



ЧТО ТАКОЕ СИНДРОМ СМИТА-КИНГСМОРА?

Синдром Смита-Кингсмора (SKS) — это редкое нейроонтогенетическое заболевание, описанное в 2013 году. Оно обусловлено изменениями в гене *MTOR* (вариациями в строении гена, вызывающими заболевание). У разных пациентов с синдромом SKS конкретные генетические изменения могут различаться, поэтому и симптомы заболевания могут быть различны. Наиболее распространенные проявления синдрома SKS:

- Умственная отсталость
- Нарушение развития
- Большой размер головного мозга
- Судороги
- Нарушения сна

ЧТО ТАКОЕ ГЕН *mTOR*?

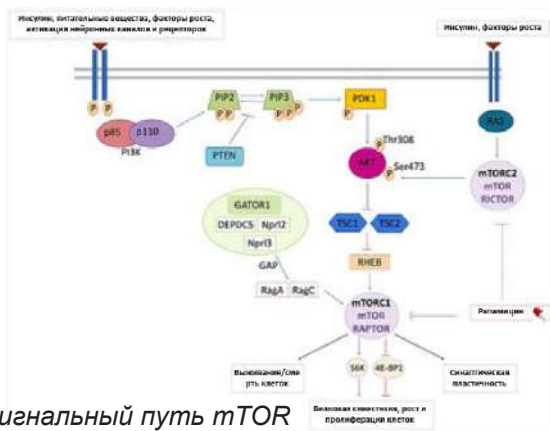
Инструкции для работы нашего организма формируют структуры, называемые ДНК. Гены — это сегменты ДНК, которые дают указания по выполнению определенной работы или функции.

Ген *mTOR* предоставляет организму указания по организации работы сигнального пути *mTOR*. Сигнальный путь позволяет клеткам нашего тела обмениваться информацией (например, о том, когда и как быстро расти). Ген *mTOR* расположен в хромосоме 1, а именно в сегменте 1p36.

Изменения (также называемые вариантами строения или мутациями) в гене *mTOR* могут привести к гиперактивации (усилению функции). В результате гиперактивации сигнального пути пораженные нервные клетки (нейроны) вырастают до необычно больших размеров и деформируются, что приводит к порокам развития мозга, умственной отсталости и эпилепсии.

Впервые изменения в гене *mTOR* как причина нарушений развития нервной системы были отмечены в 2013 году. Для выявления особенностей, связанных с конкретными изменениями в строении гена *mTOR*, необходимы дальнейшие исследования. В настоящее время генетические изменения в гене *mTOR* можно разделить на три клинических типа.

- В первую группу входят пациенты с избыточным ростом всего головного мозга (мегалэнцефалией), умственной отсталостью, аутизмом и гипотонией (обычно эти изменения рассматриваются как синдром SKS).
- Во вторую группу входят пациенты с диффузным избыточным ростом всего головного мозга, аномалиями поверхности мозга (полимикрогирией) и нарушениями пигментации кожи.
- В третью группу входят пациенты с очаговыми изменениями головного мозга (фокальной дисплазией коры или гемимегалэнцефалией), вызывающими раннюю эпилепсию.





Как это произошло?

У всех людей имеются две копии каждого гена: по одной от каждого из родителей. Обычно SKS является аутосомно-доминантным заболеванием. Это означает, что для возникновения заболевания достаточно одной копии измененного гена *mTOR* в каждой клетке.

Изменения в гене *mTOR* — это, как правило, случайные события (бессистемные, или же первичные), которые происходят в яйцеклетке или сперматозоиде до зачатия. Ни от одного из родителей они не наследуются. Этот тип изменений присутствует во всех клетках больного человека и называется герминальным вариантом.

У некоторых пациентов с SKS изменения в гене *mTOR* присутствуют только в некоторых клетках. Это состояние называется соматическим мозаицизмом. Такой тип изменений также возникает первично (не передается по наследству) в какой-то момент во время развития ребенка во время беременности. У этих пациентов мутации гена *mTOR* могут быть обнаружены только в образцах пораженных тканей, а при исследовании образцов крови и слюны выявляются не всегда.

В редких случаях лица с SKS наследуют измененный ген от здорового родителя, у которого мутация гена *mTOR* присутствует только в сперматозоидах или яйцеклетках (зародышевых клетках). Это называется гонадным мозаицизмом. Хотя само по себе это редкое явление, при SKS оно встречается чаще, чем при других заболеваниях.

Каков риск этого нарушения при будущих беременностях?

Риск генетических изменений у нескольких членов семьи называется риском повторного возникновения заболевания в семье.

Вероятность рождения больного ребенка у лиц с SKS составляет до 50 %. Однако точный риск рассчитать сложно, поскольку он зависит от того, имеются ли у человека с SKS изменения в каждой клетке организма или только в некоторых клетках.

Как диагностируют SKS?

Если у ребенка имеются проявления SKS, рекомендуется провести генетический анализ. Диагноз SKS подтверждается на молекулярном уровне (генетический анализ, который выявляет изменения в гене *mTOR*). Для генетического анализа обычно используется образец крови или слюны.

При подозрении на мозаицизм (наличие генетических изменений только в некоторых, а не во всех клетках) может быть проведен генетический анализ другого образца.

Чтобы определить тип анализа, который лучше всего подходит для вашего ребенка, рекомендуется проконсультироваться с группой генетиков.





Клиническая картина или проявления

Общие проявления SKS различны. Полный список приведен ниже.



Поведенческие признаки

- Аутизм / аутистические черты / расстройство сенсорной обработки.
- СДВГ (синдром дефицита внимания / гиперактивности).
- Нарушения невербального общения и речи: задержка речевого развития или отсутствие речи, искаженная артикуляция.
- Самоповреждающее поведение.

Неврологические признаки

- Задержка общего развития / нарушения интеллекта.
- Макроцефалия / мегалэнцефалия / вентрикуломегалия / полимикрогирия / другие аномалии головного мозга, выявляемые при МРТ / быстрое увеличение размера головы в первые 6 месяцев жизни.
- Низкий тонус (гипотония).
- Судороги (включая ночную фокальную эпилепсию).
- Нарушения сна (бессонница, пробуждение ночью, апноэ во сне).
- Нарушение слуха.
- Кортикальное нарушение зрения.



Физические признаки

- Кудрявые / волнистые волосы.
- Аномальные черты лица.
 - выступающие лобные бугры, открытый рот, длинный и хорошо обозначенный губной желобок, короткий нос с плоской переносицей, макростомия, широко расставленные глаза (гипертелоризм).
- Макросомия при рождении (большой размер тела для гестационного возраста).
- Пигментация кожи / линии Блашко / гипомеланоз / гипермеланоз Ито / пятна цвета кофе с молоком.
- Снижение потоотделения / непереносимость жары.
- Ускоренный рост в возрасте от 18 месяцев до 2 лет.
- Отставание костного возраста от паспортного (результаты сканирования в 2 года были такими же, как у новорожденных) / небольшое опережение костным возрастом паспортного.
- Признаки со стороны моторных навыков



Нарушения работы желудочно-кишечного тракта

- Проблемы с пищеварением (боли в животе, запоры).
- Гиперфагия: патологически повышенный аппетит.

Возможно ли полное излечение или улучшение состояния при SKS?

В настоящее время синдром Смита-Кингсмора неизлечим. Методов лечения этого заболевания, одобренных Управлением США по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), не существует. Лечение выбирают с учетом имеющихся у ребенка симптомов.

Исследовательские методы лечения

Некоторым пациентам с SKS для лечения трудно купируемых судорог (судорог, которые невозможно полностью контролировать другими лекарствами) назначали сиролimus (рапамицин) или эверолимус. В настоящее время опубликованные данные об эффективности этих лекарств, то есть о том, насколько хорошо они работают, отсутствуют. Для лечения SKS эти препараты на данный момент FDA не одобрены. Планируются исследования по изучению долгосрочного влияния рапамицина на нейрокогнитивное развитие у лиц с SKS, а для оценки потенциальной эффективности рапамицина необходимы клинические испытания.



Нарушения состояния здоровья

Рост

Дети с SKS

часто рождаются крупными (макросомия). У некоторых из них до рождения диагностируют макроцефалию (увеличение размера головы), мегалэнцефалию (увеличение размера головного мозга) и (или) вентрикуломегалию.

Мышечный тонус

Часто отмечается гипотония (снижение мышечного тонуса), что может привести к задержке развития, например переворачивания, сидения, ползания, ходьбы.

Судороги

Приблизительно у 30–40 % лиц с SKS отмечались судороги. Многим из них требуются противоэпилептические препараты (ПЭП) для постоянного лечения.

Сон

Многие семьи сообщают о нарушениях сна у детей с SKS. Исследование сна может помочь выявить нарушения, а сомнолог или педиатр могут порекомендовать лечение.

Слух и зрение

Сообщается о случаях кортикального нарушения зрения, при котором зрение ухудшается из-за того, как мозг обрабатывает то, что видят глаза. Это может быть обусловлено патологией мозга, а не глаз. Кроме того, имеются сообщения о случаях потери слуха из-за повреждения внутреннего уха или нервных путей от внутреннего уха к мозгу. У некоторых лиц с SKS отмечено улучшение слуха после установки кохлеарных имплантатов.

ЖКТ

У многих лиц с SKS отмечаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая запоры, проблемы с моторикой и гастроэзофагеальный рефлюкс. Приблизительно у 30 % людей наблюдается гиперфагия (патологически повышенный аппетит).

Нарушения развития и поведения

Общие двигательные навыки

У большинства лиц с SKS отмечается задержка формирования общих двигательных навыков, обусловленная снижением мышечного тонуса. С раннего возраста полезна физиотерапия. Большинство лиц с SKS могут ходить самостоятельно, но у некоторых детей к 8 годам этот навык не сформирован, и при ходьбе они нуждаются в вспомогательных устройствах.

Тонкие движения

У лиц с SKS часто задерживается формирование тонких движений, в том числе движений, необходимых для пользования пинцетом, приема пищи и письма. Такая задержка обусловлена снижением мышечного тонуса.

Речь

Почти у всех лиц с SKS имеются проблемы в общении: нарушение как собственной речи, так и понимания речи других людей. Многие поздно начинают говорить и могут иметь ограниченный словарный запас, в то время как у других речь полностью отсутствует. В некоторых случаях для общения можно использовать альтернативные способы, включая язык жестов, вспомогательные технологии и др.

Обучение

Трудности в обучении разной степени выраженности (от незначительных до серьезных). Эффективна помощь в раннем детстве и специализированная терапия. Некоторые дети учатся в обычной школе, в то время как другие проходят обучение по специальным программам с учетом их особенностей. Объем необходимой поддержки варьируется в зависимости от уровня знаний ребенка и/или выраженности когнитивных нарушений. Во взрослом возрасте обычно необходимы постоянная поддержка и наблюдение.

Поведение

У многих лиц с SKS отмечаются нарушения интеллекта и/или аутизм, а также отклонения, похожие на проявления аутизма. Сообщается о случаях тревоги, СДВГ и невроза навязчивых состояний. Многие люди дружелюбны и счастливы, однако нередко наблюдается самоповреждающее поведение.



Ведение пациентов

В детском возрасте

- Ежегодные визиты к специалистам для наблюдения за ростом и развитием ребенка.
- Часто необходимо специальное лечение запоров.
- Наблюдение на предмет возникновения заболеваний, вызываемых нарушением функции иммунных клеток.

Наблюдение за развитием ребенка

- Оценка развития и поведения для выявления отклонений и предоставления рекомендации по лечению.
- Оценка необходимости использования определенных методов лечения, в том числе физиотерапии, трудотерапии, логопедической помощи, поведенческой терапии, коррекции зрения, обучения приему пищи.
- Консультирование по индивидуальным учебным планам (IEP).

Генетические исследования и генетическое консультирование

- Изучение результатов генетических анализов.
- Предоставление информации о риске повторного возникновения заболевания в семье.
- Координация медицинской помощи.

Неврологические исследования

- При подозрении на судороги рекомендуется ЭЭГ (измерение электрической активности головного мозга).
- Для выявления пороков развития головного мозга следует рассмотреть возможность выполнения МРТ.

Офтальмологические и нейроофтальмологические исследования

- Скрининг на наличие кортикального нарушения зрения.

Аудиологические исследования

- Регулярная проверка слуха (при рождении, а затем ежегодно).

Эндокринологические исследования

- В случае развития гипогликемии или при подозрении на преждевременное половое созревание целесообразно направление к специалисту.

Ортопедическая помощь / физическая реабилитация

- Оценка необходимости во вспомогательных устройствах из-за снижения мышечного тонуса, двигательных нарушений и (или) костных аномалий.

Нейропсихологическое обследование

- Для детей школьного возраста это обследование поможет определить, как лучше всего помочь ребенку в обучении, а также выбрать подходящую форму школьного образования.

Кроме того, рекомендуются регулярные посещения стоматолога и/или ортодонта, а также занятия с логопедом, занятия по развитию речи, физиотерапия, трудотерапия, поведенческая терапия и психологическое консультирование.

Научные исследования

Пациенты могут бесплатно зарегистрироваться в Глобальном реестре пациентов с SKS (CoRDS) и внести свой вклад в будущие исследования этого заболевания. Дополнительная информация о научных исследованиях представлена на нашем веб-сайте.

<https://smithkingsmore.org/patient-registry/>



Свяжитесь с нами, если вам необходима помощь.

Фонд по борьбе с синдромом Смита-Кингсмора — это некоммерческая организация, деятельность которой направлена на поддержку международного сообщества SKS (деятельность организаций такого типа описана в разделе 501 (c) (3) Кодекса США). Наша миссия заключается в улучшении качества жизни лиц с SKS, путем поддержки передовых исследований и сотрудничества врачей.

Общайтесь с нами в социальных сетях:

