

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет

С. М. Касян, В. О. Петрашенко, М. П. Загородній

ВИБРАНІ АСПЕКТИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Навчальний посібник

За редакцією доктора медичних наук,
професора О. І. Сміяна

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2019

УДК 616-056.7(075.8)

К28

Рецензенти:

Т. В. Сорокман – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії та медичної генетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»;

С. Л. Няньковський – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 12 від 22 травня 2019 року)*

Касян С. М.

К28 Вибрані аспекти медичної генетики : навчальний посібник /
С. М. Касян, В. О. Петрашенко, М. П. Загородній ; за ред.
д-ра мед. наук, проф. О. І. Сміяна. – Сумський державний
університет, 2019. – 164 с.
ISBN 978-966-657-772-9

Навчальний посібник містить інформацію про основні поняття, синдроми та захворювання медичної генетики. Для студентів медичних закладів вищої освіти III–IV рівнів акредитації, аспірантів, неонатологів, сімейних лікарів, педіатрів, терапевтів, акушерів, гінекологів та генетиків.

УДК 616-056.7(075.8)

ISBN 978-966-657-772-9

© Касян С. М., Петрашенко В. О.,
Загородній М. П., Сміян О. І., 2019
© Сумський державний університет, 2019

ЗМІСТ

	С.
Розділ 1. Предмет і завдання медичної генетики. Роль спадковості в патології людини. Вади розвитку. Семіотика спадкових захворювань.....	5
Розділ 2. Загальна характеристика моногенної патології. Клініка і генетика окремих форм моногенних хвороб.....	13
2.1. Синдром Марфана.....	13
2.2. Фенілкетонурія.....	19
2.3. Гомоцистинурія.....	24
2.4. Муковісцидоз (кістозний фіброз).....	28
2.5. Уроджений синдром гіпотиреозу.....	41
2.6. Нейрофіброматоз.....	46
2.7. Синдром Елерса – Данлоса.....	52
Розділ 3. Спадкові хвороби обміну. Принципи лікування спадкових хвороб, реабілітації та соціальної адаптації.....	60
3.1. Альбінізм.....	62
3.2. Алкаптонурія.....	67
3.3. Галактоземія.....	70
3.4. Сімейна гіперхолестеринемія.....	72
3.5. Хвороба Тея – Сакса.....	76
3.6. Хвороба Німана – Піка.....	81
3.7. Хвороба Гоше.....	84
3.8. Синдром Леша – Ніхана.....	88
3.9. Синдроми Дабіна – Джонсона.....	90
3.10. Синдром Кріглера – Найяра.....	92
3.11. Хвороба Вільсона – Коновалова.....	95
Розділ 4. Загальна характеристика та клініка хромосомних хвороб.....	109
4.1. Синдром Дауна.....	112

4.2. Синдром Едвардса.....	121
4.3. Синдром Патау.....	128
4.4. Синдром Шерешевського – Тернера.....	135
4.5. Синдром Клайнфельтера.....	141
Розділ 5. Загальна характеристика мульти- факторіальних захворювань. Визначення генетичної схильності. Заходи профілактики.....	144
Розділ 6. Рівні та шляхи проведення профілактики спадкових хвороб. Медико-генетичне консультування. Пренатальна діагностика. Скринувальні програми.....	149
Список використаної літератури	163

Розділ 1
ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ
МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ.
РОЛЬ СПАДКОВСТІ В ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ.
ВАДИ РОЗВИТКУ.
СЕМІОТИКА СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Медична генетика є розділом генетики людини, яка, у свою чергу, входить складовою частиною до загальної генетики – однієї з фундаментальних біологічних наук. Особливістю медичної генетики є об'єкт її вивчення – хвора людина. Основне завдання, яке вирішує медична генетика, – це з'ясування ролі генів у виникненні патології людини. Споріднює медичну генетику із загальною генетикою те, що сам генетичний матеріал (молекули нуклеїнових кислот) і закономірності його функціонування й мінливості в усіх видів живих організмів залишаються принципово подібними, хоча й різними за складністю. У той самий час способи вивчення геному людини, його організації та реалізації, механізми виникнення патології відрізняються своєрідністю, що, власне, дозволяє виділяти медичну генетику як окрему наукову дисципліну.

Медична генетика вивчає роль спадковості в патології людини, закономірності передавання від покоління до покоління спадкових хвороб, розробляє методи діагностики, лікування і профілактики спадкової патології, включаючи хвороби зі спадковою схильністю. Результатом досліджень у цьому напрямку стають медичні та генетичні відкриття і досягнення, спрямовані на боротьбу з хворобами та поліпшенням здоров'я людей.

Медична генетика – це спеціальність медицини, що включає діагностику та управління спадковими розладами. Медична генетика відрізняється від генетики людини тим, що генетика людини є сферою наукових досліджень, яка

може або не може застосовуватися до медицини, а медична генетика належить до використання генетики як медичної допомоги. Наприклад, дослідження причин і спадкування генетичних розладів буде розглядатися як у генетиці людини, так і в медичній генетиці, тоді як діагностика, лікування та консультування осіб із генетичними розладами розглядатимуться як частина медичної генетики.

Навпаки, вивчення типових немедичних фенотипів, таких як генетика кольору очей, вважатиметься частиною генетики людини, але необов'язково має значення для медичної генетики (крім таких ситуацій, як альбінізм). Генетична медицина – це новий термін для медичної генетики, що вміщує такі напрямки, як генна терапія, персоналізована медицина, швидкоплинна медична спеціальність та прогностична медицина.

Медична генетика охоплює безліч різних сфер, включаючи клінічну практику лікарів, генетичних консультантів та дієтологів, діяльність клінічних діагностичних лабораторій і дослідження причин та успадкування генетичних розладів. Приклади умов, що входять до сфери медичної генетики, включають уроджені дефекти та дисморфологію, розумову відсталість, аутизм та мітохондріальні розлади, дисплазію скелета, розлади сполучної тканини, генетику онкологічних процесів, тератогени та пренатальну діагностику. Медична генетика все більше стає актуальною для багатьох поширених захворювань. Поступово поряд з іншими медичними спеціальностями з'являться нові досягнення в генетиці.

Основні завдання медичної генетики:

- вивчення спадкових захворювань і синдромів;
- вивчення ролі спадковості та середовища у виникненні неспадкових форм патології;

- розроблення і вирішення нових медико-біологічних проблем: генної інженерії, що розробляє методи лікування спадкових хвороб шляхом трансгенезу (перенесення генів нормального метаболізму до клітин хворих).

Медицина генетика складається з декількох частин:

1. Клінічна генетика. Клінічна генетика – це практика клінічної медицини з особливою увагою до спадкових порушень. Діагностику проводять у генетичних клініках із різних причин, включаючи уроджені дефекти, затримку розвитку, аутизм, епілепсію та багато інших. Прикладами генетичних синдромів, які часто спостерігаються в клініці генетики, є хромосомні перебудови, синдром Дауна, синдром Ді Георга (синдром видалення 22q11,2), синдром хромої X хромосоми, синдром Марфана, синдром нейрофіброматозу, синдром Тернера та синдром Вільямса.

2. Метаболічна/біохімічна генетика. Метаболічна (або біохімічна) генетика вміщує діагностику та управління уродженими помилками метаболізму, в яких пацієнти мають ферментативні недоліки, що порушують біохімічні шляхи, пов'язані з метаболізмом вуглеводів, амінокислот і ліпідів. Прикладами метаболічних розладів є галактоземія, хвороба зберігання глікогену, розлади зберігання лізосом, метаболічний ацидоз, пероксисомальні розлади, фенілкетонурія та порушення циклу сечовини.

3. Цитогенетика. Цитогенетика – це дослідження хромосом та аномалій хромосом. Цитогенетика спирається на мікроскопічний аналіз хромосом. На цей час широко використовують нові молекулярні технології, такі як порівняльна геномічна гібридизація масиву. Приклади аномалій хромосом включають анеуплоїдію, хромосомні перебудови та геномні порушення/дублювання.

4. Молекулярна генетика. Молекулярна генетика передбачає відкриття та лабораторне тестування на мутації ДНК, що є основою багатьох розладів окремих генів. Прикладами одиничних розладів генів є ахондроплазія, муковісцидоз, м'язова дистрофія Дюшенна, спадковий рак молочної залози (BRCA1/2), хвороба Хантінгтона, синдром Марфана, синдром Нонана та синдром Ретта. Молекулярні тести також використовують для діагностики синдромів, що включають епігенетичні аномалії, такі як синдром Ангелмана, синдром Беквіта – Відемана, синдром Прадера – Вуді та однопарна дизомія.

5. Мітохондріальна генетика. Мітохондріальна генетика стосується діагностики та лікування мітохондріальних розладів, що мають молекулярну основу, але часто призводять до біохімічних аномалій через недостатнє виробництво енергії.

Однією з найважливіших загроз для здоров'я людини є генетичні захворювання.

Генетичне захворювання – це розлад, спричинений генетичними факторами, і особливо аномаліями в генетичному матеріалі людини (геному).

Типи (людських) генетичних захворювань:

1) генні/моногенні генетичні хвороби.

Відправною точкою в цій категорії є мутація/зміна одного гена. Деякі з них – серпоподібно-клітинна анемія, муковісцидоз, синдром Айкарді, хвороба Хантінгтона;

2) багатофакторні/полігенні генетичні хвороби.

Другий тип генетичних захворювань людини обумовлений мутаціями в декількох генах. Багато відомих хронічних захворювань – багатофакторні генетичні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, діабет, ожиріння та артрит. Крім того, багато типів раку спричинені мультифакторіальними мутаціями;

3) хромосомні генетичні хвороби.

Хромосоми – це великі молекули ДНК, що складаються з генів. Хромосоми розміщені в клітинному ядрі. Аномалії в структурі, числа (і не лише) хромосом можуть викликати деякі з найбільш небезпечних генетичних розладів. Цей тип розладів, начебто, набагато простіше спостерігати, оскільки вони, іноді, виявляються шляхом огляду мікроскопом. Хромосомні захворювання також можуть бути викликані сегментами та з'єднаннями частин хромосом;

4) мітохондріальні генетичні хвороби.

Мітохондріальна ДНК – це молекула ДНК, виявлена в мітохондріях (поза ядром) – необхідна органела для клітинного дихання. Мутації в мітохондріальній ДНК можуть також спричиняти небажані відхилення.

Фізіологічні основи уроджених вад

Розвиток уроджених вад значною мірою залежить від гестаційного віку, природи тератогенів, інтенсивності й тривалості опромінення. Для кращого розуміння рекомендується переглянути розвиток людини, особливо ембріологію, як це пов'язано з органогенезом, щоб зрозуміти, як і коли фактори довкілля можуть впливати на розвиток плода. Наприклад, серцево-судинна система проходить довгу та складну фазу розвитку, що, ймовірно, пояснює, чому ця система органів має найбільшу частоту уроджених дефектів. Зазвичай ранні випадки (менше ніж 8 тиж. гестації) призводять до спонтанних викиднів, тоді як у більш пізній період вагітності (зазвичай після органогенезу або приблизно 14–16 тижнів вагітності) має менший вплив. Однак існують численні винятки з цих основних правил.

Важливо розуміти патофізіологічні механізми розвитку плода, які можна поділити на мальформацію, деформацію, порушення або дисплазію.

Мальформація

Мальформація є основним дефектом структури, що виникає в разі розвитку органа чи тканини. Більшість вад розвитку виникають через 8 тижнів вагітності. Ізольовані вади розвитку, такі як розщеплення губи та піднебіння, уроджена хвороба серця або пілоростеноз, можуть виникати в інших випадках у дітей.

Кілька синдромів вади розвитку спричиняють дефекти у двох або більше системах, і багато з них пов'язані з розумовою відсталістю.

Розрив

Порушення дефекту означає, що відбувається руйнування частини плода, який спочатку розвивався нормально. Розриви зазвичай впливають на кілька різних тканин у певній анатомічній ділянці.

Деформація

Деформації обумовлені ненормальним внутрішньоутробним формуванням і спричиняють деформацію структурно нормальних частин. Деформації зазвичай включають кістково-м'язову систему і можуть виникати у плодів з основними уродженими нервово-м'язовими проблемами, такими як м'язова атрофія спинного мозку та природжена міотонічна дистрофія. Це проілюстровано в характерній картині патологій, включаючи ненормальну фацію, гіпоплазію легенів та контрактури кінцівок, що виникають унаслідок тривалих олігогідрамніонів, які є вторинними для ниркового агенезу (синдром Поттера) або передчасним розривом мембран (послідовність Поттера).

Дисплазія

Дисплазія означає аномальну клітинну організацію або функцію в межах конкретного органа або типу тканини. Більшість дисплазій обумовлені дефектами одиночних генів і включають такі стани, як дисплазія

скелета та порушення пам'яті від уроджених помилок метаболізму.

Важливо також визнати відмінності між «синдромом» та «асоціацією». Синдроми зазвичай є результатом однієї генетичної аномалії, тоді як асоціації є випадковим збиранням уроджених дефектів, що можуть бути результатом ряду генетичних факторів. Це проілюстровано, коли порівнюється синдром Дауна (результат додаткової копії хромосоми 21) з асоціацією VATER (невипадкова асоціація хребетних аномалій, безперервний анус і атрезія стравоходу з трахеоезофагеальними норицями). Розуміння цих патофізіологічних механізмів та номенклатури відіграють важливу роль при вивченні уроджених вад.

Визначення синдромів

Визнання множинних синдромів вад розвитку є значущим, щоб відповісти на запитання, які ставлять батьки всіх немовлят з уродженими деформаціями, а саме:

Що це?

Чому це сталося?

Що це означає для майбутньої дитини?

Чи станеться це знову?

Батьки часто відчувають почуття провини після народження дитини з вадами, а час, який затрачають на обговорення того, що стало причиною аномалії, може призвести до погіршення стану немовляти. Вони також потребують пояснення того, що можна очікувати в плані лікування, передбачуваних ускладнень та довгострокових перспектив. Точне оцінювання ризику повторення не може бути зроблене без діагнозу, і наявність пренатальної діагностики в наступних вагітностях буде залежати від того, чи є асоційована хромосомна аномалія, структурний дефект, який піддається виявленню за допомогою

ультрасонографії, або ідентифікована біохімічна чи молекулярна аномалія.

Оцінювання немовлят та дітей із вадами розвитку вимагає документального підтвердження детальної історії й фізичного обстеження. Знання батьківського та сімейного анамнезу може бути підказкою про етіологію. Будь-які порушення під час вагітності, включаючи можливий вплив тератогенів, а також виникнення будь-яких перинатальних проблем, повинні бути записані.

Дослідження дитини повинно включати пошук як основних, так і другорядних аномалій із документацією наявних аномалій і точних клінічних вимірювань та фотографічних записів, якщо це можливо. Необхідні розслідування можуть включати хромосомний аналіз та молекулярні, біохімічні або радіологічні дослідження.

Приклади тератогенів: наркотики, алкоголь, протисудомні препарати (фенітоїн, вальпроат натрію, карбамазепін), антикоагулянти (варфарин), антибіотики (стрептоміцин, тетрациклін), антималярійні, протиракові, екологічні хімікати, органічні ртуті, органічні розчинники.

Розділ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОГЕННОЇ ПАТОЛОГІЇ. КЛІНІКА І ГЕНЕТИКА ОКРЕМИХ ФОРМ МОНОГЕННИХ ХВОРОБ

Моногенні захворювання – розлади, спричинені успадкуванням одного дефектного гена, відомі як моногенні захворювання або порушення одного гена.

Існує понад 6 000 відомих одногенних розладів, що виникають у 1:200 новонароджених.

Деякими прикладами є муковісцидоз, серпоподібна клітинна анемія, синдром Марфана, хвороба Хантінгтона, спадковий гемохроматоз, м'язова дистрофія Дюшенна, гемофілія та хвороба Тея – Сакса.

Одногенні, або моногенні, захворювання можна поділити на три основні категорії: аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний і Х-зв'язаний розлади.

2.1. Синдром Марфана

Синдром Марфана є аутосомно-домінантним розладом (25 % випадків – нові мутації), що впливають на сполучні тканини, викликані мутацією в гені, який кодує фібрилін 1 (FBN1). Фібрилін є основним компонентом мікрофібрил, що дозволяє тканинам розтягуватися неодноразово без ослаблення. Оскільки фібрилін пацієнта є ненормальним, його сполучна тканина є меншою, ніж звичайна, що послаблює або пошкоджує підтримувальні структури всього тіла.

Антуан Марфан (1858–1942) уперше описав його в 1896 році. Синдром Марфана впливає на три основні органи організму: серце і систему кровообігу, кістки та м'язи, а також очі.

Частота захворювання становить принаймні 1 із 10 000.

Ознаки та симптоми

Опорно-рухова система (рис. 1):

- високий зріст;
- довгі кінцівки;
- арахнодактилія кистей і стоп;
- астенична конституція;
- вузький лицевий череп із «пташиним» виразом обличчя;
 - вузька та деформована лійкоподібна або кулеподібна грудна клітка;
 - кіфосколіотична деформація хребта;
 - гіпермобільність суглобів та сухожилок;
 - плоскостопість;
 - довге вузьке обличчя з глибокими очима;
 - високе вузьке піднебіння та скупчення зубів;
 - спондилолітіоз;
 - екстракція суглобів;
 - *rectus excavatum* (груднина пацієнта запала всередину);
 - *rectus carinatum* (грудна кістка випинається назовні й звужується).
 - вертикальна частина, що виступає (вертлюжна оболонка стає більш глибокою, ніж звичайно під час росту).

Система зору:

- ектопія лентис (підвивих кришталика);
- міопія (короткозорість);
- відшарування сітківки (може призвести до сліпоти);
 - глаукома;
 - катаракта;
 - блакитні склери;
 - гіперметропія високого ступеня;

- аніридія;
- афакія;
- колобома.

Розлади з боку ЦНС:

- анізокорія;
- ністагм;
- асиметрія сухожилкових рефлексів;
- пірамідні розлади.

Серцево-судинна система:

Близько 90 % хворих на синдром Марфана мають такі серцеві ускладнення:

- порушення внутрішньошлуночкової провідності;
- помірні ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та передсердя;
- зміни в магістральних судинах;
- аортальна недостатність;
- пролапс мітрального клапана;
- порушення внутрішньосерцевої геодинаміки;
- мітральна недостатність, пов'язана з розвитком міксоматозної дегенерації стулок, збільшенням їх площини, розширенням фіброзного кільця, подовженням хорд, «розбобтаністю» стулок та збільшенням пролабування;
- аортальна регургітація;
- інфекційний ендокардит;
- розширення кореня аорти та легеневої аорти;
- аневризми синусів Вальсальви;
- «висяче», «крапельне» серце.

Інші проблеми:

- спонтанний пневмоторакс;
- обструктивний апное уві сні;
- емфізема;
- striae (розтяжки шкіри);
- грижі.

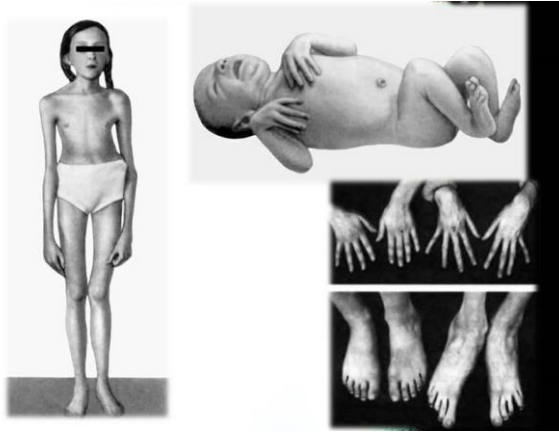


Рисунок 1 – Синдром Марфана

Діагностика

Діагноз синдрому Марфана ставлять на підставі сімейного анамнезу, вираженості симптоматики, фізикального огляду, результатів функціонального, рентгенологічного, офтальмологічного та генетичного досліджень, ЕКГ і ЕхоКГ та лабораторних досліджень.

Під час діагностування враховують фенотипичні діагностичні тести, що визначають співвідношення кисті та зростання, довжину середнього пальця, індекс статури Варги, тест великого пальця на арахнодактилію, тест охоплення зап'ястя.

ЕКГ визначає порушення ритму серця, виражену гіпертрофію міокарда.

ЕхоКГ виявляє дилатацію аорти, клапанну регургітацію, пролапс мітрального клапана, збільшення розмірів лівого шлуночка, розриви хорд.

Рентгенографія грудної клітки дозволяє побачити розширення дуги аорти та кореня, збільшення розмірів серця; рентгенографія кульшових суглобів показує протрузію вертлюжної западини.

КТ та МРТ серця і судин роблять для того, щоб виявити дилатацію й аневризму аорти; МРТ хребта показує ектазію твердої мозкової оболонки.

Аортографію проводять при підозрі на аневризму і розшарування аорти.

Біомікроскопія та офтальмоскопія показують ектопію кришталика.

Генетична ідентифікація показує зміни (мутації) в гені FBN1.

У разі синдрому Марфана вдаються до диференціальної діагностики з хворобами, подібними до синдрому; до них відносять: гомоцистинурію, уроджену контрактурну арахнодактилію (синдром Білса), спадкову артроофтальмопатію (синдром Стіклера), MASS-синдром, синдром Елерса – Данлоса, Лойка – Дітца, Шпрінцена – Голдберга, сімейну ектопію кришталика та ін.

Лікування

До терапії синдрому Марфана відносять консервативну й хірургічну корекцію серцево-судинних порушень, уражень скелета та органів зору.

Лікування насамперед спрямоване на профілактику розвитку захворювання та ускладнень у серцево-судинній системі. Якщо діаметр аорти до 4 см, хворому призначають антагоністи кальцію, β -адреноблокатори (пропранолол, атенолол) або інгібітори АПФ. Хірургічне втручання проводять лише тоді, коли діаметр аорти становить більше ніж 5 см при пролапсі мітрального клапана, недостатності клапанів серця, висхідної частини і розшаруванні аорти.

При синдромі Марфана виконують реконструктивні операції на аорті. В разі необхідності здійснюють протезування мітрального клапана. Хворим із синдромом Марфана призначають корекцію зору методом підбору окулярів і контактних лінз, а в складних випадках –

шляхом лазерного або хірургічного лікування хвороб зору. Дітям зі скелетними порушеннями проводять хірургічну стабілізацію хребта, ендопротезування кульшових суглобів, торакопластику.

Хірургічне лікування сколіозу передбачає випрямлення хребта металевими стрижнями і спресування хребців у випрямленому положенні.

Спондилолістезію лікують фіксатором у разі легкого ступеня ураження. Якщо прослизання перевищує 30 градусів, зруйнований хребет може потребувати хірургічної перебудови.

Pectus excavatum і *pectus carinatum* можна лікувати хірургічним шляхом. У *pectus excavatum* деформовані груднина та ребра піднімаються і випрямляються металевим стрижнем. Через чотири – шість місяців його видаляють в амбулаторних умовах.

Біль у ногах або кінцівках зазвичай купірують м'яким анальгетиком (ацетамінофеном). Пацієнтам із синдромом Марфана необхідно носити взуття на низьких підборах, використовувати спеціальні подушки або ортопедичні вставки.

Пацієнтам із синдромом Марфана потрібно провести ретельне обстеження очей, зокрема випробування на щілинній лампі для тестування на дислокацію об'єктива та короткозорості. Дислокацію можна лікувати комбінацією спеціальних окулярів та щоденним використанням офтальмологічних крапель 1 % атропіну сульфату або хірургічним шляхом. Глаукому можна лікувати ліками або хірургічним шляхом. Катаракти стають усе більш успішними в хірургії імплантата. Усім особам із синдромом Марфана необхідно знати ознаки відшарування сітківки (раптове розмивання зору в одному оці поступово погіршується без болю чи почервоніння).

Дітей із синдромом Марфана повинні оглядати стоматологи під час кожного обстеження для профілактики скупчення зубів і можливих невідповідностей та за необхідності звернутися до ортодонта.

Людам із синдромом Марфана потрібно уникати занять спортом або професій, що потребують важкої ваги, грубого фізичного навантаження чи швидких змін атмосферного тиску (наприклад, підводного плавання).

Однак регулярні дозовані фізичні вправи корисні для пацієнтів. Хорошим вибором будуть швидка ходьба, повільний темп бігу.

2.2. Фенілкетонурія

Фенілкетонурія (ФКУ), або фенілпіровиноградна олігофренія, являє собою успадкований аутосомно-рецесивний розлад, що характеризується дефіцитом ферменту фенілаланін-4-гідроксилази. Це сприяє накопиченню в рідинах і тканинах організму хворої дитини фенілаланіну та його похідних (фенілмолочна, фенілпіровиноградна і фенілоцтова кислоти, фенілетиламін, фенілацетилглутамін та ін). Вони токсично діють на центральну нервову систему, сприяють порушенню білкового обміну, а також метаболізму гормонів, гліко- і ліпопротеїдів.

Частота виникнення ФКУ становить 1 на 10 000 народжених, але захворюваність у кавказьких та індіанських популяціях вища, ніж в афроамериканських, латиноамериканських та азійських країнах. Майже з однаковою частотою захворювання трапляється у хлопчиків та дівчаток.

Одними з найважчих наслідків захворювання є ураження головного мозку і подальше порушення розвитку дітей, як психічного, так і фізичного. Крім того, виникають

розлади рухів і м'язового тонусу. Вперше класичну фенілкетонурию в 1934 році описав А. Феллінг.

Клінічні ознаки

Дитина з фенілкетонуриєю відразу ж після народження має цілком здоровий вигляд. Перші симптоми захворювання починають виявлятися у дитини віком 2–6 місяців. Такі діти бувають дуже млявими, дратівливими, неспокійними, їх не цікавить навколишній світ, можливе блювання. Психічна затримка розвивається поступово, і вона може не бути очевидною впродовж перших кількох місяців. Інтелект пацієнтів із ФКУ зазвичай нижчий, ніж IQ їх здорових однолітків.

Після 6 місяців такі діти значно відстають у психічному розвитку (близько 10 % страждають слабим ступенем олігофренії, а близько 60 % – ідіотією). Вони нормального або низького росту. Пізно починають прорізуватися зуби, трохи зменшуються розміри черепа, такі діти починають сидіти і ходити дуже пізно.

Для дітей із фенілкетонуриєю характерна своєрідна хода: вони ходять погойдуючись, невеликими кроками; стоять розставивши ноги, зігнуті в тазостегнових і колінних суглобах; сидять підібгавши ноги, що пов'язано з м'язовою гіпертонією.

Можуть спостерігатися інші симптоми:

- ненормальна поведінка (гіперактивні з безпредметними рухами ритмічні погойдування та атетоз);
- розвиток затримки мовлення;
- напади (25 %) та електроенцефалографічні аномалії (50 %);
- характерний запах тіла фенілоцтовою кислотою, що характеризується як затхлий або сміттєвий;
- легка пігментація тіла (обумовлена відсутністю меланіну, зміна кольору волосся, шкіри та очей);
- блювання;

- себорейний або екзематичний висип (незначний і зникає, коли дитина стає старшою);
- більшість дітей є гіпертонічними з гіперактивними глибокими сухожилковими рефлексами;
- мікроцефалія;
- видно верхню частину широко розставлених зубів;
- гіпоплазія емалі;
- затримка росту.

Діагностика

Діагностувати фенілкетонурію необхідно відразу після народження дитини, щоб запобігти тяжким наслідкам захворювання. Саме тому на 4–5-й день життя доношеної новонародженого і на 7-й день у недоношеного малюка в пологовому будинку беруть кров для обстеження на це захворювання. Первинним діагностичним тестом для ФКУ є вимірювання рівнів фенілаланіну в краплі крові, взятої з п'яти новонародженої дитини (тест Гат'єрі) (рис. 2).



Рисунок 2 – Аналіз крові немовляти на фенілкетонурію

Через 1 годину після годування спеціальний паперовий бланк просочують капілярною кров'ю. У тому разі, якщо в зразку крові концентрація фенілаланіну перевищує 2,2 мг%, таку дитину направляють на дообстеження, огляд та уточнення діагнозу в медико-генетичний центр. У цьому тесті ФКУ підтверджується появою бактерій, що ростуть навколо високих

концентрацій фенілаланіну в краплі крові. Існують такі способи діагностики фенілкетонурії: виявлення в сечі малюка фенілкетонів ще в пологовому будинку або ж визначення їх у крові та сечі дорослих людей за відповідної клінічної симптоматики. Для цього проводять тест на толерантність до фенілаланіну: людина випиває 10 г розчину фенілаланіну, а через деякий час визначають кількість утвореного в крові тирозину. Якщо показники становлять 9–10 грамів, така людина носієм фенілкетонурії не є. Пацієнти ФКУ демонструють високий рівень фенілаланіну та низький рівень тирозину в крові.

Лікування

Лікування ФКУ рекомендується дітям, в яких діагностують рівень фенілаланіну в крові 7–10 мг/дл або більше впродовж декількох днів підряд.

Дієтична терапія є найпоширенішою формою лікування пацієнтів із ФКУ. Фенілаланін фактично є незамінною амінокислотою. Дієти забезпечують дуже невелику кількість фенілаланіну та більшу кількість інших амінокислот, включаючи тирозин. Кількість допустимого фенілаланіну може трохи підвищуватися, коли дитина стає старшою. Дієти з ФКУ містять усі поживні речовини, які зазвичай потрібні для гарного здоров'я та нормального росту (вуглеводи, жири, вітаміни та мінерали). Забороняються продукти з високим умістом білка, такі як м'ясо, риба, курка, яйця, горіхи, боби, молоко та інші молочні продукти. Допускається невелика кількість білкової їжі (зерно та картопля) і продуктів із низьким умістом білка (деякі фрукти та овочі, дієтичний хліб і макаронні вироби). Виключають цукор, як заміну використовують дієтичну соду, що містить штучний підсолоджувач аспартам.

Аналізи крові потрібно проводити рано вранці, коли рівень фенілаланіну є найвищим. Усі пацієнти з ФКУ

повинні дотримуватися суворої контрольованої дієти все життя.

Медикаментозна терапія – *куван* (сапроптерин дигідрохлорид), перший препарат, що допомагає регулювати ФКУ. Препарат сприяє зниженню рівня фенілаланіну в крові у осіб із ФКУ, збільшуючи активність ферменту фенілаланін-4-гідроксилази. Куван ефективний лише для осіб, які мають деяку активність фенілаланін-4-гідроксилази. Особи, які приймають цей препарат, повинні продовжувати дотримуватися дієти, обмеженої фенілаланіном, і проводити аналізи крові для вимірювання рівня фенілаланіну.

Пацієнти з ФКУ, які одержують ранню і послідовну дієтичну терапію, можуть розвинути досить нормальну психічну здатність у межах приблизно п'яти точок IQ їх здорових однолітків. Для порівняння: пацієнти без лікування ФКУ зазвичай мають показники IQ нижче від 50.

Прогноз

ФКУ – невиліковне захворювання, але рання діагностика новонароджених, ретельний контроль та тривалий термін харчування можуть запобігти розвитку серйозної психічної нездатності та допомогти пацієнтам ФКУ жити нормальним, здоровим і довгим життям.

Профілактика

Батьки можуть провести генетичну експертизу, щоб обчислити ймовірність народження дитини з цією патологією.

Для діагностики захворювання на доклінічному рівні використовують програму масового обстеження новонароджених дітей у пологових будинках. Вона ґрунтується на виявленні в крові збільшеного рівня фенілаланіну.

Дуже важлива рання діагностика фенілкетонурії, оскільки лікування захворювання з народження повністю його купірує, і малюк виросте здоровим. Без відповідного лікування хвороба посилюється з віком, постійно накопичуються токсичні речовини, з організму ж вони виводяться в мінімальній кількості.

2.3. Гомоцистинурія

Гомоцистинурія описана в 1962 р. Карсеном і Нейлом. Термін «гомоцистинурія» насправді є описом біохімічної аномалії, хоча багато хто називає гомоцистинурію хворобою. Гомоцистинурія виявляється підвищеними рівнями гомоцистеїну в сечі. Це може бути спричинене різними біохімічними аномаліями, і є вісім різних змін генів, які, як відомо, зумовлюють виділення з надто великим умістом гомоцистеїну в сечі.

Етіопатогенез

Гомоцистинурія обумовлена аутосомно-рецесивним типом успадкування. На сьогодні відомо чотири типи метаболічних порушень, що можуть бути основою патології, у зв'язку з цим виділяють такі біохімічні варіанти захворювання:

– *гомоцистинурію I* – обумовлена відсутністю або зниженням активності ферменту цистіонін-*b*-синтази (класична гомоцистинурія);

– *гомоцистинурію II* – обумовлена відсутністю або зниженням активності ферменту N5, N10-метилентетрагідрофолатредуктази;

– *гомоцистинурію III* – обумовлена низькою активністю ферменту N5-метилентетрагідрофолату;

– *гомоцистинурію IV* – обумовлена відсутністю або зниженням активності ферменту гомоцистеїнтрансметилази, викликаними дефектом синтезу метилкобаламіну.

Найвідомішою і найпоширенішою причиною гомоцистинурії є відсутність цистатіонін-*b*-синтази («класична гомоцистинурія», спричинена дефіцитом цистатіонін-синтетази).

Безпосередні патогенетичні механізми патології пов'язані з порушенням метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну. Метаболічні процеси контролюються ферментами, при інактивації яких відбувається ензиматичний блок: у крові і тканинах накопичується проміжний продукт обміну метіоніну – гомоцистин, що виводиться із сечею; при цьому також зменшується вміст цистатіоніну й цистину. Можливою причиною порушення метаболічного шляху також може служити гіповітаміноз В6 і В12, а також фолієвої кислоти.

Гомоцистеїн бере участь у катаболізмі метіоніну. Метіонін є незамінною амінокислотою. Метіонін походить з дієтичного білка. Зазвичай кількість споживаного метіоніну більша, ніж потреба організму. Надмірний метіонін перетворюється на гомоцистеїн, який потім метаболізується в цистатіонін, а цистатіонін потім перетворюється на цистеїн. Цистеїн виділяється з сечею. Перетворення гомоцистеїну на цистатіонін *b*-синтази вимагає вітаміну В₆ (піридоксин). Якщо цистатіонін *b*-синтази відсутній, то гомоцистеїн не може бути розбитий на цистатіонін і цистеїн, а замість цього накопичується гомоцистеїн, підвищений рівень гомоцистеїну та метіоніну можна виявити в крові. Підвищений рівень гомоцистеїну призводить до розвитку захворювання, якщо його не лікувати, то він негативно впливає на множинні системи, включаючи центральну нервову систему, очі, скелет і судинну систему.

Класична гомоцистинурія має аутосомно-рецесивний тип успадкування. Всесвітня частота

інфікування осіб на дефіцит цистатіонін-*b*-синтази становить 1 на 350 000.

Клінічні ознаки

Прояви гомоцистинурії наростають поступово. Діти народжуються без будь-яких специфічних відхилень. Упродовж першого року життя розвивається помірно виражена гіпотрофія. Спроби усунути відставання у вазі та рості за рахунок додаткового введення до раціону білка у вигляді кефіру або сиру лише посилюють перебіг захворювання: зростає дефіцит маси тіла, порушується сон, дитина стає дратівливою і плаксивою, відзначають пізніше закриття тім'ячок, деформації кінцівок, затримка психомоторного розвитку.

Зазвичай яскраво виражена клініка гомоцистинурії розвивається впродовж перших 10 років життя, проте часто діагноз стає очевидним уже в ранньому дитячому віці.

Порушення опорно-рухового апарату:

– особи високі та худі з витонченням та подовженням кісток;

- довге вузьке обличчя;
- високе аroachне піднебіння (готичне піднебіння);
- килеподібна деформація грудної клітки;
- викривлення гомілок;
- довгі та худі пальці (арахнодактилія);
- кіфосколіоз;
- *pectus excavatum* або *pectus carinatum*;
- остеопороз;
- жорсткі суглоби;
- плоскостопість.

Очні симптоми:

- короткозорість;
- підвивих кришталика;
- тремтіння райдужки (іридодонез);

- астигматизм;
- глаукома;
- катаракта;
- відшарування сітківки;
- атрофія зорових нервів;
- розумова відсталість;
- порушення м'язового тонусу;
- гіперкінези;
- судомний синдром;
- порушення поведінки;
- психічні проблеми (депресія, хронічні проблеми поведінки, хронічні obsесивно-компульсивні розлади та порушення особистості);
- майже 50 % хворих мають артеріальні тромбози (оклюзії церебральних, коронарних, ниркових і периферичних судин, а також венозні тромбози).

Найбільш частою причиною смерті, спричиненої дефіцитом цистатіонін-*b*-синтази, є згустки крові, що утворюються у венах і артеріях (тромбоемболії), емболії легенів та інсульти. Ускладненням дефіциту цистатіонін-*b*-синтази є тяжкий передчасний атеросклероз.

Діагностика

Дефіцит цистатіонін-*b*-синтази діагностується новонародженим скринінгом: підвищений рівень метіоніну в крові. Скринінг проводять шляхом збирання крові з п'ятки дитини до виписування з пологового будинку, але принаймні через 24 години після народження. Якщо рівні підвищені, то виконують тестування для перевірки діагнозу. Якщо не визначено підвищений рівень метіоніну при скринінгу новонароджених, діагностику проводять шляхом виявлення низьких рівнів цистеїну в крові та сечі.

Пацієнти з підозрою на гомоцистинурію повинні направлятися до медичного генетика для аналізу генеалогічних даних і проведення молекулярно-генетичної

діагностики. Діагноз встановлюють за допомогою біохімічного дослідження крові та сечі: при гомоцистинурії в сечі, плазмі крові, лікворі виявляють значну кількість гомоцистину, підвищення вмісту метіоніну при зниженому рівні цистину. В біоптатах шкіри і печінки виявляють специфічний ферментативний дефект.

Рентгенологічне дослідження трубчастих кісток і хребта виявляє системний остеопороз. За допомогою електроенцефалографії реєструють порушення біоелектричної активності головного мозку, іноді пароксизмального характеру. Консультація офтальмолога дозволяє підтвердити характерні для гомоцистинурії порушення з боку зорової системи. Також хворі діти потребують спостереження й оцінювання розвитку з боку педіатра, невролога, ортопеда, психіатра. Диференціальну діагностику гомоцистинурії здійснюють із синдромом Марфана, наслідками родової травми і внутрішньоутробними інфекціями, іншими ензимопатіями.

2.4. Муковісцидоз (кістозний фіброз)

Муковісцидоз (кістозний фіброз) – системне спадкове захворювання, що обумовлене мутацією гена трансмембранного регулятора муковісцидозу і характеризується ураженням залоз зовнішньої секреції, тяжкими порушеннями функцій органів дихання і шлунково-кишкового тракту. Муковісцидоз успадковується за аутосомно-рецесивним типом із високою частотою популяції (від 1:1 000 до 1:3 500 серед новонароджених). Частота передавачів гетерозигот становить 5 % і вище. Ген муковісцидозу знаходиться в 7-й хромосомі і називається CFTR. Існує понад 500 відомих змін у гені CFTR, що можуть спричинити кістозний фіброз. Однак 70 % усіх людей із ненормальним геном CFTR мають один і той самий дефект, відомий як дельта-F508.

Білок CFTR допомагає виробляти слиз. Мюкус – це складна суміш солей, води, цукрів та білків, що очищає, змащує й виконує захисну функцію в організмі (легенях та підшлунковій залозі). Муковісцидоз впливає на здатність організму транспортувати сіль і воду до клітини та виходити з неї.

Кістозний фіброз в основному уражає осіб білого північноєвропейського походження.

Якщо обидва батьків гетерозиготні й носії мутованого гена, то ризик народження хворої на муковісцидоз дитини становить 25 %. За даними досліджень, частота гетерозиготного носійства патологічного гена дорівнює 2–5 %.

Патогенез

Ідентифіковано близько 1 000 мутацій гена муковісцидозу. Наслідком мутації гена є порушення структури та функції білка, що одержав назву трансмембранного регулятора муковісцидозу (TRM). Наслідками цього є згущення секретів залоз зовнішньої секреції, утруднення евакуації секрету і зміна його фізико-хімічних властивостей, що зі свого боку обумовлює клінічну картину захворювання. Зміни в підшлунковій залозі, органах дихання, шлунково-кишковому тракті реєструються вже у внутрішньоутробному періоді і з віком пацієнта неухильно нарастають. Виділення в'язкого секрету екзокринними залозами призводить до утруднення відтоку і застою з подальшим розширенням вивідних проток залоз, атрофією залозистої тканини і розвитком прогресуючого фіброзу. Активність ферментів кишечника і підшлункової залози значно знижена. Поряд із формуванням склерозу в органах має місце порушення функцій фібробластів. Установлено, що фібробласти хворих на муковісцидоз продукують циліарний фактор,

або М-фактор, який має антициліарну активність – порушує роботу війок епітелію.

На цей час розглядається можлива участь у розвитку патології легень у разі муковісцидозу генів, що відповідають за формування імунної відповіді (зокрема, генів інтерлейкіну-4 (IL-4) та його рецепторів), а також генів, що кодують синтез оксиду азоту (NO) в організмі.

Клінічні ознаки

Найбільш серйозні наслідки муковісцидозу виявляються в шлунково-кишковій системі, дихальних шляхах, потових залозах та чоловічій редукції. Симптоми розвиваються поступово.

Основними формами захворювання є:

1. Переважно легенева форма (респіраторна, бронхолегенева).
2. Переважно кишкова форма.
3. Змішана форма з одночасним ураженням шлунково-кишкового тракту і органів дихання.
4. Меконієва непрохідність кишечника.
5. Атипові й стерті форми (набряково-анемічна, циротична та ін.).

Респіраторна форма

Першими симптомами бронхолегеневої форми муковісцидозу є млявість, блідість шкірних покривів, недостатнє збільшення маси тіла при задовільному апетиті. У деяких випадках (тяжкий перебіг) із перших днів життя у хворого з'являється покашлювання, що поступово посилюється й набирає кашлюкоподібного характеру. Кашель супроводжується виділенням густого харкотиння, що при нашаруванні бактеріальної флори стає згодом слизисто-гнійним.

Підвищена в'язкість бронхіального секрету призводить до розвитку мукостазу і закупорення дрібних бронхів та бронхіол, що сприяє розвитку емфіземи, а в разі

повного закупорення бронхів – формування ателектазів. У дітей раннього віку у патологічний процес швидко втягується паренхіма легені, що призводить до розвитку тяжкої, затяжної пневмонії зі схильністю до абсцедування. Ураження легень завжди двобічне.

Під час об'єктивного обстеження відзначаються вологі дрібно- та середньопухирчасті хрипи, а при перкусії вислуховується коробковий відтінок звуку. У хворих може розвинутися токсикоз і навіть клініка шоку на фоні захворювань, що проходять з високою температурою тіла, або в спекотну пору року за значної втрати натрію і хлору з потом. Надалі пневмонія набирає хронічного перебігу, формуються пневмосклероз і бронхоектази, виникають симптоми «легеневого серця», легенева і серцева недостатність.

У клінічній картині привертає до себе увагу зовнішній вигляд хворого: бліда шкіра із землистим відтінком, акроціаноз, загальний ціаноз, задишка в спокої, бочкоподібна форма грудної клітки, деформації груднини за типом «клиноподібної» й деформації кінцевих фаланг пальців за типом «барабанних паличок» (рис. 3), обмеження рухової активності, зниження апетиту та зменшення маси тіла.



Рисунок 3 – Симптом барабанних паличок та годинникових скелець при муковісцидозі

Нечастими ускладненнями при муковісцидозі є пневмо- і піопневмоторакс, легенева кровотеча. При більш сприятливому перебігу муковісцидозу, що спостерігається в разі маніфестації захворювання в більш старшому віці, бронхолегенева патологія виявляється повільно прогресуючим деформівним бронхітом із помірно вираженим пневмосклерозом.

У разі тривалого перебігу захворювання до патологічного процесу залучається носоглотка: синусит, аденоїдні вегетації, поліпи носа, хронічний тонзиліт. Рентгенологічне дослідження легенів при муковісцидозі дозволяє виявити поширені перибронхіальні, інфільтративні, склеротичні зміни й ателектази на тлі вираженої емфіземи. При бронхографії відзначають наявність каплеподібних бронхоектазів, відхилень бронхів і зменшення кількості дрібних розгалужень, бронхи 3–6-го порядків мають вигляд чоток. При бронхоскопії нерідко виявляють невелику кількість густого в'язкого харкотиння, розміщеного у вигляді ниток у просвітах великих бронхів. Мікробіологічне дослідження харкотиння у хворих на муковісцидоз дозволяє виділити золотистий стафілокок, гемофільну та синьогнійну палички. Наявність синьогнійної палички в мокротинні є прогностично несприятливою ознакою для пацієнта.

Кишкова форма

Клінічна симптоматика кишкової форми обумовлена секреторною недостатністю шлунково-кишкового тракту. Порушення ферментативної активності шлунково-кишкового тракту особливо чітко виражене після переведення дитини на штучне вигодовування або прикорм і виявляється недостатнім розщепленням та всмоктуванням білків, жирів і меншою мірою вуглеводів. У кишечнику переважають гнильні процеси, що супроводжуються накопиченням газів, які призводять до

здуття живота, частих дефекацій, поліфекалії (добовий об'єм калових мас у 2–8 разів може перевищувати вікову норму). Після того як хвору на муковісцидоз дитину починають саджати на горщик, нерідко відзначається випадання прямої кишки (у 10–20 % хворих). Хворі скаржаться на сухість у роті, що обумовлено високою в'язкістю слини. Хворі з великим зусиллям переживають суху їжу, а під час їди вживають значну кількість рідини. Апетит у перші місяці збережений або навіть підвищений, але внаслідок порушення процесів травлення у хворих швидко розвиваються гіпотрофія, полігіповітаміноз. М'язовий тонус і тургор тканин знижені. Хворі скаржаться на біль у животі різного характеру: переймоподібний – при метеоризмі, м'язовий – після нападу кашлю, біль у правому підребер'ї – за наявності правошлункової недостатності, біль у ділянці епігастрію обумовлений недостатньою нейтралізацією шлункового соку в дванадцятипалій кишці за зниженої секреції підшлунковою залозою бікарбонатів.

Порушення нейтралізації шлункового соку може стати причиною розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки або виразкового процесу в тонкому кишечнику. Ускладненнями кишкової форми муковісцидозу можуть бути вторинна дисахаридозна недостатність, кишкова непрохідність, вторинний піелонефрит і сечокам'яна хвороба на тлі обмінних порушень, цукровий діабет має латентний перебіг при ураженні інсулярного апарату підшлункової залози. Порушення білкового обміну призводить до гіпопротеїнемії, що стає причиною розвитку в деяких випадках у дітей грудного віку набрякового синдрому.

Гепатомегалія (збільшення печінки) обумовлена холестазом. При біліарному цирозі в клінічній картині можна спостерігати жовтяницю, свербіж шкіри, ознаки

портальної гіпертензії, асцит. Цироз печінки в деяких хворих може розвинутися і без холестазу.

Змішана форма

Змішана форма муковісцидозу є найбільш тяжкою і включає клінічні симптоми як легеневої, так і кишкової форми. Зазвичай із перших тижнів життя хворого відзначаються тяжкі повторні бронхіти і пневмонії із затяжним перебігом, постійний кашель, кишковий синдром та різкі розлади харчування. Клінічна картина муковісцидозу відрізняється значним поліморфізмом, що й визначає варіанти перебігу захворювання. Відзначено залежність тяжкості перебігу муковісцидозу від термінів появи перших симптомів: чим молодша дитина до моменту маніфестації хвороби, тим тяжчий його перебіг і більш несприятливий прогноз. Ураховуючи поліморфізм клінічних проявів муковісцидозу, тяжкість перебігу прийнято оцінювати здебільшого характером і ступенем ураження бронхолегеневої системи.

Меконієва непрохідність

У 30–40 % хворих муковісцидоз діагностовано в перші дні життя у вигляді меконієвої непрохідності. Ця форма захворювання обумовлена відсутністю трипсину, що призводить до скупчення в петлях тонкого кишечнику (найчастіше в ілеоцекальній ділянці) щільного, в'язкого за консистенцією меконія.

У здорового новонародженого першорідний кал відходить на першу, рідше – на другу добу після народження. У хворій дитини відсутнє виділення меконія. До другого дня життя дитина стає неспокійною, живіт роздутий, відзначаються зригування і блювання з домішкою жовчі. Через 1–2 дні стан новонародженого погіршується: шкірні покриви стають сухі й бліді, на шкірі живота з'являється виражений судинний малюнок, тургор

тканин знижений, занепокоєння змінюється млявістю та адинамією, наростають симптоми інтоксикації й ексікозу.

Під час об'єктивного обстеження пацієнта відзначаються задишка і тахікардія, при перкусії живота – тимпаніт, при аускультатії перистальтика не прослуховується. Оглядова рентгенограма органів черевної порожнини дозволяє виявити роздуті петлі тонкого кишечника і спалі відділи в нижній частині живота.

Ускладненням меконієвої непрохідності може бути перфорація кишечника з розвитком меконієвого перитоніту. Нерідко на тлі непрохідності кишечника у хворих на муковісцидоз на 3–4-ту доби життя додається пневмонія, що має затяжний характер. Кишкова непрохідність може розвинутиися і в більш пізньому віці хворого.

Потові залози

Потовиділення рясніше, ніж зазвичай, і вимірювання солоності пота людини є найважливішим діагностичним тестом для муковісцидозу. Більш старші діти та дорослі з муковісцидозом компенсують цю додаткову втрату солі, вживаючи більше солоні їжі. Немовлята і маленькі діти страждають від наслідків (гаряча прострація). Теплопрострація відзначена летаргією, слабкістю, втратою апетиту і повинна розглядатися як надзвичайний стан.

Народжуваність

Дев'яносто вісім відсотків чоловіків із кістозним фіброзом є стерильними через повну непрохідність або відсутність трубки, яка несе сперму з ячок. Більшість жінок із кістозним фіброзом є здатними народжувати. У хлопчиків та дівчат статеве дозрівання затримується через наслідки поганого харчування або хронічної легеневої інфекції.

Діагностика

Діагноз муковісцидозу визначається даними клінічних та лабораторних методів обстеження пацієнта. З метою ранньої діагностики муковісцидоз входить до програми обстеження новонароджених на спадкові та уроджені захворювання. Досліджують рівень імунореактивного трипсину в сухій плямі крові. У разі позитивного результату тест повторюють на 21–28-й дні життя. У разі повторного позитивного результату призначають потовий тест.

Для встановлення діагнозу захворювання необхідна наявність чотирьох основних критеріїв:

- хронічного бронхолегеневого процесу;
- кишкового синдрому;
- випадків муковісцидозу в сібсів;
- позитивних результатів потового тесту.

Піт для дослідження збирають після електрофорезу з пілокарпіном. Мінімальна кількість поту, необхідна для одержання достовірного результату, становить 100 мг. Різниця між показниками натрію і хлору в пробі не повинна перевищувати 20 ммоль/л, в іншому випадку дослідження повторюють. При відпрацьованій методиці допустимо визначення одного з іонів. У здорових дітей концентрація іонів натрію і хлору в поті не повинна перевищувати 40 ммоль/л. Діагностично достовірним критерієм муковісцидозу є вміст іонів хлору вище від 60 ммоль/л і натрію – вище від 70 ммоль/л. Для підтвердження діагнозу потрібен позитивний триразовий потовий тест з вмістом хлоридів поту вище ніж 60 ммоль/л. Важливе значення в діагностиці муковісцидозу має копрологічне дослідження.

У копрограмі хворого на муковісцидоз найбільш характерною ознакою є підвищений вміст нейтрального жиру, але можлива наявність м'язових волокон,

клітковини та крохмальних зерен, що дозволяє визначити ступінь порушення ферментативної активності залоз шлунково-кишкового тракту. Під контролем даних копрологічного дослідження проводять корекцію дози панкреатичних ферментів.

Орієнтовними методами для діагностики муковісцидозу є визначення протеолітичної активності калу рентгенологічним тестом, активності ферментів підшлункової залози в дуоденальному вмісті, концентрації натрію в нігтях і секреті слинних залоз. Як скринінг-тест у періоді новонародженості використовують метод визначення підвищеного вмісту альбуміну в меконії – меконіальний тест (у нормі вміст альбуміну не перевищує 20 мг на 1 г сухої маси).

Особливе місце в діагностиці займає молекулярно-генетичне тестування. На цей час за наявності відомих мутацій у гені CFTR доступні ідентифікації 65–75 % хворих на муковісцидоз, що не дає можливості використовувати для верифікації діагнозу захворювання лише молекулярно-генетичне обстеження.

Загальні ознаки: відставання у фізичному розвитку, рецидивні хронічні захворювання органів дихання, поліпи носа, хронічний гайморит, хронічний бронхіт, рецидивний панкреатит, дихальна недостатність, хронічні коліти, холецистити в родичів.

Потовий тест: іонофорез із пілокарпіну.

Підвищення хлоридів більше ніж 60 ммоль/л – ймовірний діагноз.

Концентрація хлоридів більше ніж 100 ммоль/л – достовірний діагноз.

При цьому різниця щодо концентрації хлору й натрію не повинна перевищувати 8–10 ммоль/л. Потовий тест для встановлення остаточного діагнозу повинен бути

позитивним не менше ніж три рази. Потову пробу необхідно проводити кожній дитині з хронічним кашлем.

Хімотрипсин у випороженні: проба не стандартизована – нормативні значення розробляються в конкретній лабораторії.

Визначення жирних кислот у калі: в нормі менше ніж 20 ммоль/день. Межові значення – 20–25 ммоль/день. Проба позитивна при зниженні функції підшлункової залози не менше ніж на 75 %.

ДНК-діагностика найбільш чутлива і специфічна. Помилкові результати одержують у 0,5–3 % випадків.

Пренатальна ДНК-діагностика: дослідження ізоензимів тонкокишкової лужної фосфатази з навколоплідних вод можливо з 18–20-го тижня вагітності. Хибнопозитивні та хибнонегативні значення одержують у 4 % випадків.

Лікування муковісцидозу (кістозного фіброзу)

Лікування муковісцидозу симптоматичне. Важливе значення має харчування хворого. Добовий калораж повинен на 10–30 % перевищувати вікову норму за рахунок збільшення в раціоні білкового компонента. Потребу в білках задовольняють уживанням в їжу м'яса, риби, яєць, сиру. Споживання жирів значно обмежують. Можна використовувати жири, до складу яких входять жирні кислоти із середнім розміром ланцюга, оскільки їх засвоєння не залежить від активності ліпази підшлункової залози.

При дефіциті дисахаридаз у тонкому кишечнику з раціону виключають відповідні цукри (найчастіше лактозу). Їжу хворим завжди підсолюють, особливо у спекотну пору року і в разі високої температури, враховуючи великі втрати солей із потом. Хворому забезпечують вживання достатньої кількості рідини. До

харчування повинні входити продукти, що містять багато вітамінів, фруктові та овочеві соки, вершкове масло.

В обов'язковому порядку здійснюють корекцію порушеної функції підшлункової залози шляхом застосування панкреатину або комбінованих препаратів, що містять поряд із панкреатином інші кишкові ферменти і ліпотропні речовини (полізим, панзинорм, мексаза та ін.). Дозу ферментних препаратів підбирають індивідуально, орієнтуючись на дані копрологічного дослідження.

Показниками оптимального підбору дози є нормалізація випорожнення і відсутність у калі нейтрального жиру. Початкова доза препарату становить 2–3 г за 1 добу. Дозу поступово підвищують до появи позитивного ефекту. Для розрідження секретів шлунково-кишкового тракту і поліпшення їх відтікання застосовують ацетилцистеїн у таблетках і гранулах, що показано при холестазі, в'язкому дуоденальному вмісті, неможливості провести зондування. Лікування легеневого синдрому передбачає комплекс заходів, спрямованих на розрідження мокротиння і видалення його з бронхів. Із цією метою застосовують фізичні, хімічні та інструментальні методи. Муколітичну терапію проводять щодня впродовж усього життя пацієнта. Ефективність лікування підвищується при паралельному використанні аерозольних інгаляцій, ЛФК, вібраційного масажу, постурального дренажу. Кількість і тривалість інгаляцій визначають тяжкістю стану хворого. Як муколітичні препарати можна використовувати солянолужні суміші (1–2 % сольовий розчин – хлорид і карбонат натрію), бронхолітичні препарати, ацетилцистеїн (на одну інгаляцію 2–3 мл 7–10 % розчину), пульмозим (дорназа альфа). Постуральний дренаж проводять щоранку, вібраційний масаж – не менше ніж 3 рази за 1 добу.

Лікувальна бронхоскопія з промиванням бронхів ацетилцистеїном та ізотонічним розчином хлориду натрію

показана як екстрена процедура в разі відсутності ефекту вищеописаної терапії. У періоди загострення захворювання за наявності гострої пневмонії або гострої респіраторної вірусної інфекції показане застосування антибактеріальної терапії.

Антибактеріальні засоби вводять парентерально (напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини другого і третього покоління, аміноглікозиди, хінолони) і у вигляді аерозолів (аміноглікозиди: гентаміцин, тобраміцин). Враховуючи схильність пневмоній при муковісцидозі до затяжного перебігу, курс антибіотиків має становити не менше одного місяця, а іноді й більше.

За тяжкого перебігу пневмонії застосовують кортикостероїдні препарати впродовж 15 діб – 2 місяців. Преднізолон призначають із розрахунку 10–15 мг/кг на одну добу впродовж 10–15 днів. Потім дозу поступово знижують.

Антибіотики застосовують упродовж усього курсу кортикостероїдної терапії. Поряд з антибактеріальною та муколітичною терапією проводять повний комплекс лікувальних заходів, спрямованих на боротьбу з гіпоксією, серцево-судинними порушеннями, змінами кислотно-основного стану. Під час організації диспансерного спостереження за хворими на муковісцидоз в амбулаторних умовах необхідно здійснювати контроль за випорожненнями і масою тіла хворого, регулярно (1 раз на 3 місяці) проводити копрологічне дослідження з метою корекції дози препаратів підшлункової залози, навесні й у разі загострення процесу призначати курси вітамінотерапії (виправдане призначення подвійної дози жиророзчинних вітамінів А, Е, D у вигляді водних розчинів).

Родичів хворого необхідно навчити прийомів постурального дренажу, вібраційного масажу та догляду за пацієнтом. Поряд із заняттями лікувальною фізкультурою

рекомендовані дозовані фізичні навантаження і заняття спортом. При стійкій ремісії впродовж 6 місяців дозволяється проведення профілактичних щеплень.

Профілактика

Найбільш ефективними методами профілактики є медико-генетична консультація, а також раннє виявлення хвороби в періоді новонародженості, хоча в цьому разі мова йде не про профілактику хвороби, а про попередження її тяжких ускладнень.

2.5. Уроджений синдром гіпотиреозу

Уроджений гіпотиреоз – захворювання, спричинене зниженням або повним випаданням функції щитоподібної залози, яке існує при народженні.

Уроджений гіпотиреоз являє собою особливу форму гіпофункції щитоподібної залози. Вона уражає пацієнтів у той період розвитку, коли вся нервова система є дуже чутливою і може пошкодитися через тривалу нестачу гормонів щитоподібної залози. Якщо безпосередньо після народження не виявити порушення і не скоригувати його, то це призведе до розвитку кретинізму.

Причини

Здебільшого спричиняється зниження функції щитоподібної залози через порушення розвитку органа в ембріональному періоді (агенезія чи дисгенезія). При цьому розвивається повна функціональна неспроможність тканин щитоподібної залози або ж вона занадто мала. Причина цих пошкоджень невідома. Лише в поодиноких випадках змогли встановити генні мутації, які відігравали певну роль для розвитку щитоподібної залози, серед яких *FOXE1*, який кодує тиреоїдний фактор транскрипції 2 (TTF-2) і *PAX8*-ген, що кодує Paired-Box-Protein 8 (PAX-8).

Поряд із цим бувають порушення синтезу гормонів щитоподібної залози. Уроджені порушення синтезу

тироксину успадковуються за аутосомно-рецесивним типом, дефекти рецепторів до гормонів щитоподібної залози успадковуються аутосомно-домінантно. У загальному близько 85 % усіх уроджених гіпофункцій щитоподібної залози є спорадичними, інші 15 % – спадково обумовленими.

В окремих випадках гіпофункція має перехідну природу. Такі випадки спричиняються потраплянням через плаценту до дитини медикаментів чи материнських блокуючих антитіл, дефіцитом йоду чи навпаки надмірним його споживанням. Порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи – так звана центральна, вторинна чи третинна гіпофункція – зі зниженою продукцією тиреотропного гормону (ТТГ) чи тиреотропін-рилізінг-гормону (ТРГ, тиреоліберин) є екстремально рідкісним явищем, однак вони не виявляються під час звичайного скринінгового обстеження.

Клінічні ознаки

Гормони щитоподібної залози мають дуже велике значення для розвитку майже всіх систем органів і більшість дітей при народженні спочатку нічим не відрізняються. Це обумовлено материнськими гормонами щитоподібної залози, які проникають через плаценту і, як мінімум, частково захищають навіть ті плоди, в яких щитоподібна залоза повністю відсутня. У пуповинній крові цих дітей концентрація тироксину (T_4) становить від 33 до 50 % від рівня здорових дітей. У 5 % найтяжчих випадків можна виявити велике тім'ячко, значне незрощення черепних швів, великий язик і пупкову грижу. З посиленням розпаду материнського тироксину виникають нові симптоми. Такі немовлята погано смокчуть, страждають запорами, байдужі до доквілля і багато сплять. Часто їх потрібно спеціально будити для годування. Голос може бути грубим і сиплим, шкіра на дотик холодна,

слабий тонус м'язів (гіпотонія), рефлекс ослаблені. Жовтяниця новонароджених, обумовлена сповільненим дозріванням печінки, може затягнутися. Збільшену щитоподібну залозу (зоб, струма) виявляють у 5–10 % дітей, найчастіше при уродженому порушенні синтезу тироксину (рис. 4).



Рисунок 4 – Зовнішній вигляд дитини з уродженим синдромом гіпотиреозу

Якщо захворювання не розпізнається і не лікується, на другому – третьому місяцях життя виявляють затримку росту. Чим пізніше розпочате лікування, тим нижчим буде розумовий розвиток дитини. Якщо почати лікування в перші три місяці, в середньому коефіцієнт інтелекту (IQ) становитиме 89 (розмах 64–107), якщо почати лікування на 4–6-му місяцях – 71 (розмах 35–96) і якщо лікування вперше застосували після шести місяців – 54 (розмах 25–80). Іншими віддаленими наслідками є порушення координації дрібної та великої моторики, порушення рівноваги (атаксії), зниження і підвищення м'язового тону, порушення мовлення, уваги, косоокість.

Діагностика

Оскільки рання діагностика є надзвичайно важливою для нормального розвитку дітей, діагноз установлюють у більшості розвинених країн унаслідок масового дослідження новонароджених (скринінг новонароджених). В Україні визначають вміст тиреотропного гормону (ТТГ) в так званій сухій краплі. За недостатньої продукції гормонів щитоподібної залози ТТГ значно підвищується. Проте при застосуванні цього методу пропускають рідкісні випадки центрально обумовленого вторинного чи третинного гіпотиреозу.

У США більшість скринінг-програм визначають спершу концентрацію T_4 і лише при зниженні його додатково визначають тиреотропін.

Забір крові повинен бути обов'язково проведений уже на третю добу життя. Якщо новонародженого відпускають раніше чи переводять, можна провести забір ще раніше. Але тоді аналіз потрібно ще раз повторити.

У позитивному випадку потрібно терміново провести підтверджувальний тест на визначення тиреотропіну, вільного T_3 і T_4 .

Якщо результат підтвердить гіпофункцію щитоподібної залози, можна провести додаткові обстеження для з'ясування природи захворювання. До них належать, крім визначення тиреоглобуліну, обстеження тканин щитоподібної залози і процесу утворення гормонів. Передусім це візуалізаційні методи: УЗД і скінтиграфія щитоподібної залози. Оскільки результати досліджень не впливають на лікування, їх не потрібно проводити в обов'язковому порядку. Якщо є дані про захворювання щитоподібної залози в матері, можна визначити подібність форм аутоантитіл щитоподібної залози в матері та дитини. Якщо подібність підтвердиться, захворювання може мати перехідний (тимчасовий) характер. При виникненні

підозри на надлишок чи нестачу йоду як причину гіпотиреозу можна дослідити рівень йоду в сечі.

Лікування

Ураховуючи незворотність пошкодження нервової системи при уродженому гіпотиреозі, лікування потрібно починати якомога раніше. Не потрібно очікувати результатів необов'язкових методів обстежень, лікування повинно починатися безпосередньо після забору крові для підтвердження діагнозу при позитивному результаті скринінгу. Мета лікування полягає в якнайшвидшій нормалізації вмісту T₄ з подальшою нормалізацією рівня ТТГ у крові. Усунення дефіциту гормону вирівнюється призначенням левотироксину у відносно високих вихідних дозах. Через два тижні можна зменшити дозування відповідно до результатів контрольного рівня ТТГ і T₄ в крові. У подальшому доза гормону повинна бути адаптована відповідно до підвищеної потреби, обумовленої фізичним розвитком дитини.

При виникненні сумнівів щодо стійкості гіпотиреозу після першого дня народження потрібно зробити перерву щодо вживання гормону. На думку американських фахівців, це доцільно зробити на четвертому році життя.

В іншому випадку замісну терапію потрібно проводити пожиттєво. Якщо доведено, що причиною гіпофункції є нестача йоду, лікування проводять препаратами йоду.

Прогноз

Прогноз для хворих дітей залежить від терміну встановлення діагнозу. Якщо гіпофункція виявлена впродовж перших двох тижнів та адекватно пролікована, то в дорослому віці спостерігається лише невелика різниця в рівні розумового розвитку, шкільній успішності і нейрофізіологічних тестах порівняно зі здоровими

однolitками. Якщо лікування почалося дещо пізніше, фізичний розвиток може ще нормалізуватися, однак розумовий розвиток залишиться зниженим.

2.6. Нейрофіброматоз

Нейрофіброматоз – полісистемне, поліорганне, спадкове захворювання з аутосомно-домінантним моногенним типом успадкування, яке відносять до групи факоматозів. Останні становляють групу спадкових захворювань, за яких загальним фактором є ураження нервової системи та шкіри, рідше – кісткової тканини, очей, інколи – внутрішніх органів.

Етіологія

Достеменно невідома. На сьогодні розглядають ендокринну, дизонтогенетичну і неврогенну теорії виникнення нейрофіброматозу. У розвитку нейрофіброматозної тканини беруть участь як нервові волокна, так і сполучнотканинні елементи ендо- та периневрію. Найбільше аргументів є на користь дизембріогенетичної теорії, згідно з якою доказом участі в розвитку нейрофіброматозу ектодерми є ураження нервової системи і шкіри, а мезодерми – кісткової тканини. Є теорії про те, що процес запускається внаслідок хромосомних аберацій у 22-й чи 17-й хромосомі.

Патогенез

Підґрунтям патологічних змін є порушення утворення з гена протеїну NF1 або NF2 (нейрофібромін). Цей білок – супресор пухлин і тому є регулятором сигналу проліферації та диференціації клітин. Дисфункція нейрофіброміну може впливати на регуляцію і спричиняти неконтрольовану проліферацію клітин.

Клінічні ознаки



Рисунок 5 – Шкірні прояви нейрофіброматозу

нормальних тканин. Із віком у дітей поступово виникають

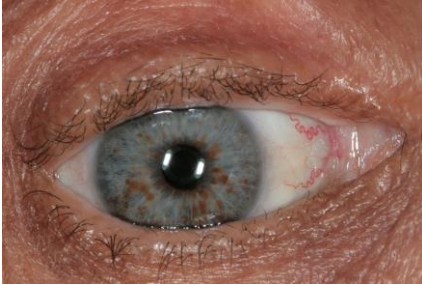


Рисунок 6 – Очні симптоми нейрофіброматозу

безболісна деформація м'яких тканин обличчя, щелеп, рухливість зубів, пігментні плями. Можливе порушення зору на боці ураження. Постійними клінічними ознаками нейрофіброматозу є пігментні плями, пухлини шкіри і підшкірної жирової клітковини, нервів, фізичні та психічні порушення, які в третині випадків з'являються з народження, у двох третин хворих – із віком.

Перша ознака – *пігментні плями* (рис. 5). Вони мають світло-кавовий колір, найбільше локалізуються на внутрішній поверхні кінцівок, у ділянках спини, паху. Над поверхнею шкіри не піднімаються. Поряд із пігментними плямами можуть бути депігментовані ділянки шкіри, що нагадують вітиліго. На очах можуть з'явитися вузлики Ліша, що виявляються плямами відтінку світлої кави на райдужці ока біля зіниць (рис. 6).

Другою ознакою є пухлини шкіри і підшкірної жирової клітковини, які виявляють у двох третин. Вони проявляються у трьох формах.

Слоновість. Для неї при нейрофіброматозі характерна деформація обличчя через пухлину, що охоплює кілька ділянок. Частіше це відбувається в скроневій, привушній, щічній ділянках. Таку деформацію виявляють відразу після народження, вона збільшується впродовж перших 2–3 років життя. Шкіра над нею спочатку звичайного кольору, зберігає свій тургор та еластичність, однак із віком темнішає, атрофується і звисає складками.

Вузлуваті утвори (рис. 7)



**Рисунок 7 –
Вузлуваті утвори**

При цьому спостерігають велику кількість новоутворень у вигляді різного розміру вузлів, розміщених на обличчі та тулубі. Характерні збільшення окремих вузлів і утворення нових через певний проміжок часу від 2–3 місяців до 2–3 років. Потім відбувається період ремісії, якщо пухлини не змінюються ані кількісно, ані якісно. Пігментні плями на шкірі частіше супроводжують цю форму нейрофіброматозу.

Масивні пігментовані нейрофіброми. Вони частіше локалізуються на волосистій частині голови. Шкіра тут тісно пов'язана з пухлиною, пігментована – темно-коричневого забарвлення, волосся з часом у цій ділянці може випадати. Якщо пухлина локалізується на обличчі, вона також має таке забарвлення. Функція шкірних залоз підвищена, тому їх секрет накопичується в складках

пухлини, що надає обличчю маслянистого вигляду, ускладнює його гігієну. Для цієї групи уражень інші ознаки нейрофіброматозу не типові.

Третя ознака – *пухлини нервів*. При цьому уражається периферична нервова система. Пухлини являють собою вузли веретеноподібної або неправильної форми, що міцно охоплюють нервові волокна. Клінічно пухлини нервів можуть ніяк не виявлятися, лише при хірургічному втручанні можна побачити їх у вигляді білих безкапсульних новоутворень і видалити. В окремих випадках хворих турбують парестезія, анестезія або гіперестезія оточуючих тканин.

Четвертою ознакою є *фізичні й психічні* порушення, зокрема пізній розвиток вторинних статевих ознак, акромегалія, порушення діяльності вищої нервової системи у вигляді псевдопсихоорганічного синдрому, що виявляється олігофренією, затримкою розвитку мови і пізнавальних функцій, які спостерігають у більшості пацієнтів.

Усі чотири ознаки входять до діагностичної *тетради Дарньє*. Часто спостерігають різні аномалії зубощелепної системи, що виявляються деформаціями альвеолярного відростка – порушеннями прикусу, гіпоплазією емалі, адентією, флюорозом зубів, макроглосією.

Необхідно розуміти, що всі ознаки рідко відбуваються разом, бо різним типам нейрофіброматозу властиві певні особливості.

На сьогодні розрізняють **чотири типи** нейрофіброматозу:

Нейрофіброматоз I типу – один із типів нейрофіброматозу. Є найпоширенішою моногенною спадковою хворобою, що призводить до виникнення пухлин у людини. NF1 є офіційним міжнародним

генетичним символом нейрофіброматозу цього типу. Тип успадкування – аутосомно-домінантний. Частота виникнення захворювання в чоловіків і жінок однакова, спостерігається приблизно в кожного 3 500-го новонародженого. Ризик успадкування дитиною цієї патології за наявності НФ1 в одного з батьків дорівнює 50 %, в обох – 66,7 %. Ген картирований у 17-й хромосомі.

Нейрофіброматоз II типу – аутосомно-домінантна спадкова хвороба, один із типів нейрофіброматозу. Характеризується утворенням численних доброякісних пухлин, переважно зі шванівських клітин (шваном), рідше – менінгіом та епендіом. NF2 є офіційним міжнародним генетичним символом нейрофіброматозу цього типу.

Нейрофіброматоз III типу трапляється рідко, характеризується утворенням нейрофібром на долонях, блідими, відносно великими пігментаціями відтінку кави з молоком, двобічними невриномами присінково-завиткових нервів, менінгіомами задньої черепної ямки і верхньошийного відділу хребта, спінальними та параспинальними нейрофібромами, відсутністю вузликів Ліша (гамартом райдужки) і пухлини ЦНС, що швидко розвиваються на другому або третьому десятку життя.

Нейрофіброматоз IV типу також є рідкісним. Клінічно нагадує нейрофіброматоз I типу, але немає вузликів Ліша.

Діагностика

Діагностика нейрофіброматозу ґрунтується на скаргах, даних клінічного (наявності ознак тетради Дарньє), лабораторного, патоморфологічного та інструментального обстежень. Наявність у сім'ї подібних випадків полегшує діагностику.

Лабораторно-інструментальне обстеження

У половини хворих у клінічному аналізі крові виявляють непостійний лейкоцитоз та еозинофілію. Для діагностики нейрофіброматозу використовують на сьогодні такі підтверджувальні методи:

- МРТ;
- комп'ютерну томографію (КТ);
- ЕЕГ;
- дослідження очей за допомогою щілинної лампи;
- генетичне тестування;
- патогістологічні методи.

Усі *МРТ- і КТ-ознаки* при цьому поділяють на три групи:

- перша група – загальні зміни скелета, що мають уроджений характер. До них відносять потовщення, дисплазію і подовження кісток кінцівок, черепа і лицевого скелета;

- друга група – місцеві зміни, що виникають унаслідок утворення пухлин із кісток. Виявляються вони у вигляді деструкцій, екзостозів, періостальних нашарувань, простих дефектів;

- третя група – «гіпертензивні» зміни, що виникають через підвищення внутрішньочерепного тиску в черепі при оклюзії лікворних шляхів пухлинами.

Лікування

Лікування дітей із нейрофіброматозом багатоетапне, тривале, вимагає втручання різних фахівців (стоматолога, окуліста, нейрохірурга, педіатра тощо). Лікування спрямоване на відновлення порушених функцій жування, ковтання, дихання, зору, усунення деформацій м'яких тканин і кісток.

Прогноз

Прогноз змінюється залежно від типу пухлини, що розвивається. Оскільки пухлини ростуть, вони починають

знищувати оточуючі нерви і структури. Це руйнування може призвести до сліпоти, глухоти, дедалі меншої рівноваги та ускладнення координації. Деформації кісток і хребта можуть перешкоджати ходьбі та руху. Якщо розвиваються ракові захворювання, прогноз погіршується залежно від конкретного типу раку.

2.7. Синдром Елерса – Данлоса

Синдром Елерса – Данлоса (недосконалий десмогенез Русакова, синдром Черногубова – Елерса – Данлоса) – це група спадкових системних захворювань сполучної тканини, спричинених дефектом у синтезі колагену. Залежно від окремої мутації серйозність синдрому може змінитися від помірного до небезпечного для життя.

Синдром названий на честь двох дерматологів, які ідентифікували його на початку ХХ століття: Едварда Елерса (1863–1937) з Данії та Анрі-Олександра Данлоса (1844–1912).

Клінічні ознаки

Симптоми сильно варіюються залежно від типу хвороби. Хвороба зазвичай уражає суглоби, шкіру і кровоносні судини, із симптомами, такими, що дуже гнуться суглоби (рис. 8); гладка або еластична, що легко пошкоджується шкіра; неправильне загоєння ран і формування шрамів; маленькі й тендітні кровоносні судини.

Усі форми зачіпають суглоби, спричиняючи гіперрухливість, вони виходять за межі нормального діапазону рухів. У результаті особи із синдромом Елерса – Данлоса більш схильні до різних травм, таких як вивихи, підвивихи, розтягнення зв'язок, деформація й іноді розрив м'яких тканин.



**Рисунок 8 –
Гіперрухливість суглобів**

Оскільки синдром часто не діагностується, деякі випадки вважають за жорстоке поводження з дітьми.

Класифікація

За винятком типу гіперрухливості, були ідентифіковані й ототоженні окремі мутації – вони можуть бути точно визначені генетичним аналізом (табл. 1).

Тип «гіперрухливість»

Тип 3 трапляється в 1 особи на 10 000–15 000, що робить його найпоширенішим варіантом хвороби. Ознаки та симптоми можуть бути не діагностовані лікарями або зазвичай помилково діагностовані як фіброміалгія і звичайно хворим не ставлять діагнозу, поки не виявлять серйозних ускладнень. Діагностику здійснюють в основному за допомогою клінічних спостережень.

Основні ознаки та симптоми:

- вільні, нестабільні суглоби, схильні до: розтягування, вивихів, підвивихів (частковий вивих), перерозгинання суглобів;
- плоскостопість;
- високе й вузьке піднебіння;
- легкі синці;
- легко пошкоджується оксамитово-гладка шкіра;
- ранній початок остеопорозу (зазвичай виявляється після 30 років);

Таблиця 1 – Класифікація типів гіперрухливості

Тип	Номер	Опис	ОМІМ	Ген (и)
Гіперрухливість (Hypermobility)	Тип 3	Уражає 1 особу на 10 000–15 000, спричинений аутосомно-домінантним механізмом. Виникає в результаті мутації будь-якого з двох генів, які викликають судинний тип і синдром Елерса – Данлоса з дефіцитом тенасцину-Х відповідно. Виявляється в гіперрухливості суглобів, ураження шкіри виражене менше. Характерні хронічні м'язово-скелетні болі	130020	<i>COL3A1, TNXB</i>
Класичний (Classical)	Типи 1 і 2	Уражає приблизно від 2 до 5 осіб на 100 000. Зачіпає колаген типу V, а також колаген типу I	130000, 130010	<i>COL5A1, COL5A2, COL1A1</i>
Судинний (Vascular)	Тип 4	Уражає приблизно 1 особу на 100 000. Викликаний аутосомно-домінантним дефектом у синтезі колагену типу III	130050	<i>COL3A1</i>
Кіфосколиоз (Kyphoscoliosis)	Тип 6	Аутосомно-домінантний дефект, що викликає недолік ферменту лізин-гідролази. Нечасто трапляється, описано більше ніж 60 випадків	225400, 229200	<i>PLOD1</i>
Артрохалазія (Arthrochalasia)	Типи 7A і B	Уражає колаген типу I. Дуже рідкісний, описано близько 30 випадків	130060	<i>COL1A1, COL1A2</i>
Дерматоспараксіс (Dermatosparaxis)	Тип 7C	Також дуже рідкісний, описано близько 10 випадків	225410	<i>AD</i>

– ураження серця: набута вада серця (така як пролапс мітрального клапана, що створює підвищений ризик інфекції (ендокардит) під час операцій (також можливий розвиток до дуже небезпечного для життя ступеня при пролапсі мітрального клапана).

Інші симптоми та ускладнення можуть включати:

– низьку щільність кісток (остеопенія) – попередник остеопорозу;

– м'язову слабкість, часто ускладнюється холодною погодою;

– деформації хребта, такі як сколіоз (викривлення хребта), кіфоз (горб у грудному відділі), en: Tethered spinal cord syndrome, базилярна інвагінація (cranial settling), а також мальформація Арнольда – Кіарі (ураження довгастого мозку, мозочка, виражені потиличним болем, порушеннями ковтання, атаксією та іншими симптомами);

– функціональні розлади кишечника (функціональний гастрит, синдром роздратованого кишківника);

– стискання нервів (синдром зап'ястного каналу, парестезія, невралгія трійчастого нерва);

– хворобу Рейно;

– міалгію (біль у м'язах) та артралгії;

– надмірну втому;

– передчасний розрив амніона (викидень) під час вагітності, en: Premature rupture of membranes.

Немовлята з гіперрухливістю суглобів мають слабкий м'язовий тонус (м'язова гіпотонія), що може затримати розвиток таких моторних навичок, як самостійне присаджування, вставання й ходіння.

Біль, що й супроводжує цей стан, є серйозним ускладненням.

Класичний тип

При старій системі класифікації він був поділений на два типи: тип I (тяжкий) і тип II (помірний). Уражає приблизно від 2 до 5 осіб на 100 000, і є другим за

поширеністю. Уражає колаген V і I типів. Важливі симптоми зачіпають шкіру та суглоби. Хворі зазвичай мають такі прояви:

- гладка, дуже еластична шкіра, легко пошкоджується;

- потворні або надзвичайно великі шрами, особливо на лобі, колінах, ліктях і підборідді;

- гіперрухливість суглобів, мають тенденцію до вивихів, розтягування зв'язок і підвивихів (зазвичай у колінному суглобі, плечі, п'ястково-фаланговому суглобі та скронево-щелепному суглобі).

Унаслідок зниженого м'язового тонусу в немовлят може бути порушений розвиток моторних навичок.

На сьогодні не існує певного тесту для діагностики цього типу синдрому. І ДНК аналіз, і біохімічні дослідження використовують для виявлення уражених хворобою. У деяких випадках біопсія шкіри була визнана корисною при встановленні діагнозу. На жаль, ці тести не досить надійні, щоб виявити всіх хворих. Якщо в родині є кілька хворих членів, то можна провести внутрішньоутробну ДНК-діагностику.

Судинний тип

Уражає приблизно 1 особу на 100 000, викликаний аутосомним домінантним дефектом у синтезі колагену типу III; IV тип є найнебезпечнішим різновидом синдрому. Проведені дослідження визначають очікувану тривалість життя приблизно до 48 років. Проте ця цифра ймовірно спотворена і базується на факті, що цей тип (як усі інші типи синдрому) істотно не виявляють, і висока пропорція смертельних випадків спричинена посмертним діагностуванням. Підвищення обізнаності серед лікарів і населення може допомогти зробити цю цифру більш точною та скоротити кількість передчасних смертей.

Ознаки та симптоми:

– гіперрухливість, найбільш очевидна на пальцях рук і ніг;

– тендітні стінки судин оболонки органів і ніжної шкіри, мають схильність до розриву або утворення аневризми;

– хворі зазвичай мають тонку, бліду й прозору шкіру (можна бачити вени на грудях);

– артеріальна, кишкова, маткова крихкість судин або тріщини, розриви;

– великі синці.

Деякі пацієнти мають характерні риси обличчя (великі очі, маленьке підборіддя, тонкий ніс і губи, м'які вуха) і маленький зріст.

У результаті можливості маткового розриву вагітність може виявитися небезпечною для життя. Доступне лабораторне тестування. Шкірна біопсія може бути доказом аномальної структури колагену. Цей біомеханічний аналіз виявляє більше ніж 95 % випадків. Лабораторне тестування рекомендоване особам, які мають два або більше зазначених симптомів. ДНК-аналіз може виявити зміни в межах гена COL3A1. Ця інформація допомагає в передпологовій генетичній консультації, коли один із батьків діагностований і відома його генетична мутація або був продемонстрований біомеханічний дефект.

Тип «кіфосколиоз»

Тип VI дуже рідкісний, виявлено більше ніж 60 випадків, передається аутосомно-рецесивним механізмом. Основним симптомом є загальна нестабільність (неміцність) суглобів. У немовлят спостерігаються слабкий м'язовий тонус, затримка в розвитку моторних навичок, прогресуюче впродовж життя ненормальне викривлення хребта – сколіоз, при якому зазвичай хворі не можуть ходити до 20 років. Легко ранимі очі та шкіра, також можлива уразливість кровоносних судин. Спостерігаються: спонтанне

відшарування сітківки, крововиливи у склоподібне тіло, розриви очного яблука і рогівки, склер. Також у кістках може бути знижена щільність. Існує чотири основних медичних критерії для діагностики цього типу.

- гіперрухливість суглобів;
- слабкий м'язовий тонус у новонароджених;
- прогресуючий із народження сколіоз;
- тендітні (уразливі) очі, що може надати блакитного відтінку склерам або спричинити розрив очей.

Викликаний змінами в хромосомі 1 гена PLOD, що кодує фермент лізил-гідролазу. Можливий лабораторний тест, у ньому вимірюється вміст в сечі hydroxylysyl pyridinoline'a. Він дуже чутливий і специфічний для цього типу синдрому, рекомендується немовлятам із трьома і більше основними симптомами. Внутрішньоутробний аналіз застосовують, якщо відомо про існуючий ризик: діагностовані хворі члени сім'ї, які мають позитивні результати тестування. Вищезгаданий амніоцентез може бути виконаний, якщо зародкові клітини беруть з амніотичної рідини і виміряна активність ферменту.

Діагностика:

- клінічні симптоми;
- родинний анамнез;
- біопсія шкіри (для діагностики судинних та артрохалізаційних типів синдрому);
- аналіз сечі (для типу кіфосколіозу).

Лікування

Лікування немає, але існує терапія (догляд), що пом'якшує наслідки хвороби.

Медична терапія спирається на керування симптомами і намагається запобігти подальшим ускладненням.

Великі добові дози (1–4 г) вітаміну С можуть зменшити синці та допомогти в загоєнні ран. У терапії

пропонується захищати шкіру сонцезахисним кремом та уникати діяльності, що призводить до травм суглобів.

Прогноз

Прогноз для осіб із синдромом Елерса – Данлоса залежить від типу. Більшість людей матимуть сприятливий прогноз. Особи із судинними типами мають підвищений ризик фатальних ускладнень.

Розділ 3

СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ.

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ СПАДКОВИХ ХВОРОБ, РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА СОЦІАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ

Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР) – найчисленніша група аутосомно-рецесивних захворювань.

Переважає частина спадкових метаболічних розладів пов'язана з мутацією генів, що кодують ферменти (ферментопатії або ензимопатії). Класичним прикладом може бути група захворювань, обумовлених порушеннями обміну амінокислот.

Спадкові хвороби обміну можуть бути пов'язані також із порушенням структури клітинних рецепторів і каналів, транспортних білків, імунного захисту, системи виділення кінцевих продуктів метаболізму. У разі ферментопатій серед гетерозигот синтезується до 50 % ферменту і цього достатньо для забезпечення функції, тому більшість ферментопатій успадковується як рецесивні захворювання (аутосомно-рецесивні або зчеплені з Х-хромосою). СХОР пов'язані з порушенням будови структурних білків, можуть бути рецесивними і домінуючими.

Існують різноманітні класифікації СХОР: за типом успадкування, за характером метаболічних порушень, за клінічними проявами та ін., жодна з яких не є вичерпною.

За принципом провідних порушень обміну речовин виділяють такі типи:

1. Порушення обміну амінокислот (аміноацидурії) – фенілкетонурія, гомоцистенурія, альбінізм, алкаптонурия та ін.

2. Порушення обміну вуглеводів – галактоземія, глікогенози та ін.

3. Порушення обміну ліпідів – ліпідози плазматичні (сімейна гіперхолестеринемія) і ліпідози клітинні –

гангліозидози (хвороба Тея – Сакса), цереброзидози (хвороба Гоше) та ін.

4. Порушення обміну пуринів і піримідинів – синдром Леш – Ніхана, окремі форми подагри та ін.

5. Порушення обміну амонієвих сполук – дефіцит орнігінтранскарбамілази, гіпераргінінемія.

6. Порушення обміну порфіринів – гостра інтермітуюча порфірія та ін.

7. Порушення білірубінового обміну – синдроми Дабіна – Джонсона, Кріглера – Найяра та ін.

8. Порушення обміну органічних кислот (органічні ацидемії) – пропіон, метилмалонова, ізовалеріанова ацидемії.

9. Порушення обміну металів – хвороба Вільсона – Коновалова – Коновалова (обмін міді), гемохроматоз (обмін заліза) та ін.

10. Порушення синтезу гормонів – гіпотиреоз, природжена гіперплазія надниркових залоз.

11. Спадкові хвороби обміну сполучної тканини – мукополісахаридози, хвороба Марфана, синдром Елерса – Данло та ін.

12. Порушення транспорту хлоридів – муковісцидоз.

13. СХОР транспортних систем нирок (тубулопатії) – цистинурія, вітамін-Д-резистентний рахіт та ін.

14. Спадкові гемоглобінопатії.

15. Лізосомні хвороби накопичення – мукополісахаридози, сфінголіпідози.

16. Пероксисомні хвороби – хвороба Цельвегера.

17. Мітохондріальні хвороби.

18. Спадкові імунодефіцитні стани (СХОР лейкоцитів і лімфоцитів).

19. СХОР еритроcyну – гемолітичні анемії, недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та ін.

20. СХОР шлунково-кишкового тракту – синдром мальабсорбції за недостатності дисахаридаз та ін.

За клінічними проявами СХОР можуть бути поділені таким чином:

- нейром'язові;
- ендокринопатії;
- печінкові;
- сполучної тканини;
- кишкові (синдром порушеного кишкового всмоктування);
- еритроцитарні (гемоглобінопатії);
- імунодефіцити;
- репарації ДНК;
- лізосомні – хвороби накопичення;
- мітохондріальні;
- пероксисомні.

Діагностика СХОР за клінічними ознаками складна, оскільки клінічна картина спадкових хвороб обміну поліморфна і перекривається. Точний діагноз СХОР можна встановити за допомогою лабораторних методів (скринінгові біохімічні з подальшим уточненням діагнозу). Однак за різних спадкових порушень метаболізму є загальні симптоми, що дозволяють запідозрити цю групу захворювань.

3.1. Альбінізм

Альбінізм (від лат. *albus* – білий) – уроджена відсутність пігменту шкіри, волосяного покриву, райдужки ока (рис. 9).

Уроджена хвороба, що характеризується відсутністю пігменту в шкірі та її придатках, райдужній і пігментній оболонках очей. Основою захворювання є нездатність меланоцитів утворювати меланін, що зумовлено інактивацією тирозинази.



**Рисунок 9 –
Зовнішній вигляд хворого
на альбінізм**

Альбінізм відомий із давніх часів, був описаний у Давній Греції та Римі. Багато вчених й до сьогодні відносять такі аномалії до причини алельних генів. Пігменту в такому організмі недостатньо для повноцінного існування, та злиття зі своїм типом: різнобарвний колір очей, зміна кольору нігтів, волосся, очей і т. д. У результаті волосся набирає білого кольору, а шкіра й очі – світло-рожевого відтінку і мають підвищену чутливість до

ультрафіолетового випромінювання. Зір часто буває ослабленим.

Альбінізм може спостерігатися лише в тих осіб, обоє батьків яких мають відповідний ген, при цьому ймовірність народження дитини-альбіноса при кожній вагітності становить 25 %.

Частота появи осіб з альбінізмом варіюється залежно від регіону.

В Європі та Північній Америці вона становить від 1 на 17 000 до 1 на 20 000 дітонароджень. У деяких частинах Тихого океану цей показник дорівнює 1 на 700.

Серед деяких корінних народів Південної Америки – від 1 на 70 до 1 на 125.

У країнах Африки на південь від Сахари відзначається частота від 1 на 5 000 до 1 на 15 000, причому для окремих груп населення від 1 на 1 000 до 1 на 1 500.

Важливим є те, що деяким дослідженням щодо частоти альбінізму часто не вистачає об'єктивності в їх методології або ж вони є неповними, зводячи здебільшого ці оцінювання до найбільш оптимальних припущень.

Етіологія

Вважається, що причиною захворювання є відсутність (або блокада) ферменту тирозинази, необхідної для нормального синтезу меланіну – особливої речовини, від якої залежить забарвлення тканин. Отже, білий колір альбіносів – не забарвлення, а його відсутність.

Види альбінізму:

- тотальний;
- неповний;
- частковий.

Тотальний альбінізм



Рисунок 10 – Очі людини, хворої на тотальний альбінізм (OCA1)

Успадковується аутосомно-рецесивно із середньою частотою 1:10 000–20 000. Припускають, що носії мутантного гена становлять 1,5 % всього населення світу. Депігментація шкіри і придатків спостерігається з народження, супроводжується сухістю шкіри, порушенням потовиділення, іноді гіпо-, або гіпертрихозом, особливо на відкритих ділянках. У хворих легко виникають сонячні опіки, актенічний хейліт. Вони схильні до розвитку кератиту, телеангіоектазій. Характерними є горизонтальний ністагм і виражена світлобоязнь. Часто спостерігаються косоокість, зниження гостроти зору в результаті порушень рефракції, катаракти, можлива мікрофтальмія (рис. 10, 11). Нерідко спостерігаються безплідність, імунодефіцит (звідси періодичні інфекційні захворювання), вади розвитку, скорочення тривалості життя, олігофренія.

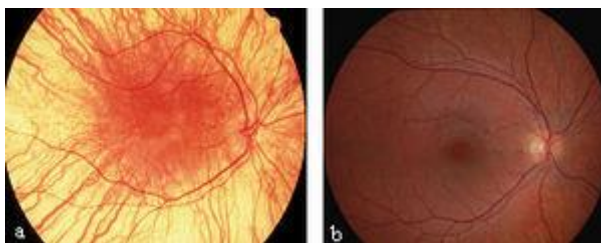


Рисунок 11 – Очне дно в людини з тотальним альбінізмом (а) та здорової людини (б)

Неповний альбінізм (альбіноїдизм)

На відміну від попередньої форми, успадковується аутосомно-домінантно, в деяких випадках – рецесивно. Спостерігається зниження активності тирозинази, але не блокада її синтезу. Також характерною є гіпопігментація шкіри, волосся, райдужної оболонки, іноді фотофобія (несприйняття світла). Інших дефектів та аномалій немає.

Частковий альбінізм (пієбалдизм)

Успадковується аутосомно-домінантно. Прояви виявляються при народженні. Характеризується появою ділянок ахромії на шкірі живота, нижніх кінцівок, пасмами сивого волосся. Депігментовані плями неправильної форми з різкими межами, на їх поверхні є дрібні темно-коричневі плями. Навколо ахромічних плям шкіра може бути пігментованою. Ураження інших органів зазвичай не буває. Частковий альбінізм є одним із проявів синдромів Чедіака – Хігасі, Клейна – Варденбурга, Тітце, Менде, Херманські – Пудлака, Крос – МакКюзіка – Бріна.

Альбінізм очей

1. Нетлишпа – Фолза

Симптоми: депігментація очного дна із судинами, що виступають, ністагм, фотофобія, зниження гостроти зору, тремор голови, нормальна пігментація шкіри, мозаїчна картина депігментації очного дна в гетерозиготних носіях, макромеланосоми в електронній мікроскопії.

2. *Форсіуса – Еріксона* (хвороба Аландських островів)

Симптоми: депігментація очного дна, гіоплазія зорової ямки, виражене зниження зору, ністагм, міопія, астигматизм, колірна сліпота, макромеланосоми при електронній мікроскопії відсутні.

3. *Тип 3*

Симптоми: порушення зору, просвічення райдужної оболонки, уроджений ністагм, фотофобія, депігментоване очне дно, гіперплазія зорової ямки, косоокість.

Шкірно-очний альбінізм (ксантизм)

1. *Тирозиназа-негативний* (жовтий альбінізм): дитина народжується блідою, потім поступово з'являється жовта пігментація шкіри і волосся, виражена очна патологія.

2. *Тирозиназа-позитивний*: альбінізм, ністагм, зниження зору.

3. *TYRP1* (мутація гена тирозиназалежного білка 1; ймовірно, алельних 2-го типу): неповний альбінізм, ністагм, наявний пігмент у сітківці, косоокість.

4. *Неповний* (альбіноїдизм): недостатня пігментація шкіри, волосся, точкові ділянки депігментації очного дна і райдужок, відсутність ністагму, фотофобія і порушення зору.

5. *З мінімальною пігментацією*: відсутність пігментації шкіри і волосся після народження, блакитні райдужні оболонки, пігментація відбувається впродовж першого десятиріччя.

6. *Рудий тип* (мутація гена TYRP1): спостерігають у афропоїдів, характерне мідно-червоне забарвлення волосся і шкіри.

Лікування альбінізму

Ефективних методів лікування немає. Рекомендовано застосовувати фотозахисні засоби, декоративну косметику. Для додання шкірі жовтуватого відтінку в разі тотального і неповного альбінізму рекомендують призначати бета-каротин (90–180 мг на одну добу). Необхідно рекомендувати хворому уникати сонячних випромінювань і застосовувати

світлозахисні засоби під час виходу на вулицю. З метою профілактики передавання аномалії спадково необхідні медико-генетичні консультації.

3.2. Алкаптонурія

Алкаптонурія – спадкове захворювання, що обумовлене випаданням функцій оксидази гомогентизинової кислоти і характеризується розладом обміну тирозину та екскрецією із сечею великої кількості гомогентизинової кислоти.

Етіологія

Алкаптонурія виникає внаслідок мутації гена, що кодує синтез оксидази гомогентизинової кислоти. Ця патологія характеризується аутосомно-рецесивним типом успадкування. На алкаптонурію частіше хворіють чоловіки. Ген оксидази гомогентизинової кислоти людини (HGD) локалізований на довгому плечі 3-ї хромосоми людини (3q 21-23).

Патогенез

За нормальних умов гомогентизинова кислота – проміжний продукт розпаду тирозину і фенілаланіну – перетворюється на малеїлацетооцтову кислоту, з якої в кінцевому підсумку утворюються фумарова і ацетооцтова кислоти, що вступають в інші біохімічні цикли. Через дефект ферменту цей процес гальмується, і гомогентизинова кислота, що залишається в надлишку перетворюється поліфенолоксидазою на хіноновий поліфенол (алкаптон або бензохінонацетат), яка й виводиться нирками. Алкаптон неповністю екскретується сечею і починає відкладатися в хрящовій та іншій сполучній тканині, обумовлюючи їх потемніння і підвищену крихкість. Найчастіше передусім з'являється пігментація склер і вушних хрящів.

Клінічні ознаки

Рання ознака алкаптонурії – виділення в дитини сечі, яка швидко темніє при стоянні на повітрі, підігріванні,

підлужнюванні. У подальшому може приєднатися сечокам'яна хвороба, що ускладнюється пієлонефритом. Ознаки ураження опорно-рухового апарату виникають зазвичай після 30 років. Характерне переважне ураження великих суглобів нижніх кінцівок: колінних, кульшових. Рідше до процесу залучаються плечові суглоби. Зміни характеризуються вторинним остеоартрозом. Відзначаються болі механічного характеру, часто виникає синовіїт, резистентний до лікування. Кількість запальних клітин у синовіальній рідині невелика. У багатьох пацієнтів відзначається швидке прогресування деструктивних змін хряща суглобів. Іноді термін, що проходить від дебюту суглобового синдрому до розвитку виражених змін, які потребують ендопротезування суглобів, може становити 2–3 роки. Нерідко відзначається надлишкове відкладення гомогентизинової кислоти у зв'язках, сухожилках та їх оболонках, що призводить у ряді випадків до розвитку локальних запальних змін і кальцифікації. Часто уражається хребет. Основні симптоми: біль та обмеження рухів переважно у поперековому відділі, рідше – в грудному і шийному відділах хребта. На рентгенограмах виявляються зміни, характерні для поширеного остеохондрозу, а також кальцифікація міжхребцевих дисків, що є характерною ознакою охронозу. Можливе як ізольоване ураження хребта, так і одночасне залучення великих суглобів. Клінічні ознаки ураження хребетного стовпа при алкаптунурії можуть нагадувати анкілозивний спондиліт. Під час обстеження таких пацієнтів відзначається значне обмеження рухів хребта. При охронозі можуть виникати рентгенологічні зміни крижово-клубових суглобів (остеоартроз), частково подібні з такими при сакроілеїті. Ураження хрящової тканини вушних раковин спостерігається практично в усіх хворих на алкаптунурію на розгорнутій стадії хвороби. При цьому змінюється колір вушних раковин: він може варіювати від блакитного до сірого, забарвлення може бути

як інтенсивним, так і злегка помітним. Змінюється також еластичність вушних раковин: при пальпації вони стають більш щільними і ригідними. Рідше змінюється колір шкіри в ділянці носо-губних складок, пахвових западин, долонь. Ці зміни проходять безсимптомно. Дуже часто у хворих на алкаптонурію розвивається пігментація склер, що пов'язано з відкладанням у них депозитів гомогентизинової кислоти. Інтенсивність таких відкладень може бути різною. Ці зміни зазвичай не турбують пацієнтів, але є одними з ознак цього захворювання, яке має важливе діагностичне значення. У разі алкаптонурії приблизно у 20 % хворих розвиваються зміни аортального клапана (рідко – мітрального): кальцифікація стулок, фіброзного кільця, а також висхідного відділу аорти. Ці зміни можуть бути значними, призводити до істотних гемодинамічних порушень, що вимагають у ряді випадків оперативного лікування (протезування клапанів). Є дані про розвиток кальцинозу коронарних артерій. Калькульозний простатит часто виявляється при алкаптонурії. Зазвичай він проходить мало- або безсимптомно, виявляється під час ультразвукового або рентгенологічного дослідження.

Діагностика

Найбільш інформативним для діагностики алкаптонурії є метод кількісного визначення гомогентизинової кислоти і бензохінооцтової кислоти в сечі. Для цього використовують ферментативну спектрофотометрію або рідинну хроматографію. Більш простим, але менш точним способом виявлення цього захворювання є оцінювання кольору сечі через 12–24 год після перебування її на повітрі. У цьому разі відбувається окиснення алкаптону, що призводить до зміни кольору сечі (стає бурюю або чорною). Ці зміни відбуваються лише за лужних значень рН сечі, тому при кислій реакції сечі необхідне її підлужнювання. У ряді випадків діагноз «алкаптонурія» може бути встановлений у разі виявлення

характерної пігментації хряща під час артроскопії, синовіальної оболонки – під час мікроскопічного дослідження, або клапанів серця – в процесі їх протезування. Важливо відмежувати генетичну алкаптонурію від алкаптонурії при гіповітамінозі С. Остання зникає після призначення адекватної дози аскорбінової кислоти. Необхідно відрізнити алкаптонурію від гематурії, гемоглобінурії, меланітурії, порфірії.

Лікування і профілактика

Радикального лікування немає, використовують симптоматичну терапію і великі дози аскорбінової кислоти.

Генетична схильність

Це захворювання успадковується генетично за аутосомно-рецесивним типом. Батьки людини з аутосомно-рецесивним захворюванням є носіями по одній копії кожного з мутаційних генів, але зазвичай у них немає ознак захворювання.

3.3. Галактоземія

Галактоземія – спадкове захворювання, основою якого є порушення обміну речовин на шляху перетворення галактози на глюкозу (мутація структурного гена, що відповідає за синтез ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази).

Етіологія і патогенез

Галактоза, що надходить з їжею у складі молочного цукру – лактози, зазнає перетворення, але реакція перетворення не закінчується через спадковий дефект ключового ферменту.

Галактоза та її похідна накопичуються в крові і тканинах, токсично діючи на центральну нервову систему, печінку і кристалик ока, що визначає клінічні прояви хвороби. Тип успадкування галактоземії – аутосомно-рецесивний.

Клінічні ознаки

Захворювання проявляється в перші дні й тижні життя вираженою жовтяницею, збільшенням печінки, блюванням, відмовою від їжі, зниженням маси тіла, неврологічною симптоматикою (судоми, ністагм (мимовільний рух очних яблук), гіпотонією м'язів; у подальшому виявляється відставання у фізичному і нервово-психічному розвитку, розвивається розумова відсталість, виникає катаракта. Тяжкість захворювання може значно варіювати, іноді єдиним проявом галактоземії є лише катаракта або непереносність молока. Класична галактоземія часто має життєзагрожуючий характер. Один із варіантів хвороби – форма Дюарте – проходить безсимптомно, хоча відзначена схильність таких осіб до хронічних захворювань печінки.

Під час лабораторного дослідження в крові визначається галактоза, вміст якої може досягати 0,8 г/л; спеціальними методами (хроматографія) вдається виявити галактозу в сечі. Активність ферментів в еритроцитах різко знижена або не визначається, вміст ферментів збільшено в 10–20 разів порівняно з нормою. За наявності жовтяниці нарастає вміст як прямого (диглюкороніду), так і непрямого (вільного) білірубіну. Характерні й інші біохімічні ознаки ураження печінки (гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, позитивні проби на порушення колоїдостійкості білків). Значно знижується опірність щодо інфекції. Можливий прояв і геморагічного діатезу через зниження протеїносинтетичної функції печінки і зменшення кількості тромбоцитів – петехії.

Діагностика

На цей час проводять масове обстеження новонароджених на галактоземії. Визначають рівень тотальної (загальної) галактози в плямах висушеної крові флуоресцентним методом. У разі виявлення підвищеного

рівня загальної галактози проводять визначення рівня активності ферменту АЛТ.

Тяжкі форми закінчуються летально в перші тижні життя, при зтяжньому перебігу на перший план можуть виходити явища хронічної недостатності печінки або ураження центральної нервової системи.

Лікування і профілактика

У разі підтвердження діагнозу необхідно перевести дитину на харчування з виключенням в основному молока. Для цього розроблені спеціальні продукти: сояваль, нутраміген, безлактозний енпіт. Рекомендуються замінне переливання крові, дробові гемотрансфузії, вливання плазми. З лікарських препаратів показані призначення оротату калію, АТФ, кокарбоксилази, комплекс вітамінів.

Показано високу ефективність раннього виявлення вагітних у сім'ях високого ризику і внутрішньоутробної профілактики, що полягає у виключенні молока з дієти вагітних.

Облік сімей ризику дозволяє рано, тобто ще на доклінічній стадії, спеціально обстежити новонародженого і в разі позитивних результатів перевести його на безлактозне вигодовування. Для раннього виявлення запропоновані також спеціальні скринінг-програми масового обстеження новонароджених.

Із віком спостерігається ослаблення цього специфічного порушення обміну.

3.4. Сімейна гіперхолестеринемія

Сімейна гіперхолестеринемія – генетичне захворювання, супроводжуване високим рівнем холестерину, особливо холестерину ліпопротеїнів високої щільності, та раннім розвитком серцево-судинних захворювань.

Клінічні ознаки

Високий рівень холестерину в крові сам по собі не спричиняє ніяких симптомів. Людина навіть не здогадується про свою проблему, поки не здасть аналізів крові. Симптоми цього захворювання можуть бути такими:

- високий рівень холестерину в крові пацієнта;
- холестеринові відкладення на колінах, ліктях і сідницях – ксантоми;
- біль у грудях, викликана звуженням коронарних судин, – стенокардія;
- інфаркти, які трапляються у відносно ранньому віці.

Патогенез

Холестерин доставляється до клітин із течією крові. Молекули ЛПНЩ прикріплюються до особливих клітинних рецепторів, ніби створені для них (за принципом «ключ до замка»). Завдяки наявності цих рецепторів холестерин проникає до клітини і виконує свої природні функції. Ген у 19-й хромосомі (LDLR) кодує ці клітинні рецептори. При сімейній гіперхолестеринемії у хворих успадковується мутація LDLR-гена, що порушує розвиток холестеринових рецепторів, їх кількість і структуру. Це означає, що ЛПНЩ недостатньо добре засвоюються клітинами, залишаючись у вигляді вільного з'єднання в кровотоці. Високий рівень ЛПНЩ у крові призводить до розвитку атеросклерозу – основної причини інфарктів та інших тяжких захворювань.

Успадкування

Сімейна гіперхолестеринемія – це так зване аутосомно-домінантне захворювання. Здебільшого дефектний ген успадковується від одного носія, в рідкісних випадках носіями є обоє батьків.

1. *Дефектний ген в одного з батьків.* Якщо один із батьків є носієм одного нормального та одного дефектного гена в парі, то кожна дитина має 50 % ймовірність успадкування одного гена, що мутує. Ризик розвитку

захворювань коронарних судин у ранньому віці залежить від віку й статі хворої дитини:

- у 50 % чоловіків із цим захворюванням хвороби коронарних артерій розвиваються до того, як вони досягають 50-річного віку;

- всі 100 % чоловіків, народжених від носія сімейної гіперліпідемії, будуть страждати коронарними захворюваннями до 70 років;

- приблизно у 85 % таких чоловіків може статися інфаркт міокарда до досягнення 60-річного віку;

- у 12 % жінок, які успадкували цю мутацію, виникнуть захворювання коронарних артерій до 50-річного віку. Близько 74 % з них будуть страждати коронарними захворюваннями до 70 років.

2. *Дефектний ген в обох батьків.* У цьому випадку прогноз більш несприятливий – кожна четверта дитина (25%) успадковує відразу два дефектних гени в парі. При цьому в дитини розвиваються тяжкі коронарні захворювання в перші десятиріччя життя, навіть у дитячому віці. Ця форма сімейної гіперхолестеринемії стійка до лікування. Незважаючи на всі заходи, ризик серцевого нападу залишається дуже високим. У хворих може спостерігатися інтенсивне відкладення надлишкового холестерину під шкірою – численні ксантоми на колінах, ліктях, сідницях.

Діагностика

Діагноз сімейної гіперхолестеринемії встановлюється за результатами багатьох тестів, серед яких:

- фізичний огляд;
- аналізи крові на холестерин;
- дослідження серця (стрес-тест);
- генетичний аналіз для підтвердження.

Лікування

Оскільки це захворювання спадкове, то повністю вилікуватися від нього не можна. Терапія спрямована на

зниження ризику захворювань коронарних артерій та інфаркту. Рекомендації передбачають таке.

Зміна раціону. Хворим настійно рекомендується зменшити споживання продуктів, що містять холестерин і насичені жири. Також корисно споживати більше клітковини – свіжі фрукти, овочі. Після 3–4 місяців такої дієти лікар проводить повторні аналізи, щоб визначитися з подальшими заходами. У будь-якому разі дієта – це найважливіша складова лікування.

Рослинні стероли і станоли. Ці речовини за структурою подібні до холестерину, але не засвоюються клітинами організму. Дослідження показали, що вживання стеролів і станолів призводить до зниження рівня холестерину в крові. Джерелами цих речовин є кукурудза, рис, горіхи, рослинні олії.

Вправи. Регулярні фізичні вправи сприяють зниженню рівня холестерину, що підтверджується численними дослідженнями.

Контроль маси тіла. Ожиріння – це дуже істотний фактор ризику. Підтримання нормального індексу маси тіла (ІМТ) – це одна з основних цілей терапії. Крім зниження ризику атеросклерозу, боротьба з ожирінням допоможе зменшити ймовірність цукрового діабету та інших захворювань.

Відмова від паління. Токсичні компоненти тютюну ініціюють первинне ушкодження судин, з яких розвивається атеросклероз і поступове закупорення артерій.

Медикаментозна терапія. У дуже невеликого відсотка хворих на сімейну гіперліпідемію можна знизити холестерин без ліків. Переважній більшості хворих потрібне постійне приймання спеціальних препаратів, таких як статини (аторвастатин, симвастатин, ловастатин).

Додаткові методи лікування: аферез ЛПНЩ, що являє собою очищення крові від ліпопротеїнів через спеціальний апарат.

3.5. Хвороба Тея – Сакса

Хвороба Тея – Сакса (ХТС) (також відома як GM2-гангліоліпідоз, або дефіцит гексозамінідази, або рання дитяча амавротична ідіотія) – аутосомно-рецесивне генетичне захворювання, що спричинює прогресуюче погіршення розумових і фізичних здібностей дитини. Перші ознаки захворювання зазвичай виявляються у віці приблизно 6 місяців. Розлад призводить до смерті хворої особи віком близько 4 років.

Захворювання спричинює генетичний дефект конкретного гена. Якщо народжена дитина уражена ХТС, то це означає, що вона успадкувала по одній копії дефектного гена від кожного з батьків. Захворювання проявляється, якщо в нервових клітинах мозку накопичується небезпечна кількість гангліозидів, що в кінцевому підсумку призводить до передчасної смерті цих клітин. На сьогодні не існує жодних ефективних ліків чи інших методів лікування цієї хвороби. ХТС трапляється досить рідко порівняно з іншими рецесивними захворюваннями, такими як, наприклад, муковісцидоз (кістозний фіброз) і серпоподібно-клітинна анемія, найбільше поширеними.

Хвороба названа на честь британського офтальмолога Уоррена Тея, який першим описав червону пляму на сітківці ока в 1881 році, та американського невролога Бернарда Сакса.

Дослідження захворювання, які проводили наприкінці ХХ століття, засвідчили, що хвороба Тея – Сакса обумовлена мутаціями гена HEXA, розміщеного на 15-й хромосомі. На сьогодні вже виявлена велика кількість мутацій HEXA, а нові дослідження дають інформацію про нові мутації. Ці мутації дуже часто трапляються в декількох популяціях.

Класифікація та клінічні прояви

Хвороба Тея – Сакса класифікується за різними формами залежно від часу виникнення неврологічних симптомів. Форма захворювання відображає варіант мутації.

Дитяча форма хвороби Тея – Сакса

Після народження впродовж перших шести місяців діти розвиваються нормально. Але після того як нервові клітини накопичують гангліозиди і таким чином розтягуються, спостерігається невпинне погіршення розумових та фізичних здібностей хворого. Дитина стає сліпою, глухою і не може кватати. М'язи починають атрофуватися, це спричиняє параліч. Смерть зазвичай настає у віці до чотирьох років.

Підліткова форма хвороби Тея – Сакса

Ця форма захворювання трапляється дуже рідко і зазвичай проявляється в дітей віком від 2 до 10 років. У них розвиваються когнітивно-моторні проблеми, дизартрія, дисфагія, атаксія, виникає спастичність. Пацієнти з підлітковою формою ХТС зазвичай помирають у віці від 5 до 15 років.

Доросла форма хвороби Тея – Сакса

Рідкісна форма розладу, відомого як доросла форма хвороби Тея – Сакса, або пізня форма хвороби Тея – Сакса, виникає у пацієнтів віком від 20 до 30 років, часто неправильно діагностується, і зазвичай не має летальних кінців. Вона характеризується порушенням ходи та прогресуючим погіршенням неврологічних функцій. До симптомів цієї форми, що виникає в підлітковому або ранньому дорослому віці, відносять: проблеми з мовленням та кватанням, хиткість ходи, спастичність, зниження когнітивних навичок, виникнення психічних захворювань, зокрема шизофренії у вигляді психозу.

Доросла форма ХТС

ХТС, що виникає в підлітковому чи дорослому віці, часто діагностують як неврологічні розлади, наприклад як

атаксію Фрідрейха. Особи, уражені ХТС у дорослому віці, часто пересуваються за допомогою інвалідного крісла, проте багато з них живуть майже повноцінним життям, але лише в тому разі, якщо пристосуються до фізичних та психічних ускладнень (які можна контролювати за допомогою медичних препаратів).

Патофізіологія

Хвороба Тея – Сакса виникає внаслідок недостатньої активності ферменту гексозамінідази А, що каталізує біодеградацію певного класу жирних кислот, відомих як гангліозиди. Гексозамінідаза А є життєво необхідним гідролітичним ферментом, який міститься в лізосомах та руйнує ліпіди. Якщо гексозамінідаза А перестає функціонувати належним чином, ліпіди накопичуються в головному мозку і перешкоджають нормальним біологічним процесам. Гангліозиди виробляються та біодеградують швидко на початку життя, в той час як розвивається мозок. Пацієнти і носії хвороби Тея – Сакса можуть бути визначені шляхом біохімічного аналізу крові, що визначає активність гексозамінідази А.

Для гідролізу GM2-гангліозиду необхідними є три білки. Два з яких є субодиницями гексозамінідази А, а третій – невеликий гліколіпідний транспортний білок, GM2 – білок-активатор (GM2A), що є субстратом для конкретного кофактора ферменту. Дефіцит будь-якого з цих білків призводить до накопичення гангліозидів, в основному в лізосомах нервових клітин. Хвороба Тея – Сакса (разом із GM2-гангліозидозом та хворобою Сандхоффа) виникає через генетичні мутації, успадковані від обох батьків, які або деактивують, або гальмують процес розщеплення цих речовин. Більшість мутацій ХТС, як відомо, не впливають на функціональні елементи білка. Замість цього вони спричиняють неправильне накопичення або зберігання ферменту, у зв'язку з цим внутрішньоклітинне транспортування стає неможливим.

ХТС – це аутосомно-рецесивне генетичне захворювання. Це означає, що у випадку, якщо обидва батьки є носіями дефектного гена, ризик того, що новонароджена дитина буде хворою, становить 25 %. Кожна людина є носієм двох копій кожного аутосомного гена, по одній у спадкованій від кожного з батьків. Якщо обоє батьків – носії мутації, то відповідно до генетичних законів Менделя ймовірність передавання хвороби дитині становить 25 %. Як і всі генетичні захворювання, ХТС може виникнути в будь-якому поколінні, при цьому неважливо, коли вперше виникла мутація. Хоча мутації що спричиняють ХТС, трапляються досить рідко.

Аутосомно-рецесивні захворювання виникають, якщо дитина успадковує дві копії дефектного аутосомного гена, тобто коли жодна копія не може брати участі в процесі транскрипції або експресії як функціональний продукт для утворення ферменту.

Діагностика

Удосконалення розроблених методів тестування дозволило невропатологам набагато точніше діагностувати хворобу Тея – Сакса та інші неврологічні захворювання. У пацієнтів із цим захворюванням наявна «вишнева пляма», яку легко виявити лікареві за допомогою офтальмоскопа на сітківці ока. Ця пляма є ділянкою сітківки, що збільшується через накопичення гангліозидів в оточуючих гангліозних клітинах сітківки (вони є нейронами центральної нервової системи). Таким чином, лише вишнева пляма макули є тією частиною сітківки, яка забезпечує нормальний зір. Мікроскопічний аналіз нейронів показує, що вони є розтягнутими (навантажені гангліозидами) у зв'язку з надлишковим накопиченням гангліозидів. Без використання молекулярних методів діагностики лише вишнева пляма макули є характерною рисою та ознакою для діагностики всіх гангліозидозів.

На відміну від деяких інших лізосомних хвороб накопичення (наприклад, хвороби Гоше, Німана – Піка, Сандхоффа), гепатоспленомегалія не є характерною ознакою хвороби Тея – Сакса.

Скринінг

Скринінг ХТС здійснюють двома можливими шляхами:

– тестом на визначення носія. Під час його проведення виявляють, чи особа, неуражена хворобою, є носієм однієї копії мутації. Багато людей, охочих пройти тест на визначення носія, є парами з груп ризику, які планують створити сім'ю. Деякі особи та подружні пари хочуть пройти скринінг, оскільки вони знають про наявність генетичного захворювання в прабатьків або членів їх родини;

– пренатальним тестуванням. Допомагає визначити, чи успадкував плід дві дефектні копії гена, по одній від кожного з батьків. При використанні цієї діагностики зазвичай кількість інформації щодо сімейної історії та мутації (які відомі точно) є більшою. Пренатальне тестування для ХТС зазвичай виконують, якщо обоє батьків не можуть бути виключеними як можливі носії. У деяких випадках статус матері може бути відомий, а батька – або невідомий, або недоступний для тестування. Цей тест може бути виконаний через аналіз активності ферменту HEXA в ембріональних клітинах, отриманих шляхом біопсії хоріона або амніоцентезу. Якщо конкретна мутація була виявлена в обох батьків, то можна зробити точніше дослідження за допомогою технологій для аналізу мутацій, а саме ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція, PCR).

Доступними є два технічних підходи до тестування мутацій Тея – Сакса. Першим підходом є випробування ферментативної активності, коли тестується фенотип на молекулярному рівні шляхом вимірювання рівня активності ферментів, у той час як аналіз мутацій (другий підхід) тестує

безпосередньо генотип, шукаючи відомі генетичні маркери. Як і в усіх медико-біологічних дослідженнях, для обох підходів характерними є хибнопозитивні та хибнонегативні результати. Два методи використовують паралельно, оскільки випробування ферментативної активності може виявитися змінним у випадку всіх мутацій, проте з деякими непереконливими результатами, у той час як аналіз мутацій дає достовірні результати, але лише для відомих мутацій. Сімейна історія може бути використана для вибору ефективнішого напрямку тестування.

3.6. Хвороба Німана – Піка

Хвороба Німана – Піка (ХНП) належить до летальних спадкових порушень обміну речовин, що входять до великої групи лізосомних хвороб накопичення.

Клінічні ознаки

Основні ознаки захворювання пов'язані з тими органами, в яких накопичуються шкідливі для організму речовини. Збільшення печінки й селезінки може спричинити зниження апетиту, здуття і біль у животі. Наслідком спленомегалії може бути тромбоцитопенія.

Накопичення сфінгом'єліну в органах центральної нервової системи (зокрема, в мозочку) призводить до:

- розладу координації довільних рухів (атаксії);
- невиразного мовлення (дизартрії);
- порушення ковтання (дисфагії).

Дисфункція базальних гангліїв призводить до дистонії. А пошкодження верхніх ділянок стовбура головного мозку спричиняє порушення швидких рухів очей (параліч м'язів ока). Найчастіше, захворювання впливає на кору головного мозку та підкіркові структури, що призводить до поступової втрати інтелектуальних здібностей, спричиняючи деменцію та епілепсію.

Відомі також випадки виникнення у хворих таких розладів, як катаплексія (втрата м'язового тонуусу і, навіть, втрата свідомості, що можуть виникати на фоні сильних емоційних реакцій), спричинена раптовим, безпричинним сміхом. Часто в осіб, уражених ХНП, відбувається так звана інверсія сну, коли вони хочуть спати вдень і страждають безсонням уночі.

Причини

Два типи хвороби Німана – Піка, А і ВЮ, виникають унаслідок мутацій гена SMPD1, в той час як хворобу Німана – Піка типу С спричинюють мутації, що відбуваються в генах NPC1 і NPC2.

Хвороба Німана – Піка успадковується за аутосомно-рецесивним типом, тобто для того, щоб дитина успадкувала це захворювання, обидві копії чи алелі гена, успадковані від батьків, повинні бути мутовані (змінені таким чином, що функції гена порушуються на відміну від поліморфізму, в якому нуклеотидна послідовність змінюється, не спричиняючи при цьому жодних функціональних порушень). При цьому батьки хворої дитини найчастіше є носіями захворювання і жодних ознак чи симптомів хвороби в них не виявляється. Якщо обидва батьки – носії ХНП, то ймовірність того, що дитина народиться хворою, становить 25 %. Саме тому для тих сімей, де відомі випадки захворювання, необхідно здійснити генетичне тестування та звернутися за генетичною консультацією.

Класифікація (1961 р.):

– хвороба Німана – Піка, тип А: класична інфантильна;

– хвороба Німана – Піка, тип В: вісцеральна;

– хвороба Німана – Піка, тип С: негостра підліткова;

– хвороба Німана – Піка, тип D: новошотландська.

На сьогодні, коли зрозуміла генетична природа захворювання, розлад класифікують таким чином:

– хвороба Німана – Піка, пов'язана з геном SMPD1, яка вміщує типи А і В;

– хвороба Німана – Піка типу С, який містить типи С1 і С2. (Тип D виникає в результаті мутації того самого гена, що й тип С1).

Патофізіологія

Захворювання Німана – Піка типів А, В та С – це генетичні захворювання, що належать до сфінголіпідозів чи ліпідозів (підгрупи лізосомних хвороб накопичення), при яких ліпіди, накопичуються в селезінці, печінці, легенях, кістковому і головному мозку. За класичного, інфантильного типу А захворювання, спричиненого місенс-мутацією, виникає дефіцит сфінгомієлінази.

Сфінгомієлін – це один із компонентів клітинної мембрани, зокрема мембранних органел. Дефіцит ферменту сфінгомієлази порушує процес розщеплення ліпідів, унаслідок цього він накопичується в макрофагах (моноцитах та фагоцитах). Ці клітини іноді збільшуються до 90 мікрометрів у діаметрі. Крім того, накопичення сфінгомієліну та холестеролу призводить до розтягування лізосом. Під час гістологічного дослідження препаратів, отриманих від пацієнта з хворобою Німана – Піка, у макрофагах кісткового мозку спостерігаються надлишок ліпідів та наявність так званих «блакитних гістіоцитів». У цитоплазмі утворюються численні невеликі вакуолі однакової форми і розміру, що створюють ефект піни в цитоплазмі.

Лікування

Можливості лікування хвороби Німанн – Піка в основному є обмеженими і переважно застосовують підтримувальну та симптоматичну терапію. Варто зазначити, що операції з трансплантації органів поки що не дуже успішні. У майбутньому вчені розраховують на те, що для лікування цього захворювання можна буде застосовувати технології ферментної заміни та генну терапію. При

захворюванні на тип В може бути здійснена трансплантація кісткового мозку.

3.7. Хвороба Гоше

Хвороба Гоше – спадкове захворювання накопичувального характеру, що є одним із найпоширеніших серед лізосомних патологій. Хвороба Гоше розвивається внаслідок недостатності глюкоцереброзидази, що стає результатом накопичення глюкоцереброзиду в тканинах і деяких органах.

Причини

На генетичному рівні відбуваються мутації в генах, які відповідають за вироблення ферменту глюкоцереброзидази. Цей ген з аномаліями локалізується на 1-й хромосомі. Дані мутації стають причиною низької активності ферменту. Таким чином, відбувається накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах. Мезенхімальні клітини, що одержали назву клітин Гоше, поступово розростаються і стають гіпертрофованими. Оскільки в цих клітинах відбуваються видозміни, а вони містяться в селезінці, нирках, печінці, легенях, головному і кістковому мозку, то вони, у свою чергу, деформують ці органи і порушують їх нормальне функціонування. Хвороба Гоше належить до аутосомно-рецесивних захворювань. Тому будь-яка людина може успадкувати мутацію цього ферменту з усіма особливостями в однаковому співвідношенні як від батька, так і від матері. Таким чином, ступінь захворювання та її вираженість будуть залежати від ураження генів. Теоретично, кожна людина може успадкувати ген глюкоцереброзидази з ураженнями або абсолютно здоровий. У результаті успадкування гена з аномаліями відбувається мутація цього ферменту, але це ще не свідчить про хворобу. А от якщо дитина отримує обидва уражених гени, то тоді ставлять діагноз «хвороба Гоше». При успадкуванні одного ураженого гена дитину вважають лише носієм

захворювання. Таким чином, якщо носії захворювання обидва батьки, дитина може народитися з хворобою Гоше у 25 % випадках, дитина-носій – у 50 % і здоровий – у 25 %. Частота цієї спадкової патології серед етнічних рас становить 1:50 000, але набагато частіше вона виявляється серед євреїв-ашкеназі. Хворобу Гоше називають ще й хворобою накопичення через недостатність ферменту, який повинен виводити шкідливі продукти обміну з організму, а не накопичувати їх. Унаслідок цього ці речовини збираються в макрофагах деяких органів і руйнують їх.

Клінічні ознаки

Клінічна картина захворювання характеризується трьома типами. При *першому* типі хвороби Гоше нервова система не бере участі в накопиченні ліпідів, тому його відносять до гематологічного перебігу хвороби. Насамперед відбувається збільшення багатьох паренхіматозних органів, першим з яких є селезінка, а потім спостерігаються візуальні деформації з боку кісток. Набагато частіше цей тип захворювання прогресує серед дорослих.

Дитячий, або *другий*, тип хвороби Гоше характеризується гострою формою неврології та діагностується частіше до шестимісячного віку. У цьому разі дуже рано з'являються характерні неврологічні симптоми, за яких ушкоджуються стовбурові клітини мозку, що стає причиною летального кінця дітей.

Третій тип хвороби Гоше – це *ювенільна форма* перебігу хвороби з підгострим нейровісцеральним типом. На початку патологічного процесу розвивається спленомегалія та розумова відсталість, що призводить до ураження пірамідних і екстрапірамідних систем головного мозку. Хвороба Гоше має основні зміни у вигляді ураження кісткового мозку, селезінки, лімфатичних вузлів і печінки, у разі церебральної форми уражується ще й головний мозок. У паренхіматозних органах є великий вміст клітин Гоше, а наявних ділянок некрозу в корі головного мозку

відбуваються дифузні зміни. Під час обстеження хворих відзначаються різко збільшені селезінка і печінка, а іноді й лімфатичні вузли. На тілі з'являються характерні для цього захворювання плями темно-жовтого кольору. Хвороба Гоше має характерний симптом у клініці захворювання у вигляді збільшення селезінки на самому початку розвитку патології, а потім вже відбувається й збільшення розмірів печінки. Спостерігається певна пігментація на обличчі, кистях рук, склер та слизових оболонках. А накопичення ліпідів у кістковому мозку призводить до остеопорозу хребців, стегнових кісток, до спонтанних переломів, анемії, тромбоцитопенії та лейкопенії. Іноді в новонароджених трапляється навіть злая форма захворювання, що проходить у вигляді спастичного синдрому, косоокості, кашлюкоподібного кашлю. При гострій формі хвороби Гоше виявляється гепатоспленомегалія зі збільшеними вісцеральними лімфатичними вузлами. Відкриті частини тіла займає пігментація жовтувато-коричневого забарвлення, яка в подальшому стає бронзового кольору через відкладання певного пігменту під шкірою. Хворі зазвичай скаржаться на біль у кістках, характерні деформації і часті переломи кісток. У літньому віці добре простежуються виражені симптоми атероматозу судин одночасно з підвищеною холестеринемією. На останньому етапі хвороби Гоше дуже часто розвиваються тяжкі форми неврологічного розладу, що призводять до смертельного результату.

Діагностика

Сьогодні для діагностування хвороби Гоше використовують різні методи. Одним із найбільш точних вважається аналіз крові, за яким визначають наявність ферменту й рівень глюкоцереброзидази у лейкоцитах. З аналізу ДНК, другого методу, розглядають на генетичному рівні мутації та недостатню кількість основного ферменту. Цей метод ґрунтується на новітніх технологіях молекулярної біології. Основна перевага цієї діагностики хвороби Гоше

полягає в тому, що можна проводити обстеження на ранніх термінах вагітності. А це дозволяє на 90 % у майбутньому визначити носія захворювання і навіть ступінь його тяжкості. Третій спосіб діагностики – дослідження кісткового мозку, що дає можливість визначити дисфункції його клітин. Негативний бік такого обстеження полягає в тому, що можна діагностувати лише хворих, а виявити носіїв захворювання неможливо. Тому на сьогодні такий метод практично не застосовують. На жаль, іноді симптоми хвороби Гоше виявляються не завжди легкими. Тому саме правильна та своєчасна діагностика може продовжити хворому життя на багато років. При цьому пацієнт буде перебувати під наглядом фахівців (педіатрів, гематологів), не вдаючись до використання медикаментозного лікування і не побоюючись появи ускладнень. І, навпаки, якщо хворий, який своєчасно не пройшов кваліфіковану діагностику і не отримав медичну допомогу, може впродовж усього життя мати симптоми хвороби, страждати від них і не здогадуватися, що у нього хвороба Гоше, відповідно й не отримати правильного лікування.

Лікування

На сьогодні в усьому світі величезна кількість захворілих на хворобу Гоше постійно отримують ферментозамісну терапію у вигляді модифікованих форм бета-глюкоцереброзидази. До них відносять церадазу (альглюоцеразу) або церезим (іміглюоцеразу в ін'єкціях). Ці препарати створені таким чином, що можуть спеціально впливати на білі кров'яні клітини (макрофаги), які знищують інфекції, для прискорення процесу розщеплення глюकोцереброзидів на глюкозу і кераміди. Успішного лікування хвороби Гоше досягають у разі використання церезиму початковою дозою 60 ОД на 1 кг, яку застосовують через кожні два тижні. Після проходження курсу зареєстровано, що саме це дозування значно знижує органомегалію, часто зменшує ускладнення гематологічної

етіології, а також покращує життя осіб, які захворіли на перший тип хвороби Гоше.

Тривале лікування хвороби Гоше цим препаратом повністю стабілізує патологічний процес, знижує виражені зміни у кістках і помітно покращує рівень життя хворих. Тому чим раніше буде розпочато відповідну терапію, тим ефективнішими будуть результати.

Важливим моментом є профілактика хвороби Гоше, що полягає у проведенні медико-генетичного консультування сімей та пренатальної діагностики. Це дає можливість визначити на ранніх етапах активність глюкоцереброзидази ще в оболонці плода та кров'яних клітинах його пуповини.

3.8. Синдром Леша – Ніхана

Синдром Леша – Ніхана – спадкове захворювання, що характеризується збільшенням синтезу сечової кислоти (у дітей), спричинене дефектом ферменту гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази, який каталізує реутилізацію гуаніну й гіпоксантину, в результаті цього утворюється більша кількість ксантину і, отже, сечової кислоти.

Причини

Спадкова хвороба обміну речовин, обумовлена дефіцитом ферменту гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази, що виявляється розумовою відсталістю, хореоатетозом, нападами агресивної поведінки із самоушкодженням, підвищеним вмістом сечової кислоти у сечі. Ген, що кодує гіпоксантин-фосфорибозилтрансферазу, розміщений у Х-хромосомі. Захворювання успадковується як моногенна рецесивна Х-зчеплена ознака.

Патогенез

Ферментативний дефект призводить до порушення пуринового обміну та підвищеної продукції сечової кислоти.

Гіперурикемія спричинює дефіцит дофаміну в усіх підкіркових структурах, за винятком чорної субстанції, що, ймовірно, є наслідком порушення розгалуження терміналей дофамінергічних нейронів, зокрема в стріатумі.

Унаслідок цього розвивається гіперчутливість D1-рецепторів на стріарних нейронах, з якою можна частково пов'язати аутоагресивні дії.

Клінічні ознаки

Захворювання відзначається в осіб чоловічої статі. На першому році життя проявляється затримка психомоторного розвитку, в подальшому приєднуються спастичність і хореоатетоз. Характерною ознакою хвороби є аутоагресивні дії, які зазвичай розвиваються після того, як у дітей прорізуються зуби. Хворі обкушують собі губи, гризуть нігті, кусають пальці, передпліччя (аж до самоампутації), дряпають ніс і рот аж до появи крові. Больова чутливість залишається збереженою. У зв'язку з цим хворі нерідко кричать від болю, якого самі собі завдали. Вони можуть також демонструвати агресію до інших людей, троцити все довкола. У деяких випадках стан покращується при вживанні леводопи й антагоніста опіатів налтрексону.

Діагностика

Діагноз синдрому Леша – Ніхана встановлюють за трьома основними клінічними елементами: підвищеною продукцією сечової кислоти, неврологічна дисфункція, когнітивні та поведінкові порушення. Досить складно поставити діагноз на ранній стадії, коли ці три ознаки не так очевидні. Підозри можуть виникнути через затримку розвитку, що супроводжується гіперурикемією. Також можливе утворення каменів у нирках (нефролітіаз) або наявність крові у сечі (гематурія), спричинені кислотно-сечовим камінням. Найчастіше підозри на синдром Леша – Ніхана виникають, коли хворі завдають самі собі поранень. Однак самотравмувальна поведінка трапляється і в інших патологічних станах, таких як неспецифічна розумова

відсталість, аутизм, синдром Туретта, синдром Корнелії де Ланге, синдром Райлі – Дея, нейрокантоцитоз, спадкові нейропатії першого типу і деякі психіатричні захворювання. З переліченого лише хворі із синдромом Леша – Ніхана, синдромом де Ланга і синдромом Райлі – Дея демонструють втрату тканин як наслідок самопоранень. Особливістю синдрому Леша – Ніхана, що відрізняє його від інших синдромів, пов'язаних із завданням собі поранень, є кусання пальців, губ, внутрішньої поверхні щік. Наявність синдрому Леша – Ніхана необхідно розглядати лише за наявності самотравмувальної поведінки разом із гіперурикемією і неврологічною дисфункцією.

Лікування

При синдромі Леша – Найхана лікування алопуринолом супроводжується зниженням рівня сечової кислоти (зменшенням проявів подагричного артриту і відкладень солей); він неефективний щодо неврологічної симптоматики. В осіб із гіперурикозурією, що розвинулася внаслідок посилення синтезу сечової кислоти *de novo* або проведеної лікарської терапії, необхідно підтримувати досить високий об'єм сечі з рН 7.0.

Цього зазвичай досягають використовуючи збалансовані суміші солей, такі як Polycitra, які більш ефективні, ніж гідрокарбонат. Важливість підтримки рН сечі на рівні близько 7.0 підтверджується тим фактом, що при рН 5.0 розчинність сечової кислоти становить 150 мг/л, у той час як при рН 7.0 – 2 000 мг/л. Гіперурикемію при глікогенозі, як і інші види вираженої гіперурикемії, необхідно коригувати, вона не піддається корекції у разі введення пробенециду, але досить чутлива до впливу алопуринолу.

3.9. Синдром Дабіна – Джонсона

Синдром Дабіна – Джонсона – синдром спадкового ураження печінки, що проявляється розвитком жовтяниці, пов'язаної з порушенням транспортування прямого

(кон'югованого) білірубіну з гепатоцитів у жовч (екскреційна жовтяниця – варіант паренхіматозної жовтяниці). Синдром названий на честь американських патологоанатомів Ізідора Натана Дабіна та Франка Б. Джонсона.

Жінки хворіють частіше за чоловіків. Тривалість життя таких осіб не відрізняється від життя здорових осіб, спеціального лікування не потребує. Приймання естрогенів при цьому захворюванні строго протипоказане.

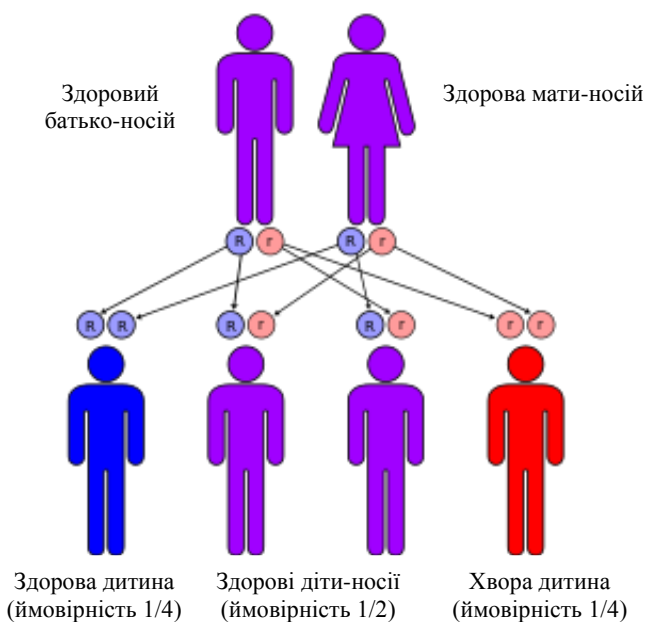


Рисунок 12 – Аутосомно-рецесивний тип успадкування

Етіологія

Захворювання успадковується аутосомно-рецесивно (рис. 12). Унаслідок мутації порушується повноцінне функціонування білка MRP2 (англ. *multidrug resistance related protein 2*), який відповідає за виділення глюкорунованого

(кон'югованого) білірубину в жовчні каналці. Через це жовч не може повноцінно переходити з гепатоцитів у жовчні капіляри, що призводить до накопичення білірубину в печінці та зворотного переходу кон'югованого (прямого) білірубину в кров.

Клінічні ознаки

Синдром Дабіна – Джонсона проявляється жовтяницею з легкою інтермітуючою (епізодичною) гіпербілірубінемією. Підвищується рівень за рахунок прямого білірубину (близько 60 %). У сечі наявний копропорфірин.

Діагностика

Поряд із лабораторними даними (білірубін, копропорфірин) про наявність хвороби свідчить коричнево-чорне забарвлення печінки – «шоколадна печінка», що виявляється під час лапароскопії. Негативна холангіограма через порушення виділення рентгеноконтрастної речовини.

3.10. Синдром Криглера – Найяра

Синдром Криглера – Найяра – сімейна форма природженої гіпербілірубінемії, за якої відбуваються, крім жовтяниці, тяжкі порушення центральної нервової системи (ЦНС), дегенерація базальних гангліїв. Це дуже рідкісне захворювання – її частота у світі становить 1:1 000 000.

Патогенез

Синдром спричинює дефект УДФ-глюкуронілтрансферази, що відповідає за кон'югацію білірубину в печінковій клітині – гепатоциті. Унаслідок дефіциту цього ферменту непрямий білірубін не кон'югується у прямий. Розрізняють два типи хвороби:

Синдром Криглера – Найяра I типу (КГ-I) успадковується аутосомно-рецесивно та характеризується повною відсутністю ферменту глюкуронілтрансферази. Проявляється вираженою жовтяницею з явним переважання рівня прямого білірубину в крові безпосередньо після

народження. Діти з таким типом синдрому швидко помирають.

Синдром Криглера – Найяра II типу (КГ-II, синдром Аріаса) – успадковується аутосомно-домінантно та відрізняється від першого типу тим, що внаслідок «пом'якшеної мутації» спостерігають часткове зниження активності ферменту, так що білірубін значною мірою кон'югується і виводиться з організму. Жовтяниця проявляється на першому році життя або навіть у підлітковому віці. Прогноз при цьому типі для хворих відносно сприятливий.

Патогенез

Тип I

При синдромі Криглера – Найяра типу I активність ферменту відсутня взагалі або наявні лише її сліди. Мутація відбувається в екзоні 2–5-го генів УДФ-глюкоруніл-трансферази, спричиняє утворення неповноцінного ферменту, що швидко руйнується. Унаслідок цього порушується процес глюкуронування білірубину, стероїдних гормонів і медикаментів. Тому концентрація некон'югованого білірубину значно підвищується. Активність інших печінкових ферментів (амінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази) достатня, гістологія без особливостей. Жовч хворих майже безбарвна. При цьому типі синдрому не вдається досягти активації ферменту під час приймання ензимоіндукторів (фенобарбітал, рифампіцин, рифаксимін). Накопичений білірубін метаболізується дуже повільно та елімінується з калом у занадто малих об'ємах. У сечі уробіліноген не визначають.

Тип II

На противагу до першого типу при типі II залишкова активність УДФ-глюкорунілтрансферази становить 10–20 % від норми. Відповідальний за цей дефект гена уражує також УДФ-ГТ1-ген (існує понад 10 відомих форм мутації). Деякі

форми можуть спричиняти подібні до I типу порушення кон'югації гормонів і медикаментів. Рівень некон'югованого білірубіну в крові підвищується при II типі не так сильно. За допомогою фенобарбіталу можна підвищити активність ферменту і досягти рівня білірубіну в крові до 50 мкмоль/л/год. Як і при I типі розміри печінки та гістологія без особливостей.

Клінічні ознаки

Синдром Криглера – Найяра типу I проявляється безпосередньо після народження вираженою гіпербілірубунемією, яка за відсутності регулярного лікування призводить до розвитку ядерної жовтяниці з обтяжливими неврологічними пошкодженнями.

Синдром Криглера – Найяра типу II проходить не так агресивно. Ядерна жовтяниця є рідкісним явищем. У подальшому жовтяниця і виражений свербіж шкіри можуть відчутно погіршити якість життя.

Лікування

Проводять з урахуванням типу і ступеня виразності хвороби. При типі I дуже важливим є ранній початок лікування. Етіологічне лікування полягає у вирішенні питання про трансплантацію печінки. При II типі фенобарбітал як єдиний на сьогодні ефективний печінковий індуктор ферментів для щоденного приймання може допомогти знизити рівень білірубіну.

І туп

Консервативна терапія синдрому Криглера – Найяра типу I базується на трьох ступенях:

- постійній щоденній фототерапії променями блакитного спектра;
- прийманні тинпротопорфірину (препарат, що знижує активність гемоксигенази);
- приймання карбонату кальцію і фосфату кальцію (підвищує секрецію некон'югованого білірубіну в кишечнику).

При такому лікуванні можна подовжити тривалість життя і сповільнити розвиток неврологічних ускладнень, що дасть можливість провести трансплантацію печінки якомога раніше. В експериментальній фазі перебуває алогенна трансплантація клітин печінки.

II тип

Лікування типу II досягається щоденним прийняттям невеликих доз фенобарбіталу. Шляхом посилення ферментативної активності ферменту УДФ-глюкуроніл-трансферази рівень білірубину в крові може знижуватися до того рівня, що дає можливість людині жити досить повноцінно.

3.11. Хвороба Вільсона – Коновалова

Хвороба Вільсона – Коновалова (*гепатолентикулярна дегенерація, гепатоцеребральна дистрофія, псевдосклероз Вестфаля*) – спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, за якого мідь накопичується у тканинах. Проявляється у вигляді неврологічних та/або психіатричних симптомів й уражень печінки. Хворобу Вільсона – Коновалова лікують медикаментами, які зменшують абсорбцію міді або видаляють її надлишок з організму. У деяких випадках необхідна трансплантація печінки.

Захворювання виникає через мутації в гені протеїну *АТР7В*, АТФази Р-типу, що транспортує катіони міді. Одна ненормальна копія цього гена наявна в 1 із 100 осіб, у яких не розвинулися симптоми хвороби, – так званих *носіїв хвороби*. У дитини хвороба Вільсона – Коновалова може розвинутися лише тоді, коли вона успадкує ген хвороби від обох батьків. Зазвичай симптоми починають проявлятися віком від 6 до 20 років, але описані випадки у набагато старших людей. Хворобу Вільсона – Коновалова виявляють в 1–4 із 100 000 осіб. Її названо на честь Самуеля Александра Кіннієра Вільсона – Коновалова.

Спадковість

Ген хвороби Вільсона – Коновалова (*ATP7B*) міститься у 13-й хромосомі (ділянка 13q14.3), і його експресія в основному проявляється у печінці, нирках та плаценті. Ген кодує АТФазу Р-типу (ензим, який транспортує катіони), що транспортує мідь у жовч, включаючи її до складу церулоплазміну. Мутації цього гена можна визначити у 90 % випадках хвороби. Більшість із них (60 %) є гомозиготами за мутацією *ATP7B* (дві аномальні копії), і 30 % мають лише одну аномальну копію. У 10 % хворих не відзначають мутацій.

Хоча описано лише 300 випадків мутації *ATP7B* гена, випадки хвороби Вільсона – Коновалова залежать від кількості мутацій, властивих для певної популяції. Наприклад, у західних популяціях мутація *H1069Q* (заміщення гістидину глутаміном у білковій позиції 1069) наявна у 37–63 % випадків, проте в Китаї ця мутація є дуже рідкісною, а мутація *R778L* (заміщення аргініну на лейцин у 778-й позиції) трапляється набагато частіше. Достатньо мало відомо про вплив різних мутацій, хоча згідно з деякими дослідженнями мутації у *H1069Q* зазвичай відтермінують початок симптомів.

Нормальні варіації в гені *PRNP* можуть модифікувати перебіг хвороби шляхом відтермінування віку початку симптомів та їх тип. Цей ген продукує *PRNP* (*PRioN Protein*), який проявляє активність у мозку та інших органах, а також бере участь у транспортуванні міді. До розвитку захворювання також може бути причетний ген *ApoE*, але дослідження ще не підтвердили цю теорію.

Захворювання успадковують за аутосомно-рецесивним типом. Для того щоб успадкувати його, обоє батьків повинні бути носіями пошкодженого гена. Більшість хворих не вказують на родинну історію цієї хвороби. Осіб із

лише однією аномальною копією гена називають носіями (гетерозиготи), й у них спостерігають незначні з медичної точки зору порушення метаболізму міді.

Хвороба Вільсона – Коновалова є найпоширенішою з групи спадкових захворювань, які спричиняють накопичення міді в печінці. Усі ці захворювання можуть спричинити цироз ще у ранньому віці. До цієї групи хвороб також відносять індійський дитячий цироз (ІДЦ), тирольський ендемічний інфантильний цироз та ідіопатичний мідний токсикоз. Ці хвороби не пов'язані з мутаціями у *ATP7B*, наприклад, ІДЦ пов'язують із мутаціями в генах *KRT8* та *KRT18*.

Патогенез

Мідь виконує багато функцій в організмі. В основному вона є кофактором для деяких ферментів, таких як церулоплазмін, цитохром С-оксидаза, дофамін- β -гідроксилаза, супероксиддисмутаза і тирозиназа.

Мідь усмоктується із шлунково-кишкового тракту. Транспортний білок на клітинах тонкої кишки *СMT1* (*Copper Membrane Transporter 1*) переміщує мідь усередину клітин. Частина міді зв'язується з металотіонеїном, а інша – переміщується до комплексу Гольджі за допомогою транспортного білка *АТОХ1*. В апараті Гольджі у відповідь на підвищення концентрації міді фермент *АТР7А* (*Copper-transporting ATPase 1*) вивільняє цей елемент через ворітну вену в печінку. У гепатоцитах білок *АТР7В* зв'язує мідь із церулоплазміном і вивільняє його у кров, а також видаляє надлишок міді із жовчю. Обидві функції *АТР7В* порушуються при хворобі Вільсона – Коновалова. Мідь накопичується у тканині печінки, церулоплазмін продовжує виділятися, але з нестачею міді (апоцерулоплазмін) швидко руйнується у кров'яному руслі.

Коли міді у печінці стає більше, ніж білків, які її зв'язують, відбувається їх окиснювальне пошкодження за рахунок реакції Фентона. Це призводить до запалення

печінки, її фіброзу і, як наслідок до цирозу. Також із печінки у кров'яне русло виділяється мідь, незв'язана з церулоплазміном. Ця вільна мідь осідає по всьому організму, особливо в нирках, очах і головному мозку.

Основну роль у патогенезі відіграє порушення обміну міді, її накопичення у нервовій (особливо уражаються базальні ядра), нирковій, печінковій тканинах і рогівці ока, а також токсичне пошкодження міддю цих органів. Порушення метаболізму міді виражається у порушенні синтезу і зниженні в крові концентрації церулоплазміну. Церулоплазмін бере участь у процесі виведення міді з організму. У печінці формується великовузловий або змішаний цироз. У нирках насамперед страждають проксимальні каналці. У головному мозку уражаються більшою мірою базальні ядра, зубчасте ядро мозочка та чорна речовина. Відкладення міді в десцеметовій мембрані ока призводить до формування кілець Кейзера – Флайшера.

Гепатолентикулярна дегенерація починається у дитячому або молодому віці та характеризується хронічним прогресивним перебігом. У багатьох випадках появі симптомів ураження нервової системи передують вісцеральні розлади у вигляді порушення роботи печінки і шлунково-кишкових розладів (жовтяниця, біль у правому підребер'ї, диспептичні явища). Іноді розвивається виражений гепатоспленальний синдром.

Із боку нервової системи на перший план виступають екстрапірамідалні симптоми у вигляді м'язової ригідності, гіперкінезів і розладів психіки. Пірамідні симптоми можливі, але зазвичай відсутні, чутливість не порушується.

Розпізнають 5 форм хвороби Вільсона – Коновалова:

Черевна форма – тяжке ураження печінки, що призводить до смерті ще до появи симптомів із боку нервової системи; хворіють діти. Її тривалість коливається від декількох місяців до 3–5 років.

Ригідно-аритмогіперкінетична, або рання, форма відрізняється швидким перебігом; починається навіть у дитячому віці. У клінічній картині переважає м'язова ригідність, що призводить до контрактур, сповільнення рухів, хореоатетоїдних або торсійних силових рухів. Характерними є дизартрія, дисфагія, судомний сміх і плач, афективні розлади і помірне зниження інтелекту. Захворювання триває 2–3 роки, закінчується летально.

Тремтливо-ригідна форма трапляється частіше від решти; починається в юнацькому віці, проходить повільніше, іноді з ремісіями і раптовими погіршеннями, що супроводжуються субфебрильною температурою. Характеризується одночасним розвитком важкої ригідності й тремтіння; тремтіння є дуже ритмічним (2–8 тремтінь за 1 секунду), різко посилюється при статичному напруженні м'язів, рухах чи хвилюванні, у стані спокою під час сну зникає. Іноді можна виявити атетоїдні хореоформні силові рухи; спостерігаються також дисфагія і дизартрія. Середня тривалість життя становить близько шести років.

Тремтлива форма починається у віці 20–30 років, має досить повільний перебіг (10–15 років і довше); тремтіння різко переважає, ригідність з'являється лише наприкінці хвороби, а інколи спостерігають гіпертонію м'язів; відзначають амімію, повільну монотонну мову, тяжкі зміни психіки, часто спостерігають афективні спалахи; можливі епілептиформні напади.

Екстрапірамідно-кіркова форма трапляється рідше, ніж решта форм. Типові для хвороби Вільсона – Коновалова порушення надалі ускладнюються пірамідними парезами, епілептиформними нападами і тяжким слабоумством (спостерігають обширні розм'якшення у корі великих півкуль). Триває 6–8 років, закінчується летально.

Патологічна анатомія

У головному мозку в разі гепатocereбральної дистрофії розм'якшується сочевицеподібне ядро, особливо скорпула, з утворенням дрібних кіст. Уражені й інші утвори: хвостате ядро, глибокі шари кори, мозочок, зокрема, зубчасті ядра, підгорбкові ядра; в інших ділянках головного мозку зміни виражені менше.

Усі зміни поділяють на ангіотоксичні та цитотоксичні. Перші проявляються атонією судин, особливо дрібних, та зміною їх стінок. У результаті виникають стази, поширений периваскулярний набряк з аноксією нервової тканини та її загибеллю часто спостерігають крововиливи та їх сліди у вигляді скупчень гемосидерину.

Цитотоксичний компонент полягає у поширених дистрофічних змінах макроглії нервових клітин, що часто закінчується їх загибеллю. Характерним є поява глії Альцгеймера, що утворюється зі звичайних астроцитів. Нерідко трапляються змінені нервові клітини, дуже подібні на альцгеймерську глію; подібні клітини виявляють також у печінці і нирках. Основою цих клітинних змін є фактор однотипного порушення клітинного обміну, ймовірно, обміну нуклеїнових кислот.

Чим пізніше починається захворювання, тим повільніший у нього перебіг, тим більш дифузними є зміни у головному мозку і тим більше цитотоксичний компонент переважає над ангіотоксичним. Наслідки атрофічного цирозу: печінка є зменшеною і горбкуватою; ділянки нормальної тканини чергуються з некротичними, дегенеративними ділянками і з «острівцями» регенерації; швидке утворення судин призводить до появи анастомозів між гілками ворітної і нижньої порожнистої вен.

Ознаки і симптоми

Основними місцями накопичення міді є печінка та мозок, а тому захворювання печінки і нейропсихіатричні симптоми є основними ознаками, відповідно до яких ставлять діагноз. Особи з проблемами із печінкою (зазвичай це діти та підлітки) звертаються за медичною допомогою частіше, ніж ті, у кого наявні неврологічні та психіатричні симптоми (зазвичай це особи віком 20 років та старші). У деякого ідентифікують хворобу лише тому, що їхнім родичам поставили цей діагноз. У багатьох пацієнтів діагностують захворювання, і виявляється, що у них були наявні симптоми, але правильний діагноз їм не могли поставити.

Ураження печінки

Ураження печінки може проявлятися у вигляді втомлюваності, схильності до кровотеч та психічних порушень (через печінкову енцефалопатію) і портальної гіпертензії. Остання – це стан, за якого тиск у ворітній вені є значно підвищеним, що призводить до варикозів стравохідних та інших вен, збільшення селезінки (спленомегалії) й накопичення рідини у порожнині живота (асцити). Під час огляду такого пацієнта спостерігають такі ознаки ураження печінки, як павукоподібні ангіоми (малі роздуті патологічні анастомози кровоносних судин, зазвичай у навколоключичній ділянці). Хронічний гепатит із високим ступенем прогресування спричинює цироз печінки ще до появи симптомів. Хоча більшість хворих на цироз є у групі підвищеного ризику гепатоцелюлярної карциноми (пухлини печінки), у хворих на хворобу Вільсона – Коновалова цей ризик є відносно низьким.

Близько 5 % усіх людей ставлять цей діагноз після виникнення у них гострої печінкової недостатності, часто у контексті гемолітичної анемії (анемія, що виникає внаслідок руйнування еритроцитів). Це призводить до проблем в утворенні протеїнів (проявляється підвищеною коагуляцією) та порушень метаболізму в печінці. Пришвидшений

метаболізм протеїнів призводить до накопичення продуктів обміну, таких як аміак, у кровоносному руслі. Якщо це призводить до пошкодження мозку, то у людини розвивається хронічна печінкова енцефалопатія (психічні розлади, кома, судоми і життєво небезпечний набряк мозку).

Нейропсихіатричні ознаки

Приблизно половина людей із хворобою Вільсона – Коновалова мають неврологічні та психіатричні прояви. У більшості відзначають як легкі когнітивні порушення, так і зміни в поведінці. Зазвичай із часом виявляють нові симптоми, часто у вигляді паркінсонізму (брадикінезія та порушення балансу під час ходьби є звичайними ознаками паркінсонізму) та тремору рук, порушення експресії на обличчі, невиразної мови, атаксії (порушення координації) чи дистонії (скручувань та повторюваних рухів певної частини тіла). У деяких хворих спостерігають судоми та мігрень. У багатьох людей наявний так званий «wing-beating»-тремор; у решти людей він відсутній, проте його можна спровокувати, попросивши хворого витягнути руки вперед.

Хвороба Вільсона – Коновалова також може вплинути на когнітивні функції. Когнітивні розлади можуть мати двоякий генез: розлад лобової частки (може проявлятися у вигляді імпульсивності, апатії, порушенням можливості планувати та ставити цілі) та субкортикальна деменція (може проявлятися у вигляді сповільнення мислення, втрати пам'яті, без ознак афазії, апраксії чи агнозії). Існує теорія, що ці когнітивні порушення прямо пов'язані з психічними розладами, які спричинює хвороба.

До психіатричних проблем, які зумовлює хвороба Вільсона – Коновалова, можна віднести зміни в поведінці, депресію, тривогу та психоз. Психіатричні зміни зазвичай виявляють разом із неврологічними симптомами і лише у рідкісних випадках без них. Часто ці симптоми важко визначити, або ж їм приписують інше походження. Саме

через це рідко ставлять діагноз хвороби Вільсона – Коновалова за наявності лише психіатричних ознак.

Інші системи органів

Такі симптоми пов'язані з акумуляцією міді при хворобі Вільсона – Коновалова.

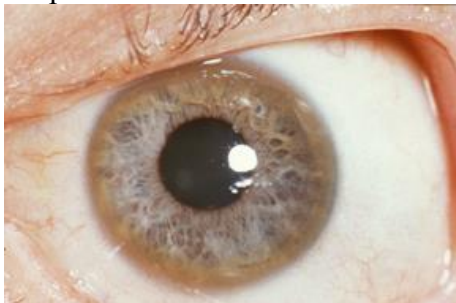


Рисунок 13 – Кільця Кейзера

Очі: кільця Кейзера (рис. 13) – Флайшера (КФ-кільця), патогномонічна ознака, що проявляється у вигляді скупчень міді у формі кільця навколо рогівки у десцеметовій мембрані.

Цю ознаку не виявляють в усіх захворілих на хворобу Вільсона – Коновалова. Хвороба Вільсона – Коновалова також асоціюється із «соняшниковою катарактою», що проявляється у вигляді коричневої або зеленої пігментації передньої та задньої капсул кришталика. Ці симптоми не призводять до серйозних проблем із зором. Кільця Кейзера – Флайшера спостерігають у приблизно 66 % випадків хвороби (частіше у хворих із неврологічними симптомами).

Нирки: нирковий тубулярний ацидоз (другого типу), дефект реабсорбції бікарбонатів у проксимальних ниркових канальцях, що призводить до нефрокальцинозу (накопичення кальцію в нирках), ослаблення кісток (через втрату кальцію та фосфатів) і часом до аміноацидурії (екскреція незамінних амінокислот, потрібних для синтезу білків, із сечею).

Серце: кардіоміопатія є рідкісним симптомом хвороби Вільсона – Коновалова; вона може призвести до серцевої недостатності (порушення насосної функції) та аритмій.

Гормони: гіпаратирозидизм, безплідність та викидні.

Діагностика

Хворобу Вільсона – Коновалова можна запідозрити, ґрунтуючись на будь-якому з вищеперелічених симптомів або ж у разі, якщо у близького родича діагностовано це захворювання. У більшості пацієнтів спостерігають легку форму дисфункції печінки, яку під час біохімічного дослідження підтверджує підвищений рівень білірубіну в крові, висока активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. При тяжких ушкодженнях печінки можна спостерігати знижений рівень альбуміну через неспроможність ушкоджених гепатоцитів синтезувати цей клас білків; також протромбіновий час може бути подовженим, оскільки печінка втрачає здатність продукувати фактори згортання крові. Активність ферменту лужної фосфатази є відносно низькою у хворих із печінковою недостатністю, яку спричинює хвороба Вільсона – Коновалова. Пацієнтам із неврологічними симптомами зазвичай проводять магніторезонансну томографію, що дає можливість побачити підвищену активність базальних ядер за часом спінової релаксації. Також МРТ може показати характерний візерунок «обличчя великої панди».

Немає прямого тесту для діагностування хвороби Вільсона – Коновалова, проте рівень церулоплазміну та міді в крові, а також кількість міді, що виводиться з сечею за 24 години, допомагають зробити висновок про кількість міді в організмі. «Золотим стандартом» чи найкращим аналізом є біопсія печінки.

Рівень **церулоплазміну** є аномально низьким (< 0,2 г/л) у 80–95 % випадків. Проте він може бути у межах норми в осіб із запальними процесами в організмі, оскільки церулоплазмін є «стрес-білком». Низький рівень церулоплазміну також властивий хворобі Менкеса та ацерулоплазмінемії, що пов'язані з цим явищем, проте така ознака характерніша для хвороби Вільсона – Коновалова.

Поєднання неврологічних симптомів, кілець Кейзера – Флайшера та низький рівень церулоплазміну є основними ознаками, що свідчать на хворобу Вільсона – Коновалова. У багатьох випадках для уточнення діагнозу потрібні додаткові аналізи.

Мідь у крові та сечі

Рівень міді у крові є низьким, що може здатися парадоксальним, оскільки хвороба Вільсона – Коновалова – це захворювання надлишку міді. Однак 95 % міді в плазмі крові переносить церулоплазмін, рівень якого є звичайно низьким при хворобі Вільсона – Коновалова. Для діагностики також проводять забір сечі, яку зберігають у посудині, що не містить у своєму складі міді. За 24 години перевіряють рівень міді: вищий ніж 100 мкг/24 год (1,6 мкмоль/24 год) підтверджує діагноз хвороби, а рівень вищий ніж 40 мкг/24 год (0,6 мкмоль/24 год) є зоною ризику виникнення цієї хвороби. Високий рівень міді у сечі не є унікальною (патогномонічною) ознакою хвороби Вільсона – Коновалова, натомість це явище також спостерігають при автоімунному гепатиті та холестазі (а також будь-якій іншій хворобі, що перешкоджає потраплянню жовчі у дванадцятипалу кишку.

Для діагностики у дітей інколи використовують пеніциламіновий аналіз. Дитина споживає 500 мг пеніциламіну перорально, і після цього проводять забір сечі впродовж 24 годин. Рівень вищий ніж 1 600 мкг (25 мкмоль) свідчить на користь хвороби Вільсона – Коновалова. Дорослим такий тест не проводять.

Біопсія печінки

Гістохімічні методи визначення рівня міді у крові чи сечі самі по собі є ненадійними і завжди потребують проведення додаткових аналізів. Тож після підтвердження хвороби Вільсона – Коновалова усіма доступними тестами вирішальним дослідженням є забір маленької частинки печінкової тканини методом проведення біопсії печінки.

Печінкову тканину досліджують патоморфологічно – мікроскопічним шляхом на перевірку рівня стеатозу, цирозу та кількості акумульованої міді. Рівень 250 мкг міді на 1 грам зневодненої тканини печінки підтверджує хворобу Вільсона – Коновалова. Зрідка спостерігають низький рівень міді; у такому випадку сукупність даних біопсії та інших досліджень усе-таки дає можливість поставити діагноз гепатоцеребральної дистрофії.

На ранніх стадіях захворювання за допомогою біопсії звичайно виявляють значний стеатоз (накопичення ліпідів у клітині), підвищений вміст глікогену в гепатоцитах та ділянки некрозу (загибель клітин). На пізніших стадіях захворювання спостерігають зміни, подібні на зміни при автоімунному гепатиті: інфільтрація запаленими клітинами, частковий некроз та фіброз. На останніх стадіях захворювання зазвичай за допомогою біопсії виявляють цироз.

Генетичний аналіз

Аналіз мутації гена *ATP7B* та решти генів, пов'язаних із накопиченням міді в печінці, є варіативним під час діагностики захворювання. У разі підтвердження мутації варто перевірити близьких родичів хворого на наявність прихованого захворювання. Важливим фактором під час аналізу геному є різниця у поширенні генів хвороби Вільсона – Коновалова за регіонами планети.

Лікування

Дієта

Загалом рекомендують харчуватись їжею із низьким вмістом міді, уникати споживання грибів, горіхів, шоколаду, сухофруктів, печінки та моллюсків.

Медикаментозна терапія повинна бути спрямована за двома основними механізмами: одні підвищують екскрецію міді з організму, а інші натомість зменшують всмоктування міді з продуктів харчування у кишці.

Основою лікування є призначення пеніциламіну. Він зв'язує мідь, що призводить до виведення її із сечею. Таким чином, моніторинг кількості міді у сечі може бути корисним для перевірки ефективності лікувального процесу. Проте у 20 % випадків вживання пеніциламіну відзначають побічні ефекти, такі як медикаментозний вовчак (що спричинює біль у суглобах та висип на шкірі) чи міастенію (нервовий розлад, що породжує м'язову слабкість). У хворих із неврологічною формою захворювання у половині випадків спостерігають парадоксальне погіршення симптомів. Хоча цей феномен характерний і для інших засобів лікування хвороби Вільсона – Коновалова, у цьому випадку припиняють приймання пеніциламіну і призначають інші препарати. Хворим зі стійкістю до пеніциламіну часто призначають триентину гідрохлорид, який також має хелативні властивості. Багато лікарів рекомендують триентин як основний препарат, проте використання пеніциламіну все-таки є ширшим. До інших ліків, що зв'язують мідь у кишечнику, відносять тетраетилмолідат, проте його використання перебуває на етапі експериментального дослідження, але деякі дослідники вже повідомляють про його позитивний ефект.

Після повернення усіх показників до норми хворим призначають цинк (зазвичай у вигляді препарату ацетату цинку) на заміну хелаторам для забезпечення сталого рівня міді в організмі. Цинк стимулює металотіонеїн, білок ентероцитів, що зв'язує мідь та запобігає її всмоктуванню і відповідно транспортуванню до печінки. Цинкову терапію проводять допоки не рецидивують симптоми хвороби або рівень міді у сечі не підвищиться.

У рідкісних випадках тяжкої неврологічної форми захворювання, коли ліки для перорального застосування не є ефективними, використовують препарат димеркаптол. Його вводять внутрішньом'язово декілька тижнів. Димеркаптол має низку неприємних побічних ефектів, зокрема, таких як біль у місці ін'єкції.

Особам із латентною формою хвороби проводять загальний курс лікування, оскільки накопичення міді може завдати шкоди організму в довгостроковій перспективі.

Фізіотерапія

Фізіотерапія є корисною для пацієнтів із неврологічною формою захворювання. Лікування хелаторами міді може тривати до шести місяців до початку одержання ефекту, а фізіотерапія може допомогти боротися з атаксією, дистонією та тремором, а також запобігти розвитку контрактур, що можуть перейти у дистонію.

Трансплантація

Трансплантація печінки є ефективним засобом для лікування хвороби Вільсона – Коновалова, проте використовують її лише в окремих випадках, що пов'язано з ризиком даної процедури. Зазвичай, її проводять особам із гострою печінковою недостатністю, що не піддається медикаментозному лікуванню, або особам із розвинутою хронічною печінковою недостатністю. Трансплантацію печінки не проводять пацієнтам із тяжкими нейропсихіатричними захворюваннями, за яких ця операція не дасть вагомої користі здоров'ю.

Прогноз

За відсутності ефективного лікування хвороба Вільсона – Коновалова швидко прогресує і зрештою призводить до смерті. Якщо вдається вчасно діагностувати захворювання та розпочати лікування, то у більшості хворих не змінюється їх якість життя і вони мають можливість продовжувати жити повною мірою.

Розділ 4

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛІНІКА ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

Хромосомні хвороби – велика група природжених спадкових хвороб, що клінічно характеризуються множинними вадами розвитку, основою яких є числові або структурні зміни хромосом.

Найбільш повні дані про частоту і поширення хромосомних хвороб можна одержати на основі цитогенетичних досліджень спонтанних абортів, мертвороджених і новонароджених із природженими вадами розвитку.

Хромосомні аберації серед новонароджених трапляються приблизно у 1 % дітей, серед дітей, які народилися із затримкою психомоторного розвитку і мають вади розвитку – від 10 до 30 %.

Більше ніж 50 % спонтанних абортів у 1-му триместрі вагітності пов'язані із хромосомними абераціями.

У хворих із порушенням статевої диференціації хромосомні аберації спостерігають від 20 до 50 %, а у хворих із первинною і вторинною аменореєю – від 10 до 50 %.

Структурні хромосомні перебудови у 5 % подружніх пар є причиною звичного невиношування вагітності.

У людини знайдено всі форми хромосомних і геномних мутацій. Більшість хромосомних хвороб виникає спорадично внаслідок геномної чи хромосомної мутації в гаметах здорових батьків або у разі перших поділів зиготи. Хромосомні зміни в гаметах призводять до розвитку так званих повних або регулярних форм порушення каріотипу, а відповідні зміни хромосом на ранніх стадіях розвитку зиготи є причиною виникнення соматичної мозаїчності, або мозаїчних організмів (наявність в організмі двох або більше клітинних ліній із різною кількістю хромосом). Зигота, що розвивається, може бути сформована двома або більше

клітинними лініями, співвідношення яких у мозаїчному організмі залежить від стадії, на якій відбулося порушення, а також від життєздатності й темпів проліферації утворюваних клітинних ліній.

В основу класифікації хромосомних хвороб покладено тип хромосомної аномалії і характер дисбалансу хромосомного матеріалу відповідного каріотипу.

Виходячи з цих принципів, хромосомні аномалії каріотипу поділяються на 3 групи:

- 1) кількісні порушення за окремими хромосомами (анеуплоїдії);
- 2) порушення кратності повного гаплоїдного набору хромосом (поліплоїдії);
- 3) структурні перебудови хромосом.

Перші дві групи відносять до геномних мутацій, а третю – до хромосомних.

Поліплоїдія виникає внаслідок порушення нормального мітотичного циклу, подвоєння хромосом не супроводжується поділом ядра та клітини. Прикладом є триплоїдія (69, XXX) і тетраплоїдія (92, XXXX), які частіше трапляються в матеріалі спонтанних абортів або у плоді та мертвороджених, а інколи і в новонароджених, в яких тривалість життя з такими аномаліями зазвичай лише декілька днів.

Анеуплоїдія (збільшення або зменшення однієї або декількох хромосом) виникає в результаті нерозходження хромосом у мейотичних поділах або в мітозі. Термін «нерозходження» означає відсутність розладнання хромосом (у мейозі) або хроматид (у мітозі) в анафазі. В результаті нерозходження виникають гамети з аномальним набором хромосом.

Структурні зміни хромосом у людини трапляються рідше, ніж кількісні аберації. Структурні перебудови можуть бути хромосомними і хроматидними, супроводжуватися змінами кількості генетичного матеріалу (делеції і

дуплікації), або лише зводяться до його переміщення (інверсії, транслокації). У перебудові може брати участь одна або більше хромосом із декількома розривами і з'єднаннями.

Будь-яка хромосома каріотипу людини може брати участь у кількісних чи структурних змінах. Виходячи з цього, можна спостерігати велику різноманітність описаних хромосомних форм. Практична цитогенетика постійно стикається з виявленням нових хромосомних аномалій під час дослідження різних клітин і тканин у різні періоди розвитку людини.

Характер і тяжкість клінічного прояву хромосомних хвороб залежать від виду аномалії і ступеня втягнення хромосом.

Діагностика хромосомних синдромів на основі клінічних характеристик не завжди можлива з таких причин:

- відсутня патогномонічна для даного синдрому ознака;
- перекривання ознак різних хромосомних синдромів;
- варіабельність фенотипічних проявів одного й того самого синдрому в різних індивідуумів;
- вади розвитку, що спостерігаються при хромосомних синдромах, можуть траплятися і за нормального каріотипу.

Клініко-цитогенетичне вивчення хромосомних аномалій дозволяє визначити ряд ознак, які в різних поєднаннях і з різним ступенем вираженості спостерігається при всіх хромосомних синдромах.

Під час вивчення кореляції фенотипу з каріотипом було зроблено важливий висновок про те, що чим більша кількість хромосомного матеріалу втрачена або набута, тим значніші відхилення в розвитку і тим раніше вони проявляються в онтогенезі. Тому аномалії за великими хромосомами трапляються дуже рідко. Крім того, нестача генетичного матеріалу відображається на організмі тяжче,

ніж його надлишок, і тому повні моносомії (особливо у живонароджених) спостерігаються значно рідше, ніж повні трисомії. Клінічна картина залежить не лише від розміру хромосоми, яка бере участь у патологічному процесі, а й велике значення має її якісний склад.

4.1. Синдром Дауна

Синдром Дауна – трисомія за 21-ю хромосомою – генетична аномалія, яку спричинює наявність додаткової хромосоми у 21-й парі.

Синдром Дауна є хромосомною аномалією, якій властива додаткова хромосома 21-ша – цілковита (трисомія 21-ша) або часткова (внаслідок транслокації).

Такі діти мають 47 хромосом у каріотипі замість звичних 46. Їм притаманна характерна зовнішність, підвищена можливість появи певного спектра захворювань (наприклад, уроджених вад серцево-судинної системи, набутих вад сенсорної системи тощо), певна розумова відсталість, через яку має місце повільніший розумовий розвиток на фоні здорових особин та гірша соціальна адаптація.

Через неможливість повної санації проблем цієї аномалії медицина ставить за мету не постійне лікування, а забезпечення нормального соціального статусу для людей із синдромом Дауна.

За статистикою ВООЗ, у світі із синдромом Дауна народжується кожне 700-те немовля. Це співвідношення однакове в різних країнах, кліматичних зонах і соціальних прошарках. Генетичний збій відбувається незалежно від способу життя батьків, їх здоров'я, звичок та освіти.

Причини

На жаль, дитина із синдромом Дауна може народитися навіть у здорових родин. Генетика – річ складна і здебільшого непередбачувана, тому навряд чи

варто покладати на когось відповідальність за рішення природи.

Однак необхідно відзначити кілька факторів, що підвищують ризик народження в родині дитини із синдромом Дауна:

- *Пізні пологи.* На відміну від молодих матусь, жінки старше 35 років більше схильні до ризику народження хворої дитини.

<i>Вік матері</i>	<i>Ступінь ризику</i>
Від 20 до 24 років	1 до 5000
Від 25 до 30 років	1 до 1000
Від 35 до 39 років	1 до 214
Після 45 років	1 до 19

- *Вік батька.* Цей фактор впливає меншою мірою, ніж вік матері, але погіршення якості сперми з віком, орієнтовно після 42 років, теж підвищує ризики генетичних дефектів.

- *Брак між кровними родичами.* У людей із подібною генетичною інформацією ймовірність прояву генетичних відхилень дуже велика.

- *Спадковість.* Ризик спадкового передавання захворювання від близьких родичів дуже малий, але можливий за деяких різновидів синдрому.

- *Шкідливі звички.* Паління, алкоголь, наркотики, якими зловживають майбутні батьки, можуть істотно вплинути на їх генетичний матеріал і здоров'я майбутнього малюка.

Причиною народження дітей із синдромом Дауна часом є спадковість. За даними безлічі досліджень, синдром у більше ніж 90 % випадків є класичною трисомією 21-ї хромосоми. Ця форма захворювання спадкова. Однак відзначено, що в сім'ях, де народжувався малюк із синдромом Дауна, ймовірність виникнення хромосомної аномалії в наступній дитини вища, ніж у загальній популяції.

За транслокаційної форми синдрому дитина може успадкувати хворобу від здорових батьків. У цьому разі один із батьків – носій генетичного матеріалу, в якому дві маленьких хромосоми зчеплюються в одну. Подібні обміни називають збалансованою хромосомною перебудовою. У процесі перебудови кількість генетичного матеріалу не змінено, тому дані хромосомні зміни найчастіше не позначаються на здоров'ї самого носія перебудови. Однак у разі передавання подібного генетичного матеріалу наступному поколінню перебудова може набути статусу незбалансованої. Синдром Дауна розвивається в разі, якщо гени із 21-ї хромосоми будуть незбалансовані в бік збільшення їх кількості.

Мозаїчна форма захворювання не має тенденції до спадковості. Вона з'являється внаслідок випадкових змін у процесі мейозу на ранніх стадіях розвитку плода. Результатом цих змін стає стан, за якого частина клітин тіла містить закладені дві копії 21-ї хромосоми, а в інших клітинах буде спостерігатися по три копії.

Трисомія 21. Абсолютна більшість випадків виникнення синдрому Дауна відбувається внаслідок потроєння 21-ї хромосоми (трисомія 21). Іншими словами, в кожній із клітин організму наявні три екземпляри цієї хромосоми, якщо повинно бути виключно дві копії. Порушення коректного складу генної інформації відбувається в батьківському організмі на етапі становлення статевих клітин. У 90 % випадків це трапляється через збої в материнській яйцеклітині, інші випадки пояснюються особливостями сперматозоїдів. На стадії мейозу (поділ клітин) існує ймовірність того, що відбудеться помилка, через яку хромосоми не розійдуться до різних полюсів. Наслідком цього буде зміст надлишкової копії у клітині (замість набору з 23 хромосом клітина буде містити збільшений комплект із 24 хромосом). У разі якщо така статеві клітина стає учасником процесу запліднення, у плода

буде 47 хромосом замість 46. Через настільки ранню появу аномалії залучаються абсолютно всі клітини організму.

Мозаїчна форма синдрому. На більш пізній стадії також можуть трапитися порушення генетичного коду, проте ймовірність цього дуже мала – від 1–2 до 5 %. У такому разі частина клітин зародка матиме нормальну кількість хромосом, а в якійсь одній (або кількох) з'явиться їх надмірна кількість. Ця клітина в подальшому дасть початок клонування клітин із зайвою хромосоною. У результаті цього частина клітин в організмі виявиться з надлишками генетичних елементів, а частина – з нормальним хромосомним набором. Мозаїчна форма – визначення, яким назвали цю аномалію. Тяжкість наслідків для організму в разі мозаїчної форми не настільки очевидна, як у випадку трисомії 21, адже зміни відбуваються лише в окремих ділянках організму. Виявити наявність даної форми захворювання набагато важче, особливо за допомогою пренатальних методів діагностики. Виразність клінічних симптомів залежить від співвідношення кількості нормальних клітин і клітин з аномальним хромосомним набором.

Робертсонівські транслокації. У цьому разі генотип хворого не буде відрізнятися від генотипу здорової людини. Транслокацією називають вид мутацій, який має на увазі зміни в структурі хромосом. У разі робертсонівської транслокації 21-ша хромосома прикріплюється до іншої хромосоми, здебільшого до 14-ї в каріотипі одного з батьків. У загальній кількості випадків установлення діагнозу «синдром Дауна» робертсонівські транслокації, як причина патології, займають 2–3 %.

Існує така точка зору, що набуті мутації (опромінення іонізуювальним випромінюванням та інші мутагенні фактори) також можуть спричинити генетичні порушення, які сприяють виникненню синдрому Дауна. Глибоко це питання на сьогодні не досліджували, тому робити однозначні

висновки з приводу цієї версії походження патології було б неправильно.

Клінічні ознаки

Особи з синдромом Дауна можуть мати деякі або всі з таких ознак:

– косі розрізи очей, з епікантичними складками (внутрішній кут ока);



Рисунок 14 – Епікантичні складки

- гіпотонію м'язів;
- плескате перенісся;
- язик, що виступає, як наслідок малого розміру ротової порожнини;
- коротку шию;
- білі плями на рогівці (так звані плями Брашфілда);
- надмірну гнучкість суглобів, включно з атлanto-аксіальним;
- уроджені вади серця;
- надмірний проміжок між першим і другим пальцем стопи;
- поодинокую згинальну складку мізинця і підвищену кількість дематогліфів із ліктьового боку долоні.

Більшість осіб із синдромом Дауна мають розумове відставання (IQ: 35–70), особи з мозаїчним синдромом Дауна мають дещо кращі розумові здатності – на 30–40 пунктів вище:

– плескате обличчя, на якому слабо виділяються ніс, рот, надбрівні дуги і т. д.;

– брахіцефалія (занадто укорочений череп), часто супроводжується плоскою потилицею;

– складка шкіри на шиї у новонароджених.

Деякі з цих характеристик можна побачити у ще не народженого малюка на УЗД. Однак із точністю визначити наявність синдрому Дауна за УЗД неможливо. Для цього лікар повинен призначити більш серйозні дослідження.

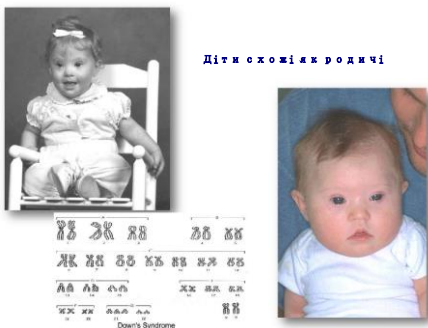


Рисунок 15 – Зовнішній вигляд дітей із синдромом Дауна

- укорочені кінцівки помітно не відповідають величині тіла;
- невелика довжина кисті, спричинена недорозвиненістю середніх пальців рук;
- викривлена форма мізинця.



Рисунок 16 – «Мавп'яча» борозна

Зокрема, у хворих нерідко спостерігається гіперрухливість

Існує ще ряд видозмін зовнішнього вигляду дитини, які можна класифікувати як ознаки даунізму (рис. 15):

- маленький ніс;
- коротка і широка шия;
- збільшені очі, часто спостерігають косоокість;

До діагностичних ознак наявності даунізму відносять поперечну долонну складку, вона трапляється з частотою 45 % (рис. 16).

Порушення нормального функціонування систем організму також породжує деякі зовнішні особливості.

