



### 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*?

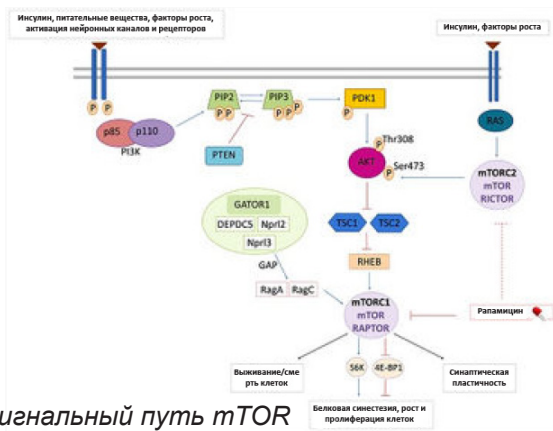
Инструкции для работы нашего организма формируют структуры, называемые ДНК. Гены — это сегменты ДНК, которые дают указания по выполнению определенной работы или функции.

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 сиропимус (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/>



### Реестр CoRDS

Координация исследований редких заболеваний в Сэнфорде

## 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:

