеющих ненормальное положение бедра, ограничение отведения, может быть дисплазия тазобедренных суставов, им рекомендовано направление к ортопеду.
- Пациентам с позиционными деформациями стопы, такими как эквиноварусная или кальканеовальгусная косолапость также рекомендуется направление к ортопеду.

Лечение

- Простое иссечение добавочных пальцев может быть выполнено в день обращения, хотя некоторым детям с полидактилией ног, при которой дополнительные пальцы могут быть более развиты, требуется более сложный хирургический подход.
- Предполагается, что лечение дисплазии тазобедренного сустава приведёт к устойчивости тазобедренного сустава, а устранение деформации стоп обеспечит соответствующее позиционирование ног.

- Нет данных, позволяющих утверждать, что лечение скелетно-мышечных проблем у детей с синдромом Смита-Лемли-Опица будет отличаться от лечения непоражённых детей.

Особенности кожных изменений при синдроме

Недавно было показано, что у больных синдромом Смита-Лемли-Опица наблюдается разнообразие кожных проявлений. Большинство имеют светлый цвет кожи и светлые волосы по сравнению с непоражёнными родственниками первой степени родства (Ryan с соавт., 1998). Почти у всех больных проявляются эритематозные реакции на солнечный свет, поэтому родители часто держат своих детей в помещении или иначе защищают их от солнца. Экзема сообщается у 10% пациентов. Как правило, кожные проявления синдрома Смита-Лемли-Опица не серьёзны и могут быть устранены с помощью превентивных мер.

Оценка состояния кожи

- Осмотр кожи должен выявить любые отклонения, которые требуют лечения.

Лечение

- Как сообщается, лечение диетическим холестерином приводит к снижению светочувствительности и кожных высыпаний (Elias с соавт., 1997; Nwokoro и Mulvihill, 1997). Польза этого метода была указана в отчётах родителей и исследователей. Однако, Азурдия (Azurdia и соавт. 2001) описал объективные свидетельства снижения светочувствительности у больных, получавших 75-200 мг/кг холестерина в день в течение 6 месяцев.
- Реакцию чувствительности к солнечному свету можно минимизировать путём ограничения продолжительности воздействия, используя защитную одежду и солнцезащитный крем.
- При лечении обострений экземы полезными могут быть топические стероиды.