суглобів і недостатній м'язовий тонус. Дані стану спостерігаються приблизно у 80 % випадків. Через збільшений язик (макроглосія) і своєрідну будову піднебіння рот хворого завжди відкритий. М'язи особи не здатні утримувати губи в закритому положенні. У 65 % випадків виявляються аномалії зубів.

Характерні риси розумового розвитку:

- помітне відставання у розвитку. Навіть при своєчасному комплексному лікуванні затримки в розвитку будуть усе помітніші з віком. Розвиток розумових здібностей здебільшого залишається на рівні семирічної дитини. У рідкісних випадках інтелект досягає більш високого рівня;

- невеликий словниковий запас. Крім того, що пацієнти з цією аномалією невиразно говорять, відзначається досить мізерний мовний набір;

- відсутність здібностей до абстрактного мислення. Таким дітям легше розуміти й аналізувати лише те, що вони бачать безпосередньо перед очима, уявити якусь ситуацію або пофантазувати для них уже проблематично;

- низька концентрація уваги. Дитині важко сфокусуватися на будь-якому завданні, досить швидко вони починають відволікатися.

Синдром Дауна – це практично єдина хромосомна аномалія, коли діагноз можна поставити клінічно, тобто орієнтуючись лише на зовнішні ознаки. Однак у будь-якому випадку необхідно буде провести каріотипування, щоб визначити форму синдрому.

Окрім наявності самого синдрому Дауна, у хворих практично завжди відзначається ряд інших проблем зі здоров'ям. Носії цієї хромосомної аномалії дуже часто зіштовхуються з недугами кардіологічного характеру. Уроджені вади серця відзначаються приблизно в 40 % випадків. Порушення біологічних процесів спричинює також ранній розвиток катаракти, з яким зіштовхуються дві третини хворих старше восьми років. При синдромі Дауна

значно збільшується ризик розвитку хвороби Альцгеймера і появи гострого мієлоїдного лейкозу. У пацієнтів із цією патологією часто є відхилення в роботі шлунково-кишкового тракту. Рекомендуються регулярні обстеження у гастроентеролога і кардіолога.

Простудні захворювання, ГРВІ та пневмонії – регулярні супутники хворого синдромом Дауна. Це пояснюється ослабленою імунною системою організму.

Поява зайвої хромосоми в організмі спричинює також порушення обміну речовин, що призводить до погіршення функціонування внутрішніх органів (захворювання щитоподібної залози, порушення зору, слуху і т. д.).

Необхідно зауважити, що результати деяких досліджень свідчать про те, що люди, які є носіями цієї хромосомної аномалії, мають відносно невисоку частоту виникнення злоякісних пухлин в організмі. Однак накопичена на сьогодні інформація щодо цього медичного питання не дає можливості з упевненістю говорити про причини такого взаємозв'язку.

Лікування

Генетична природа захворювання зводить шанси на успішну боротьбу з ним до мінімуму. Однак імовірність того, що все-таки будуть розроблені методики, які дозволяють успішно лікувати осіб із синдромом Дауна. Дослідження вчених, проведені останніми роками, засвідчили, що можна зробити своєрідне «виключення» зайвої копії 21-ї хромосоми. Щоб здійснити цю дію, передбачається використовувати особливу поведінку X-хромосоми, яка відповідає за належність людини до жіночої статі. Чоловічим набором хромосом, як відомо, є набір XY, а жіночим – набір XX. Учені встановили, що в організмі жінки в одній із хромосом спостерігається інактивований стан, а її дані не використовуються в процесі синтезу білкових структур. По суті, вона не є учасником системи біохімічних реакцій в організмі. Відбувається це внаслідок

вироблення особливих речовин під керуванням специфічної ділянки ДНК. Ці речовини покривають поверхню хромосоми, тому блокують доступ до неї.

Медичні працівники зробили спробу скористатися цим механізмом із метою зробити неактивною третю копію 21-ї хромосоми. Дані досліджень свідчать, що саме її активність у процесі виробництва білкових з'єднань ініціює виникнення різноманітних відхилень від норм розвитку. Для реалізації задумки необхідно було зробити зайвий екземпляр 21-ї хромосоми подібним на X-хромосому. Для цього вчені застосували кілька модифікованих ділянок генетичного матеріалу, що спричинює інактивацію. Ця ділянка була вміщена замість одного із «сміттєвих» фрагментів (частина ДНК, що відповідає за синтез білків) у зайву хромосому. Через деякий час оброблена подібним чином копія 21-ї хромосоми припинила проявляти активність. Дослідники висунули припущення, що це дозволить компенсувати наявність зайвого генетичного матеріалу.

Необхідно зауважити, що досліди проводили лише на культурі стовбурових клітин, а отже, на сьогодні не можна говорити про будь-яку ефективність методу. Крім того, допомогу від цього підходу можуть одержати лише ті особи із синдромом Дауна, у яких він обумовлений трисомією. Транслокаційну форму хвороби подібним чином вилікувати неможливо: довелося б «вимикати» цілу хромосому, а це однозначно завдасть більше шкоди, ніж користі. Однак з огляду на стрімкий прогрес у сфері генетики та пов'язаних із нею досліджень, можна сказати, що метод має певні перспективи.

Соціалізація та інтеграція в суспільство

Дітей із синдромом Дауна іноді називають «сонячними». Пояснюється це тим, що вони дуже доброзичливі і позитивні, незважаючи на можливі перепади настрою і періодичні спалахи агресії. Завдяки стрімкому розвитку медицини і педагогіки у малюків із синдромом

Дауна тепер набагато більше перспектив у здобутті освіти, ніж це було на початку ХХ століття. В ті часи тривалість життя людей із цією патологією становила в середньому 20–25 років. Вплив цього фактора не дозволяв їм приділяти достатньої кількості часу для освоєння тих чи інших дисциплін. Останні статистичні дослідження на питання «Скільки живуть люди із синдромом Дауна?» відповідають, що тривалість життя збільшилася до 50 років.

4.2. Синдром Едвардса

Синдром Едвардса, або трисомія 18, – це тяжке уроджене захворювання, спричинене хромосомними порушеннями. Воно є однією з найбільш поширених патологій у цій категорії (поступається за частотою лише синдрому Дауна). Захворювання характеризується численними порушеннями в розвитку різних органів і систем. Прогноз для дитини зазвичай несприятливий, але багато залежить від догляду, який здатні забезпечити батьки.

Поширеність синдрому Едвардса земною кулею варіює від 0,015 до 0,02 %. Чіткої залежності від місцевості або раси не спостерігається. Статистично дівчатка хворіють у 3–4 рази частіше від хлопчиків. Наукового пояснення цієї пропорції поки не виявлено. Проте відзначено низку факторів, які можуть підвищити ризик виникнення цієї патології.

Як і інші хромосомні мутації, синдром Едвардса є, в принципі, невиліковним захворюванням. Найсучасніші методи лікування та догляду можуть лише підтримувати життя дитини і сприяти певному прогресу в його розвитку. Єдиних рекомендацій із догляду за такими дітьми немає через величезне розмаїття можливих порушень і ускладнень.

Причини

Синдром Едвардса є генетичним захворюванням, що характеризується наявністю додаткової хромосоми в геномі людини.

Синдром Едвардса належить до так званих хромосомних захворювань, коли проблема полягає не в дефекті гена, а в дефекті цілої молекули ДНК. Якщо бути більш точним, то класична форма цього захворювання – наявність зайвої 18-ї хромосоми. Каріотип у таких випадках позначається як 47, XX, 18+ (для дівчинки) і 47, XY, 18+ (для хлопчика). Остання цифра позначає номер додаткової хромосоми. Надлишок генетичної інформації в клітинах призводить до появи відповідних проявів хвороби, які об'єднані назвою «синдром Едвардса». Наявність додаткової (третьої) хромосоми за номером 18 дало іншу (більш наукову) назву хвороби – трисомія 18.

Залежно від форми хромосомного дефекту розрізняють три види цього захворювання:

Повна трисомія 18. Повна або класична форма синдрому Едвардса припускає, що всі клітини в організмі мають додаткову хромосому. Цей варіант захворювання трапляється більше ніж у 90 % випадків і є найбільш тяжким.

Часткова трисомія 18. Часткова трисомія 18 є досить рідкісним феноменом (не більше ніж 3 % від усіх випадків синдрому Едвардса). При ній у клітинах організму міститься не ціла додаткова хромосома, а лише її фрагмент. Такий дефект може бути результатом неправильного поділу генетичного матеріалу, але трапляється він дуже рідко. Іноді частина вісімнадцятої хромосоми приєднується до іншої молекули ДНК (упроваджується в її структуру, подовжуючи молекулу, або просто «чіпляється» за допомогою містка). Подальший поділ клітин призводить до того, що в організмі є 2 нормальні хромосоми номер 18 і ще частина генів із цих хромосом (зберігся фрагмент молекули ДНК). У цьому разі кількість уроджених дефектів буде набагато нижчою. Спостерігається надлишок не всієї генетичної інформації, закодованої у 18-й хромосомі, а лише її частини. Для пацієнтів із частковою трисомією 18 прогноз кращий, ніж

для дітей із повною формою, але все одно залишається несприятливим.

Мозаїчна форма. Мозаїчна форма синдрому Едвардса спостерігається в 5–7 % випадків цього захворювання. Механізм її появи відрізняється від інших видів. Справа в тому, що тут дефект утворився вже після злиття сперматозоїда і яйцеклітини. Обидві гамети (статеві клітини) спочатку мали нормальний каріотип і по одній хромосомі кожного виду. Після злиття сформувалася клітина з нормальною формулою 46XX або 46XY. У процесі поділу цієї клітини стався збій. При подвоєнні генетичного матеріалу один із фрагментів одержав додаткову 18-ту хромосому. Таким чином, на певному етапі сформувався зародок, частина клітин якого мають нормальний каріотип (наприклад, 46XX), а частина – каріотип синдрому Едвардса (47XX, 18+). Частка патологічних клітин ніколи не перевищує 50 %. Їх кількість залежить від того, на якому етапі поділу початкової клітини стався збій. Чим пізніше це відбувається, тим меншою буде частка дефектних клітин. Форма одержала назву через те, що всі клітини організму є своєрідною мозаїкою. Частина з них здорова, а частина – з тяжкою генетичною патологією. Закономірності в розподілі клітин в організмі при цьому не спостерігаються, тобто всі дефектні клітини не можуть локалізуватися лише в одному місці, щоб їх можна було видалити. Загальний стан пацієнта при цьому легший, ніж за класичної форми трисомії 18.

Наявність додаткової хромосоми в геномі людини становить безліч проблем. Справа в тому, що клітини людини запрограмовані зчитувати генетичну інформацію та дублювати лише задану природою кількість молекул ДНК. Порушення навіть у структурі одного гена можуть призвести до серйозних захворювань. За наявності цілої молекули ДНК розвиваються множинні порушення ще на етапі внутрішньоутробного розвитку до народження дитини.

Згідно з останніми дослідженнями 18-та хромосома містить 557 генів, які кодують не менше ніж 289 різних білків. У відсотковому відношенні це приблизно 2,5 % від усього генетичного матеріалу. Порушення, які спричинюють настільки великий дисбаланс, дуже серйозні. Неправильна кількість білків зумовлює безліч аномалій у розвитку різних органів і тканин. У разі наявності синдрому Едвардса частіше страждають кістки черепа, деякі відділи нервової системи, серцево-судинна й сечостатева системи. Швидше за все це пов'язано з тим, що гени, розміщені на цій хромосомі, стосуються розвитку саме цих органів і систем.

Таким чином, основною та єдиною причиною синдрому Едвардса є наявність додаткової молекули ДНК. Найбільш часто (за класичної форми хвороби) вона успадковується від одного з батьків. У нормі кожна гамета (сперматозоїд і яйцеклітина) містить по 22 непарні соматичні хромосоми, плюс одну статеву. Жінка завжди передає дитині стандартний набір 22 + X, а чоловік може передати 22 + X або 22 + Y. Це зумовлює стать дитини. Статеві клітини батьків утворюються в результаті поділу звичайних клітин на два набори. У нормі материнська клітина ділиться на дві рівні частини, але іноді не всі хромосоми діляться навпіл. Якщо 18-та пара не розійшлася по полюсах клітини, то одна з яйцеклітин (або один із сперматозоїдів) буде заздалегідь дефектною. У ній буде не 23, а 24 хромосоми. У разі якщо саме ця клітина буде брати участь у заплідненні, дитина одержить додаткову 18-ту хромосому.

На неправильний поділ клітин можуть вплинути такі фактори:

- *Вік батьків.* Доведено, що ймовірність хромосомних аномалій збільшується прямо пропорційно з віком матері. При синдромі Едвардса цей зв'язок менш виражений, ніж за інших подібних патологій (наприклад, синдром Дауна). Але для жінок старше 40 років ризик народити дитину з цією патологією в середньому в 6–7 разів вищий.

Подібна залежність від віку батька спостерігається в значно меншому ступені.

- *Паління та вживання алкоголю.* Такі шкідливі звички, як паління і зловживання алкоголем, можуть діяти на статеву систему людини, впливаючи на розподіл статевих клітин. Таким чином, регулярне вживання цих речовин (а також інших наркотичних препаратів) підвищує ризик неправильного розподілу генетичного матеріалу.

- *Приймання лікарських засобів.* Деякі лікарські препарати при неправильному прийомі в першому триместрі можуть вплинути на розподіл зародкових клітин і спровокувати мозаїчну форму синдрому Едвардса.

- *Захворювання статевої системи.* Перенесення інфекції з ураженням репродуктивних органів можуть відбитися на правильному розподілі клітин. Вони підвищують ризик хромосомних і генетичних захворювань у цілому, хоча спеціально для синдрому Едвардса подібні дослідження не проводили.

- *Радіаційне випромінювання.* Опромінення статевих органів рентгенівським випромінюванням або іншими іонізуючими випромінюваннями може спричинити генетичні мутації. Особливо небезпечний такий зовнішній вплив у підлітковому віці, коли поділ клітин відбувається найбільш активно. Частинки, що формують випромінювання, легко проникають крізь тканини і піддають молекулу ДНК своєрідному «бомбардуванню». Якщо це відбувається в момент поділу клітини, ризик хромосомної мутації особливо високий.

У цілому можна сказати, що причини розвитку синдрому Едвардса остаточно відомі і добре вивчені. Вищеперелічені чинники лише підвищують ризик розвитку цієї мутації. Не є винятком і природжена схильність деяких осіб до неправильного розподілу генетичного матеріалу в статевих клітинах. Наприклад, вважається, що у подружньої пари, яка вже має дитину із синдромом Едвардса,

ймовірність народження другої дитини з аналогічною патологією становить 2–3 % (приблизно в 200 разів вище, ніж середня поширеність цієї хвороби).

Клінічні ознаки



Рисунок 17 – Зовнішній вигляд дитини із синдромом Едвардса

Зазвичай діти з трисомією хромосоми 18 при народженні мають малу вагу (приблизно 2 100 г), хоча народжуються в передбачуваний термін або іноді навіть переносеними. Діти із синдромом Едвардса мають специфічну зовнішність (рис. 17): череп деформований і стиснутий із боків, чоло низьке, потилиця широка, нижня щелепа маленьких розмірів, низько розміщені витягнуті вухні раковини, вузькі очні щілини, укорочені кістки груднини і деформовані кінцівки. Зазвичай через деформування груднини зменшуються міжреберні проміжки і грудна клітка стає ширшою і коротшою від нормальної. Іноді у малюків спостерігається гідроцефалія (водянка головного мозку) або мікроцефалія (зменшення розмірів головного мозку).

Новонароджені діти із синдромом Едвардса зазнають труднощів ковтання як наслідок, виникають проблеми з годуванням. Із перших тижнів відзначається затримка фізичного розвитку. Через грубі вади розвитку центральної нервової системи діти страждають на розумову відсталість.

Із боку серцево-судинної системи спостерігаються вади розвитку головних кровоносних судин і серцевого м'яза, що стає основною причиною смертності немовлят у перші місяці життя. У нирках також спостерігаються стійкі порушення, найчастіше це гідронефроз, тобто прогресуюче розширення порожнин нирок із подальшою атрофією

ниркової тканини. Статеві органи дітей із синдромом Едвардса недорозвинені.

З боку шлунково-кишкового тракту в пацієнтів відзначається зрощення вивідних проток жовчних ходів і жовчного міхура, звуження просвіту стравоходу і грижоподібне випинання кишечника.

Діагностика

Діагностика цього синдрому полягає у проведенні хромосомних тестів. Під час перебігу вагітності, навіть незважаючи на те, що весь період виношування проводять УЗД плода, діагностика синдрому Едвардса найбільш ускладнена. Дані ультразвукового дослідження свідчать лише про непрямі ознаки, які надалі можуть призвести до синдрому Едвардса (недорозвинення або відсутність у пупковому каналі пупкової артерії, невеликий розмір плаценти). У перші три місяці перебігу вагітності за допомогою ультразвукового дослідження неможливо виявити грубі аномалії плідного розвитку, що свідчать про наявність синдрому Едвардса. Тому внаслідок утрудненої діагностики цієї вади питання про переривання вагітності у визначений для цього термін практично ніколи не виникає і жінки виношують та народжують дітей із синдромом Едвардса в передбачуваний термін.

Лікування

На сьогодні способів виправлення хромосомних порушень не існує, тому внаслідок наявності численних вад фізичного та психічного розвитку більшість дітей (понад 90 %) помирають на першому році життя, причому близько 30 % – на першому місяці. Одиниці, які вижили, впродовж усього свого досить недовгого життя будуть страждати на численні соматичні захворювання та глибоку розумову відсталість.

4.3. Синдром Патау

Трисомія 13, або синдром Патау, – мутація, патологія, генне захворювання, за якого в клітинах з'являється додаткова тринадцята хромосома. Перебуває в одному ряду з такими захворюваннями, як синдром Дауна або Едвардса. Однак трапляється набагато рідше і проявляється цілим набором зовнішніх каліцтв і внутрішніх патологій. У медицині є й інші назви хвороби: трисомія D, синдром Патау – Смітта. Про причини цієї мутації генетики можуть лише здогадуватися.

Причини

Основні причини синдрому Патау, виявлені на сьогоднішній день:

- помилки у формуванні сперматозоїдів і яйцеклітин, що беруть участь у зачатті дитини, тобто абсолютно випадковий фактор;
- вік матері після 45 років;
- несприятлива екологія, особливо при радіаційному зараженні;
- шлюби між родичами;
- спадковість – рідкісна причина, оскільки генетичний матеріал несе в собі здорова особа, яка не має ознак трисомії 13.

Через це у хромосомному наборі дитини можуть виникнути патології. Ураховуючи цей список причин, молоді матусі повинні уникати цих чинників, наскільки це можливо. А в разі трапляння до групи ризику пройти всі необхідні дослідження для виявлення захворювання. Симптоматика зумовлена тим, що основою синдрому Патау є наявність додаткової хромосоми 13, якої немає у звичайних людей.

Симптоми й ознаки

Існують різні ознаки синдрому Патау, які не сплутаєш ні з якою іншою хворобою. Оскільки це геномна мутація, її симптоми яскраво виражаються навіть у зовнішності.

Уроджені вади нерідко призводять до смерті дітей ще в дитинстві. Зважаючи на зовнішні каліцтва, батьки часто відмовляються від таких діток.

Явні УЗД-ознаки синдрому Патау:

- зовнішні каліцтва;
- сповільнений розвиток плода;
- тахікардія (в 70 % випадків);
- багатоводдя (в 50 % випадків), ця ознака дозволяє виявити синдром Патау на УЗД з урахуванням інших діагностик;
- мегацістис (збільшений у розмірах сечовий міхур);
- голопрозенцефалія – нерозділення мозку на дві півкулі;
- омфалоцеле – ембріональна пуповинна грижа.

Зовнішні симптоми:



Рисунок 18 – Зовнішні симптоми дитини з синдромом Патау

- маса тіла нижча від норми (менше ніж 2 500 г);
- помірна мікроцефалія – зменшені розміри черепа і головного мозку;
- низьке чоло, найчастіше скошене;
- вузькі очні щілини на невеликій відстані один від одного;
- мікроофтальмія – не-

дорозвинення очей;

- колобома – відсутність очної оболонки;
- запале перенісся;
- помутніння рогівки;
- деформовані вушні раковини;
- ущелини піднебіння;

- полідактилія – більша кількість пальців на руках і ногах, ніж в інших осіб (рис. 19);
- вигин кистей;
- коротка шия.



**Рисунок 19 –
Полідактилія**

Внутрішні симптоми:

- порушення функціонування відділів ЦНС;
- вади розвитку серця (у 80 %): дефекти перегородок (міжшлуночнової і міжпередсердної), транспозиції судин;
- додаткова селезінка;
- фіброкістозні зміни в підшлунковій залозі;
- ембріональна пупкова грижа;
- збільшені нирки;
- часточковість нирок;
- наявність у кірковому шарі нирок кісти;
- патології статевих органів: їх гіпоплазія, у хлопчиків – крипторхізм – неопущення яєчок, у дівчаток – дворога матка;
- затримка розумового розвитку;
- відсутність задньої стінки сечовода.

Основні, типові, ознаки захворювання виявляють за допомогою УЗД уже на 12-му тижні вагітності, а потім підтверджуються будь-якими діагностичними дослідженнями. Якщо їх не проводили пренатально, клінічна картина синдрому Патау після народження малюка досить яскраво ілюструє саме цей діагноз. Але для виключення помилки проводять аналізи на каріотип. У генетиці розрізняють кілька типів патології.

Класифікація

Розрізняють два цитогенетичних види синдрому Патау:

- проста трисомія;

- робертсонівська транслокація.

Набагато рідше діагностуються інші цитогенетичні різновиди захворювання:

- мозаїцизм – наявність у тканинах людини генетично різних клітин;

- ізохромосома;
- неробертсонівська транслокація.

Клінічна картина простих трисомних і транслокаційних форм не відрізняється. Усі клітини дитини мають характерний каріотип синдрому Патау – 47, XX 13+ або 47, XY 13+.

Поряд з іншими подібними захворюваннями синдром Патау – це генетична мутація, природу якої учені повинні з'ясувати. Однак від таких самих синдромів Дауна, Шерешевського – Тернера, Едвардса, «котячого крику», Клайнфельтера патологію Патау відрізняють такі особливості:

- згідно з останніми даними частота народжуваності із синдромом Патау – один випадок на 10 000;

- між цим показником та віком матері простежується нечітка, але все-таки залежність, вона менш сувора, ніж при народженні дітей із синдромом Дауна;

- малюки народжуються з пренатальною гіпоплазією (недорозвиненістю тканин і органів), яка не пояснюється недоношеністю (середній термін таких вагітностей становить зазвичай близько 38,5 тижнів);

- зовнішні та внутрішні каліцтва не дозволяють таким дітям вести нормальний спосіб життя (рис. 20).

Незважаючи на те, що сьогодні ведеться активна пропаганда проти абортів, а синдром Патау – хвороба дуже рідкісна, якщо вона була виявлена на ранніх термінах вагітності, то лікарі однозначно порадять її екстрене переривання. Це позбавить і батьків, і ще не народженого малюка від безлічі мук.

Діагностика

Важливу роль відіграє діагностика синдрому Патау, оскільки вона дозволяє відрізнити захворювання від подібних генних мутацій (синдрому Меккеля і Мора, тригоноцефалії Опітц), які за деякими ознаками збігаються з трисомією 13. Вирішальним фактором є цитогенетичне дослідження хромосом. Воно необхідне для прогнозу життя та здоров'я дітей, дозволяє своєчасно перервати вагітність при підтвердженні діагнозу.

I етап

1. УЗД-дослідження.
2. Визначення біохімічних і фізичних маркерів бета-ХГЧ (гормону хоріона), РАРР-А (білка плаценти) та ін.
3. Розрахунок шансів на народження малюка із синдромом Патау.

II етап

На цьому етапі діагностику проводять для тих вагітних, хто потрапив до групи ризику за підсумками досліджень I етапу.

- 8–12 тижнів: виконують біопсію хоріона;
- 14–18 тижнів: проводять амніоцентез – прокол амніотичної оболонки, щоб дослідити навколоплідні води;
- 20 тижнів: кордоцентез – дослідження пуповинної крові.

У матеріалах, одержаних під час цих заходів, генетики шукають патологію методом КФ-ПЛР або за допомогою каріотипування, диференційно фарбуючи хромосоми. Якщо діагностику під час вагітності не проводили, хромосомну аномалію виявляють на підставі клінічної картини. Для точного поставлення діагнозу обов'язковий генетичний аналіз для визначення каріотипу новонародженого.

Лікування

Якщо батьки вирішили залишити дитину із синдромом Патау, вони повинні проходити ретельну

діагностику і лікування аж до кінця життя малюка. Оскільки неможливо виправити хромосомні порушення, тому проходять комплексне обстеження різних фахівців: педіатра, генетика, невролога, кардіолога, офтальмолога, ортопедатравматолога, отоларинголога, гастроентеролога, уролога та ін. Воно полягає в:

- численних обстеженнях, спрямованих на виявлення вад розвитку: до них відносять нейросонографію (ультразвукове секторальне сканування головного мозку новонародженого через тім'ячко), УЗД органів черевної порожнини нирок, ехокардіографію (ультразвукове дослідження серцевих патологій) та ін.;

- постійному контролю за здоров'ям дитини;

- оперативних втручаннях для корекції деяких уроджених вад;

- ретельному догляді за дитиною;

- загальнозміцнювальній терапії для нормального функціонування пошкоджених органів і систем (полівітамінні комплекси, зміцнення імунітету, біологічно активні добавки);

- запобіганні інфекційним ускладненням у малюка;

- психологічній підтримці сім'ї.

Оскільки генетика – основна причина народження дітей із синдромом Патау, навіть найостанніші розробки медицини не суперечать цьому. Тому лікування цього захворювання кардинально не змінює стану хворих.



Рисунок 20 – Зовнішній вигляд дитини із синдромом Патау

Прогнози

Через тяжкі уроджені вади розвитку прогнози для дітей із синдромом Патау невтішні. Зокрема:

- викидні;

- висока загроза мертвонародження;

- 95 % новонароджених помирають до року, в перші тижні або місяці після народження;
- решта 5 % живуть ще кілька років.

У розвинених країнах останнім часом намітилася позитивна тенденція: тривалість їх життя збільшується: 15 % – до 5 років, 2–3 % – до 10 років.

Діти із синдромом Патау, які вижили, до самої смерті страждають на глибоку форму ідіотії, залишаються повними інвалідами. Якщо причина народження такої дитини – випадковий фактор, такі вагітності можуть виключити повторний розвиток подій. Якщо уся справа в робертсонівській транслокації, здоровий малюк у її носія навряд чи народиться.

Профілактика

Через неточне визначення причин синдрому Патау специфічних методів його профілактики не існує. Правда, можна дати кілька корисних порад, які знизять ризик розвитку цього захворювання:

- змінити район проживання, якщо він відрізняється несприятливою екологією;
- уникати радіаційного зараження і контакту зі шкідливими хімічними речовинами;
- не народжувати дітей від близьких кровних родичів;
- за наявності спадкового подібного захворювання обов'язково пройти медико-генетичне консультування, бажано ще до зачаття, на етапі планування вагітності;
- не народжувати після 45 років.

Синдром Патау – важке генетичне захворювання, хромосомна мутація, яка дуже ускладнює життя дитини. Якщо батьки не наважилися перервати вагітність або з якоїсь причини діагноз не був поставлений своєчасно і малюк народився, то його батькам доведеться докласти чимало сил і часу для того, щоб хоч трохи продовжити життя свого малюка-інваліда. Так, він ніколи (навіть після безлічі хірургічних і пластичних операцій) не буде таким, як інші

дітки, але для своєї мами він завжди буде найкращим і бажаним.

4.4. Синдром Шерешевського – Тернера

Синдром Шерешевського – Тернера – це генетичне захворювання спадкового характеру, внаслідок якого відбуваються порушення в структурі X-хромосоми, що супроводжуються аномаліями розвитку внутрішніх органів і низькорослістю. Як спадкове захворювання воно описане у 1925 році ендокринологом Шерешевським. На думку дослідника, цей синдром обумовлений не повним розвитком гіпофіза у передній частці і статевих залоз з одночасними уродженими вадами соматичного характеру. А ось уже Тернер у 1938 році виділив додаткові три симптоми до загальних ознак захворювання. До них відносять деформації ліктьових суглобів, наявні на шкірі шкірні складки у вигляді крил і статевий інфантилізм.

Причини

Хромосомна патологія плода є основною причиною виникнення цього захворювання, що призводить до тяжкого перебігу вагітності та передчасних пологів, у результаті чого народжується дитина із синдромом Шерешевського – Тернера. Ця аномалія, як виявлено, не залежить від віку або якихось патологічних захворювань батьків. Тому набір патологічних хромосом становить основу синдрому. Цей дефект виникає після нерозходження хромосом матері або батька.

В організмі здорової людини є сорок шість хромосом, а хворі із синдромом Шерешевського – Тернера, не мають однієї хромосоми, її просто не існує. Замість подвійної XX- хромосоми, які властиві жінкам, міститься лише одна X-хромосома – сорок п'ята (XO). Якщо ця хромосома повністю відсутня або піддається змінам, то порушується утворення ферментів і білків в організмі, що призводить до загального дисбалансу. Така патологія є однією з

цитогенетичних форм синдрому Шерешевського – Тернера. Але найчастіше частіше трапляється другий варіант – це мозаїцизм, який характеризується структурними перебудовами ізохромосоми, що локалізується на довгому плечі X-хромосоми. Тому якщо основна причина розвитку синдрому Шерешевського – Тернера – це порушення у каріотипі, то вже ці зміни можуть спричинити різні впливи іонізуючих випромінювань на клітини під час ділення, шкідливі токсичні речовини і схильність організму на генетичному рівні до формування хромосом патологічної етіології.

Клінічні ознаки

Синдром Шерешевського – Тернера має основні клінічні й патофізіологічні особливості. До них відносять насамперед порушення росту, передчасну оваріальную недостатність, уроджені вади з боку серцево-судинної та сечовидільної систем, скелетні дефекти, лімфатичні набряки рук і ніг, патології органів зору й слуху, а також метаболічні та фізіологічні зміни.

Практично в 95 % випадків при синдромі Шерешевського – Тернера виявляється низькорослість. Кінцевий результат середньої величини росту становить 140–147 см. Затримка в рості при цьому синдромі обумовлена сукупністю дисплазії скелета з порушеннями у хромосомах і внутрішньоутробному сповільненому рості.

Порушення, що відбуваються в гормінальному епітелії, призводять до первинної недостатності гонад та гонадобластомі. У 25 % дівчаток із синдромом Шерешевського – Тернера спостерігається спонтанний пубертат, має мозаїчний варіант каріотипу. В основному він буває повним, тому і не дає можливості нормально і тривало функціонувати яєчникам.

Також пубертатний період характеризується відсутністю вторинних статевих ознак. Абсолютно не розвинені молочні залози, виявляється аменорея та мізерне

оволосіння лобка, зовнішні статеві органи недорозвинені. Дуже рідко виявляються фолікули, що стає причиною неможливості дітонародження. Недолік естрогенів розвиває в жінок остеопороз, який спричинює часті переломи шийки стегна, хребта, зап'ястя.

Дуже часто хворі із синдромом Шерешевського – Тернера скаржаться на підвищення АТ. До того ж на ногах він нижчий за норму або взагалі не визначається.

Основною причиною смерті хворих із синдромом Шерешевського – Тернера є розрив дилатованої аорти. Також у багатьох хворих виявляють коарктації аорти (провокує тиск) і бікуспідальний аортальний клапан.

Поширеним явищем при цьому захворюванні є патології з боку сечовидільної системи. На УЗД виявляють вади розвитку у вигляді подвійної нирки і мальротатії. Також трапляється двобічна гіпоплазія нирок, змінюється кількість артерій і вен на них, подвоюються сечоводи і балії. Зазвичай такі зміни не порушують функції сечовидільної системи, але призводять до артеріальної гіпертензії і стають причиною розвитку багатьох інфекцій.

При лімфостазі у хворих із синдромом Шерешевського – Тернера відзначаються набряки кистей і стоп, які з віком зникають, крильчасті складки на шиї (рис. 21), дисплазія нігтів, аномалії в розвитку вушних раковин.

Типовою ознакою синдрому Шерешевського – Тернера вважається відхилення від норми ліктьових суглобів, викривлення гомілок, наявність укорочених четвертого і п'ятого пальців на руках. Частою патологією хворих вважається дисплазія кульшового суглоба, сколіоз, готичне піднебіння, іноді аномалії в рості зубів, інфантильна статура зі зрілими рисами обличчя.



**Рисунок 21 –
Крильчасті складки на
ший**

Візуально на шкірі видно пігментні плями, нейрофіброми і вітиліго. Під час огляду хворого відзначають незначні аномалії у розвитку очей у вигляді антимонголідного розрізу.

Пацієнти із синдромом Шерешевського – Тернера у своїй поведінці нагадують маленьких дітей, хоча міміка та вираз обличчя відображають дорослу людину.

Діагностика

Новонародженим дітям поставити діагноз синдром

Шерешевського – Тернера досить складно, але вже після першого року життя, з появою фенотипових ознак, це стає цілком можливим. Для поставлення діагнозу необхідно провести молекулярно-цитогенетичний аналіз, для виключення мозаїцизму. Діагностування синдрому Шерешевського – Тернера здійснюється в процесі дослідження каріотипу, виявлення соматичних аномалій та проведення лапаротомії. Носії цієї патології перебувають під регулярним наглядом онколога, оскільки нерозвинені гонади можуть перерости в дисгерміноми або гоноцитомі. В аналізі крові хворих із синдром Шерешевського – Тернера виявляють знижену кількість естрогенів при підвищених гормонах гіпофіза (фолітропіну). На УЗД – недорозвинення матки і відсутність яєчників. Під час рентгенологічного обстеження виявляють остеопороз кісток і різного виду аномалії скелета. Дуже часто до основного захворювання приєднуються й інші хвороби внутрішніх органів.

Лікування

Насамперед лікування синдрому Шерешевського – Тернера починають із застосування ростостимулювальної терапії. Це необхідно для того, щоб нормалізувати ріст в

більш ранньому віці, індукувати пубертат теж у нормальному періоді й остаточно досягти істотних результатів у рості.

На сьогодні існує ефективний і безпечний препарат, що застосовується для лікування хворих із синдромом Шерешевського – Тернера, – це рекомбінантний гормон росту (РГР). Генетики довели, що використання високих доз РГР дозволило збільшити ріст хворих до 157–163 см. На першому році лікування відзначається максимальна швидкість росту від 8 до 15 см, а потім відбувається її зниження до 5–6 см за 1 рік.

Рано розпочате лікування синдрому Шерешевського – Тернера дає позитивний результат у соціально значущому кінцевому рості цих хворих.

Крім збільшеного росту, при використанні рекомбінантного гормону відзначається позитивна динаміка гормонального, психічного та метаболічного фону.

Одночасно з цим препаратом пацієнтам призначають соматотропін, що збільшує м'язову масу, покращує нирковий кровообіг, підвищує серцевий викид, збільшує всмоктування кальцію в кишечнику і збагачує мінералами кістки. У результаті цього в крові знижується рівень ліпопротеїнів, а рівні лужної фосфатази, жирних кислот, сечовини і фосфору збільшуються до норм. Пацієнти із синдромом Шерешевського – Тернера відчують підвищення життєвого тону і їх життя значно поліпшується.

Індукцію пубертату проводять при використанні препаратів з естрогенами, що імітують нормальний статевий розвиток. Якщо раніше замісна терапія естрогенами розпочиналася з п'ятнадцяти років, щоб оптимізувати ростовий потенціал, то на цей момент, за підсумковими даними Міжнародного консенсусу з лікування синдрому Шерешевського – Тернера, прийнято починати терапію естрогенами з дванадцяти років одночасно з РГР. Це

пов'язано з перевіреною позитивною терапією цих гормонів. А ось при затримці пубертату, яка сприяє ранньому виявленню оваріальної недостатності, може посилитися негативний психологічний стан таких пацієнок.

У багатьох жінок із синдромом Шерешевського – Тернера після такого лікування з'являються шанси народити дитину. Адже після застосування гормонів росту збільшується до нормальних розмірів і матка, що дозволяє виносити дитину. Для цього використовують ЕКО з донорською яйцеклітиною.

На цей час розроблені різні корекційні методи лікування синдрому Шерешевського – Тернера. Наприклад, щоб урегулювати енергетичну систему організму, застосовують голковколювання. Воно сприяє нормалізації обмінних процесів, покращує функції вегетативно-ендокринних органів, відновлює баланс усього організму. Голковколювання – це один з унікальних методів терапії, який покращує мікроциркуляцію біорідинами в системах і органах, допомагає краще функціонувати мозку і серцю, має знеболювальний ефект в організмі.

При синдромі Шерешевського – Тернера є візуальний недолік на шиї у вигляді додаткових шкірних складок, які можна видалити хірургічним шляхом, зробивши пластичну операцію.

Для зняття задишки багатьом хворим призначають фізіотерапевтичні курси. У конкретному випадку це інгаляції зволеним киснем. Також дуже добре допомагає і лікувальна фізкультура, яка передбачає певні вправи, спрямовані на конкретні групи м'язів (дихальні, руки або ноги). Ці вправи можуть бути як активними (виконуватися самим хворим), так і пасивними (з допомогою медичного працівника або, допомагаючи собі здоровою частиною тіла).

Завдяки такому комплексному лікуванню життя осіб із синдромом Шерешевського – Тернера стає набагато кращим.

4.5. Синдром Клайнфельтера

Цей синдром описав Н. Ф. Klinefelter et al. Ця хромосомна патологія трапляється досить часто: вона виявляється в середньому 1:850 новонароджених чоловічої статі і в 1–2,8 % хворих на олігофренію, частіше при неглибокому інтелектуальному зниженні. Серед чоловіків, які страждають на безпліддя, більше 10 % мають додаткову Х-хромосому. Середній вік батьків при народженні дитини із хворобою Клайнфельтера підвищений – 35,5 року в батька.

Зовнішній вигляд немовлят із синдромом звичайний. Зміни зазвичай починають клінічно виявлятися в препубертатному і пубертатному віці.

Дорослі чоловіки мають високий зріст, євнухоподібну статуру (довгі ноги, високу талію, відносно широкий таз, відкладання жиру за жіночим типом), схильність до ожиріння, гінекомастію (рис. 22). Специфічний для захворювання симптом спостерігають за інших форм гіпогонадізму – відносно короткі руки, їх розмах не більше ніж на 2–3 см перевищує зріст, у той час як за інших варіантів недостатності гормональної активності статевих залоз це розходження становить не менше ніж 4 см. Цей симптом виявляється ще в допубертатному періоді. Пахвовe оволосіння виражене недостатньо, на лобку оволосіння за жіночим типом, на обличчі – незначне або відсутнє.

У хворих часто наявні різні диспластичні ознаки: сплюснута потилиця, гіпертелоризм, епікант, надбрівні дуги, що виступають, високе піднебіння, неправильний ріст зубів, прирослі мочки, клинодактилія мізинців кистей. Мускулатура розвинена слабо, плечі вузькі, грудна клітка сплюснута. Статевий член нормальних розмірів або зменшений, яєчка значно зменшені, щільність їх підвищена, безболісні.

Серед дерматогліфічних ознак нерідко спостерігається поперечна складка, дистальне розміщення трирадіуса, збільшення частоти дуг на пальцях.

Розумова відсталість відзначається у 25–50 % хворих. Інтелектуальна недостатність виражена нечітко, переважно це межова розумова відсталість і дебільність різної тяжкості.



**Рисунок 22 –
Зовнішній вигляд
хлопчиків із
синдромом
Клайнфельтера**

Хворим притаманні астенічні прояви і риси психічного інфантилізму: нестійкість уваги, підвищена втомлюваність, зниження працездатності та ін. Для синдрому Клайнфельтера характерна певна дисоціація між недорозвиненням інтелекту і незрілістю емоційно-вольової сфери.

Дослідження сперми виявляє зрілі форми сперматозоїдів лише у дуже рідкісних випадках. Зазвичай виявляється оліго- або азооспермія. У пунктаті яєчка знаходять гіперплазію клітин Лейдіга. Рівень фолітропіну значно підвищений.

Каріотипічна картина різноманітна: здебільшого виявляється класичний каріотип 47XXY; трапляються і каріотипи 48XXXY, 49XXXXY, а також різні форми мозаїцизму: 47XXY/46XY, 47XXY/46XX, 47XXY/46XY/46XX.

У разі трьох зайвих X-хромосом (49XXXXY) симптомокомплекс настільки відрізняється від класичного синдрому Клайнфельтера, що деякі клініцисти виділяють його як окремий синдром – тетрасомію X. За цього синдрому відзначається низька маса тіла при народженні (в середньому 2 600 г). Для зовнішнього вигляду характерне овальне обличчя, гіпертелоризм, косий розріз очей, епікант, косоокість, спинка носа трохи сплюснута,

вдавлена, а кінчик носа піднятий. Рот великий, чітко окреслений, іноді наближається до трикутної форми. Вушні раковини великі, недорозвинені, розміщені нижче від звичайного вигляду. Шия коротка, широка. З боку кістково-м'язової системи виявляються знижена рухомість у ліктьових суглобах, викривлення шийки стегна. Різко виражений гіпогонадізм, за допомогою біопсії знаходять ті самі зміни, що й у хворих із каріотипом 47XXY. Розумова відсталість при тетрасомії XY трапляється в усіх випадках і відповідає глибокій дебільності або імбецильності.

Лікування синдрому Клайнфельтера в основному гормональне. Його краще розпочинати з 10–12 років, терапія препаратами чоловічих статевих гормонів поліпшує фізичний стан. Призначають 1 чи 5 % розчин тестостерону пропіонату. Виражену гінекомастію лікують хірургічним шляхом. У разі неглибокого зниження інтелекту застосовують психостимулятори і нейрометаболічні препарати.

Для стимуляції росту волосся на обличчі використовують розтирання і мазі, що містять андрогени.

Якщо каріотип батьків нормальний, ризик повторного народження дитини із синдромом Клайнфельтера не перевищує 1 %.

Розділ 5

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. ВИЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНОЇ СХИЛЬНОСТІ. ЗАХОДИ ПРОФІЛАКТИКИ

Полігенні хвороби – це ряд захворювань та ознак, зумовлених багатьма генами. На їх розвиток значно впливають фактори зовнішнього середовища, тому їх називають *мультифакторіальними*.

Мультифакторіальні (полігенні) захворювання (МФЗ) – це захворювання зі спадковою схильністю, у генезі яких поєднуються взаємодія спадкових і зовнішніх факторів.

Мультифакторіальні захворювання – це такі патологічні стани, для прояву яких необхідні дві умови:

- 1) наявність спадкової схильності;
- 2) несприятливі впливи зовнішнього середовища.

Мультифакторіальні захворювання займають одне з провідних місць серед хронічних неінфекційних хвороб людини. Вони відрізняються клінічним поліморфізмом. Складна взаємодія генетичних і зовнішньосередовищних факторів призводить до формування клінічної сталості мультифакторіальних захворювань в окремих родинах і популяції в цілому.

Мультифакторіальні захворювання

Бронхіальна астма – захворювання, що базується на хронічному алергічному запаленні бронхів. Супроводжується воно гіперактивністю легенів і періодичним виникненням нападів утрудненого дихання або задухи.

Виразкова хвороба є хронічним рецидивним захворюванням. Характеризується утворенням виразок у шлунку і дванадцятипалій кишці через порушення загальних та місцевих механізмів нервової і гуморальної систем.

Цукровий діабет, у процесі виникнення якого беруть участь внутрішні і зовнішні фактори, які викликають

порушення вуглеводного обміну. На виникнення захворювання сильно впливають стресові фактори, інфекції, травми, операції. Факторами ризику можуть бути вірусні інфекції, токсичні речовини, надлишкова маса тіла, атеросклероз, зниження фізичної активності.

Ішемічна хвороба серця – це наслідок скороченого або повна відсутність постачання міокарда кров'ю. Відбувається це через патологічний процес у коронарних судинах.

Необхідно враховувати, що об'єктом спостереження лікаря будь-якої спеціальності повинен стати не лише хворий, а й члени його родини. Лікар загальної практики та особливо сімейний лікар повинен уміти на підставі методів клініко-генетичного обстеження хворого і його родичів виявляти групи підвищеного ризику, в яких насамперед потрібно застосовувати відповідні профілактичні заходи.

Мультифакторіальні хвороби чи хвороби зі спадковою схильністю. На сьогодні вони становлять 92 % від загальної патології людини.

Механізм розвитку мультифакторіального захворювання – патологічний фенотип – виявляється тоді, коли сумарна дія генетичних і середовищних факторів досягає чи перевищує деяке межове значення схильності.

Мультифакторіальним захворюванням властиві певні закономірності успадкування. Так, ризик виникнення захворювання і вираженість клінічної картини залежать від:

1. Кількості уражених родичів і ступеня їх споріднення з пробандом.
2. Віку, в якому відбувається прояв захворювання у родині.
3. Клінічної його тяжкості.
4. Кількості осіб менш ураженої статі.
5. Частоти повторюваності даної патології у популяції.

Отже, при мультифакторіальних захворюваннях має місце зростання відповідних патологічних станів серед

близьких родичів пробанда, нерідко з різною частотою ураження осіб чоловічої чи жіночої статі. Чим вищий генетичний ризик (ступінь генетичного обтяження), тим менша інтенсивність зовнішньосередовищних впливів необхідна для прояву «граничного ефекту», тобто розвитку хвороби.

До групи ризику у разі мультифакторіальних захворювань відносять осіб з урахуванням величини спадкового обтяження, яка залежить від тяжкості захворювання, ступеня спорідненості з хворим і кількості хворих у родині. Виявлення груп ризику за допомогою клініко-генеалогічного методу дозволяє ефективно провести ранні лікувально-профілактичні заходи для осіб, схильних до різних захворювань.

Діагностика

Діагностувати мультифакторіальні захворювання і роль генетичної спадковості допомагають різні види досліджень. Наприклад, сімейне дослідження, завдяки якому в практиці лікарів з'явилося поняття «онкологічної сім'ї», тобто ситуація, коли в межах одного родоводу виникають повторні випадки злоякісних захворювань у родичів.

Лікарі нерідко вдаються до вивчення близнюків. Цей метод, як ніякий інший, дозволяє оперувати надійними даними про спадкову природу хвороби.

Вивчаючи мультифакторіальні захворювання, чимало уваги вчені приділяють вивченню зв'язків між захворюванням і генетичною системою, а також аналізу родоводу.

- Ступінь споріднення безпосередньо впливає на ймовірність проявів захворювання в родичів, тобто, чим ближчий родич у генетичному плані, тим більша ймовірність виникнення хвороби.

- Кількість хворих у сім'ї впливає на ризик виникнення захворювання в родичів хворого.

- Ступінь тяжкості хвороби ураженого родича впливає на генетичний прогноз.

Методи ідентифікації генів схильності

На цей час для ідентифікації генів схильності до мультифакторіальних захворювань використовують три основні методи:

- 1) аналіз асоціації захворювання з поліморфними маркерами;

- 2) аналіз зчеплення захворювання з поліморфними маркерними генами;

- 3) експериментальні схрещування тварин.

Профілактика мультифакторіальних захворювань

Види профілактик, що попереджають виникнення і розвиток спадкових і уроджених захворювань, можуть бути первинними, вторинними і третинними.

Первинний вид профілактики спрямований на попередження зачаття хворої дитини. Це може реалізуватися в плануванні дітонародження і поліпшення середовища проживання людини.

Вторинна профілактика спрямована на переривання вагітності, якщо ймовірність захворювання в плода велика або діагноз вже встановлений пренатально. Підставою для прийняття такого рішення може бути спадкова хвороба. Переривання вагітності відбувається лише за згодою жінки у встановлені терміни.

Третинний вид профілактики спадкових хвороб спрямований на боротьбу з розвитком хвороби у вже народженої дитини і його тяжких проявів. Цей вид профілактики називають нормокопіюванням. Це розвиток здорової дитини з патогенним генотипом. Нормокопіювання з відповідним лікувальним комплексом можна проводити внутрішньоутробно або після народження.

Так, за наявності гіпертонічної хвороби в одного з батьків необхідно контролювати артеріальний тиск у дитини, рекомендувати щадний режим. У цих родинках потрібно

якомога раніше дотримуватися здорового способу життя, а членам цих родин необхідно постійно займатися спортом, дотримуватися режиму праці і відпочинку, обмежувати споживання кухонної солі. Якщо такі звички розвиваються з дитинства, то вони можуть мати профілактичний ефект. Сімейний лікар повинен тісно контактувати із родиною хворого. За першої фіксації підвищення артеріального тиску особу з групи ризику необхідно взяти на диспансерний облік. Особливу увагу потрібно приділяти родинам, члени яких схильні до таких хвороб, як цукровий діабет, виразкова хвороба, епілепсія, шизофренія.

Так, у разі якщо один із батьків хворий, то ризик народження дитини з цукровим діабетом дорівнює 10 %. Отже, існує реальна небезпека розвитку цього захворювання. Членів таких родин необхідно поставити на диспансерний облік, періодично проводити профілактичні огляди із застосуванням додаткових методів.

Розділ 6

РІВНІ ТА ШЛЯХИ ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНІ КОНСУЛЬТУВАННЯ. ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА. СКРИНУВАЛЬНІ ПРОГРАМИ

Профілактика спадкових захворювань реалізується у таких організаційних формах:

Медико-генетичне консультування – це спеціалізована медична допомога. На сьогодні день один з основних видів профілактики спадкових генетичних захворювань.

Завдання медико-генетичного консультування:

1. Установлення точного діагнозу природженого чи спадкового захворювання.
2. Визначення типу успадкування захворювання в даній родині.
3. Розрахунок величини ризику повторення захворювання у родині.
4. Пояснення змісту медико-генетичного прогнозу тим людям, що звернулися за консультацією.
5. Диспансерне спостереження і виявлення групи підвищеного ризику серед родичів індивіда зі спадковою хворобою.
6. Пропаганда медико-генетичних знань серед лікарів і населення.

Показання для проведення медико-генетичного консультування:

1. Народження дитини з природженими вадами розвитку.
2. Установлена чи підозрювана спадкова хвороба в родині.
3. Затримка фізичного розвитку чи розумова відсталість у дитини.
4. Повторні спонтанні аборти, викидні, мертво-народження.

5. Близькоспоріднені шлюби.

6. Вік матері старше 35 років.

7. Несприятливі впливи факторів зовнішнього середовища в ранній термін вагітності (інфекційні захворювання, особливо вірусної етіології; масивна лікарська терапія; рентгенодіагностичні процедури; виробничі шкідливості).

8. Несприятливий перебіг вагітності.

За медико-генетичною консультацією звертаються:

- здорові батьки, які народили хвору дитину, де один із подружжя має захворювання;

- сім'ї з практично здоровими дітьми, але у кого є родичі зі спадковими захворюваннями;

- батьки, які прагнуть зробити прогноз на здоров'я братів або сестер хворої дитини;

- вагітні жінки, які мають підвищений ризик народження дитини з аномальним здоров'ям.

Пренатальною діагностикою називають допологове визначення уродженої чи спадкової патології плода. Усі вагітні повинні проходити обстеження для виключення спадкової патології. Для цього використовують ультразвукове обстеження, біохімічні дослідження сироватки вагітних.

Показання для пренатальної діагностики:

1. Вік матері – 35 років.

2. Наявність у родині попередньої дитини із хромосомною патологією, зокрема із синдромом Дауна (попередній анеусомік).

3. Перебудови батьківських хромосом.

4. Наявність у родині захворювань, успадковуваних зчеплено зі статтю.

5. Синдром фрагільної X-хромосоми.

6. Гемоглобінопатії.

7. Природжені помилки метаболізму.

8. Різні спадкові захворювання, що діагностуються методом зчеплення з ДНК-маркерами.

9. Дефекти нервової трубки.

10. Інші показання для цитогенетичної пренатальної діагностики.

Медична генетика з кожним роком удосконалюється і дає все більше можливостей запобігати більшості спадкових захворювань. Кожній сім'ї з проблемами зі здоров'ям надають повну інформацію про те, чим вони ризикують і на що можуть розраховувати. Підвищуючи генетичну та біологічну обізнаність широких мас населення, пропагуючи здоровий спосіб на всіх життєвих етапах людини, ми підвищуємо шанси людства на народження здорового потомства.

Але в той самий час забруднена вода, повітря, харчові продукти з мутагенними і канцерогенними речовинами підвищують поширеність мультифакторіальних захворювань. Якщо ж досягнення генетики будуть застосовуватися в практичній медицині, то і кількість дітей, народжених зі спадковими генетичними захворюваннями, буде скорочуватися, доступна буде рання діагностика та адекватне лікування хворих.

Медико-генетичне консультування – спеціалізована медична допомога – найбільш поширена форма профілактики спадкових хвороб.

Генетичне консультування – складається з інформування людини про ризик розвитку спадкового захворювання, передавання його нащадкам, про діагностичні та терапевтичні дії.

Пренатальна діагностика природжених і спадкових хвороб – це комплексна галузь медицини, яка швидко розвивається. Вона використовує ультразвукову діагностику (УЗД), оперативну техніку (хоріонбіопсію, амніо- та кордоцентез, біопсію м'язів і шкіри плода) і лабораторні методи (цитогенетичні, біохімічні, молекулярно-генетичні).

Пренатальна діагностика має винятково важливе значення при медико-генетичному консультуванні, оскільки

вона дозволяє перейти від імовірного до осточного прогнозування здоров'я дитини у родинах із генетичним обтяженням. На цей час пренатальну діагностику проводять у I і II триместрах вагітності, тобто в періоди, коли у разі виявлення патології ще можна перервати вагітність. На сьогодні можлива діагностика практично всіх хромосомних синдромів і близько 100 спадкових хвороб, біохімічний дефект за яких установлений достовірно.

Пренатальна діагностика – комплекс досліджень, що дозволяє виявляти генетичні відхилення та патології розвитку ембріону в гестаційному періоді. Пренатальна діагностика дозволяє приймати обґрунтоване рішення про припинення вагітності за медичними показаннями або розробляти стратегію відновлення здоров'я майбутньої дитини. Пренатальний скринінг дозволяє з великою достовірністю прогнозувати здоров'я дитини, зачатої в сім'ї зі спадковими патологіями.

Пренатальна діагностика – відносно молода галузь медицини, що стрімко розвивається. Для дослідження використовують сучасні методи:

- УЗД для вагітних;
- інвазивну діагностику: біопсію хоріона та плаценти; забір і дослідження пуповинної крові (кордоцентез), дослідження навколоплідної води (амніоцентез), біопсію тканини плода, фетоскопію;
- лабораторні аналізи: цитогенетичні, що дозволяють виявляти хромосомні аберації (мутації); біохімічні; молекулярно-генетичні, які дають можливість вивчити ДНК і РНК.

Пренатальний скринінг рекомендують проводити в I і II триместрах гестації – в період, коли можна без наслідків для жінки перервати вагітність. Пренатальна діагностика спадкових захворювань дозволяє з великою достовірністю встановити наявність усіх хромосомних синдромів і більше 100 генетично обумовлених патологій.

Біохімічний скринінг під час вагітності показаний для визначення:

- трисомії 21, або синдрому Дауна;
- трисомії 18, або синдрому Едвардса;
- аномалії розвитку нервової трубки плода.

Для дослідження в I і II триместрах гестації у вагітної проводять забір крові. За допомогою комп'ютерної системи за результатами виявлення маркерів, результатів УЗД та інших показників проводять розрахунок імовірності розвитку хромосомних мутацій та генетично обумовлених захворювань.

Біохімічний скринінг проводять також для того, щоб уточнити ступінь внутрішньоутробних порушень розвитку легенів та серця плода, ступінь вираженості резус-конфлікту, виявити та оцінити тяжкість гіпоксії.

Скринінг I триместру вагітності

Скринінг I триместру вагітності проводять на 11-му або 13-му тижні вагітності. Раніше 11 тижнів вагітності проводити дослідження не має сенсу, тому що одержані результати будуть недостовірними.

Скринінг I триместру вагітності включає ультразвукове дослідження та біохімічний скринінг. Деяких жінок, перебуваючи в групі ризику, відправляють на дослідження на 10-му тижні вагітності, але фахівці вважають, що це занадто малий термін, який може показати недостовірні результати. На УЗД плода в I триместрі визначають:

- антропологічні параметри – довжину плода, окружність голівки, відстань між тім'яними буграми, довжину трубчастої кістки кінцівок, товщину комірцевої зони, оцінку носової кістки;
- локалізацію внутрішніх органів – серця і шлунка;
- характеристику кровоносної системи – розмір серця, діаметр магістральних судин;
- розмір черевної порожнини.

УЗД проводять трансабдомінальним і трансагінальним методом. На 12-му тижні вагітності роблять забір венозної крові для проведення біохімічних досліджень. Визначають кількість:

- хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЧ);
- РАРР-А (протеїну А, асоційованого з вагітністю).

З урахуванням перелічених результатів скринінгу розраховують ризики спадкових захворювань. Якщо результат буде позитивним, то в другому триместрі проводять інвазивні дослідження, за результатами яких і робиться висновок про необхідність переривання або пролонгації вагітності.

У разі якщо в плода є ризик зменшення кінцівок, то жінці на 14-му тижні вагітності призначають УЗД.

Скринінг II триместру вагітності

Скринінг II триместру вагітності проводять на 17–19-му тижнях вагітності. Одержані в цьому гестаційному періоді дані найбільш інформативні. Якщо дані, одержані під час проведення першого скринінгу, нормальні, то жінці призначають лише УЗД.

При підозрі на природжені патології призначають повне обстеження. У такому разі скринінг II триместру вагітності включає інвазивні методи дослідження. За допомогою біопсії тканини плода визначають наявність:

- тяжких спадкових захворювань шкіри – іхтіозу, бульозного епідермолізу, гіперкератозу, альбінізму;
- спадкових патологій розвитку м'язової тканини – дистрофію Дюшена.

Біопсія є найбільш травматичним методом дослідження. Забір біоптату проводять під візуальним контролем УЗ-апарата або фетоскопа.

Інвазійні методи дослідження передбачають аналіз пуповинної крові та клітинного складу амніотичної рідини. За необхідності проводять дослідження ворсинок хоріона та плаценти. Забір матеріалу роблять під контролем УЗД.

Фетоскопія – візуальний огляд плода з допомогою гнучкої трубки з оптичною системою, який проводять лише за показаннями з 18-го та до 23-го тижня вагітності.

У II триместрі проводять фетометрію плода за допомогою УЗД. Вона показує відповідність анатомічного розвитку плода референтним значенням та його положення у матці, товщину та структуру дитячого місця, параметри пуповини, формування внутрішніх органів.

При своєчасному виявленні патологій існує можливість розпланувати ефективно лікування.

Питання про проведення пренатального переривання вагітності потрібно ставити лише після оцінювання таких критеріїв:

1. Хвороба повинна бути досить тяжкою, щоб було виправдане переривання вагітності.

2. Лікування хвороби плода неможливе і незадовільне.

3. Родина, яку консультують, повинна погодитися на переривання вагітності.

4. Існує точний тест для поставлення пренатального діагнозу.

5. Досить високий генетичний ризик несприятливого результату вагітності.

У процесі організації і розвитку системи пренатальної діагностики повинні виконуватися такі умови (Н. П. Бочков, 1997):

1. Діагностичні процедури повинні бути безпечні для здоров'я матері й плоду.

2. Частота ускладнень вагітності після пренатальної діагностики не повинна помітно підвищуватися зі спонтанним рівнем, тобто процедура не повинна підвищувати ймовірність втрати плода відразу чи після її проведення у віддалений період.

3. Лікарі, які володіють технікою пренатальної діагностики, повинні знати ймовірність поставлення

псевдопозитивних чи псевдонегативних діагнозів, іншими словами, повинні добре знати обмеження методу.

4. Пренатальна діагностика повинна складатися з двох етапів:

- перший етап – виявлення жінок із підвищеним ризиком несприятливого в генетичному плані результату вагітності при медико-генетичному консультуванні чи первинному обстеженні усіх вагітних, зокрема з використанням методів просівальної діагностики;

- другий етап – власне пренатальна діагностика. Аналізи проводять лише жінкам, які мають фактори ризику.

5. Група фахівців із пренатальної діагностики (акушер-гінеколог, лікар-генетик, лікар-лаборант-генетик) повинні знати діагностичні обмеження методу не взагалі, а в їх власній лабораторії.

6. Група фахівців повинна суворо дотримуватися стандартів для процедур і лабораторних аналізів, здійснювати поточний контроль якості роботи, а також мати статистику завершення вагітностей і розбіжностей діагнозів (контроль після абортів чи після народження).

Інвазивні методи дослідження в пренатальній діагностиці

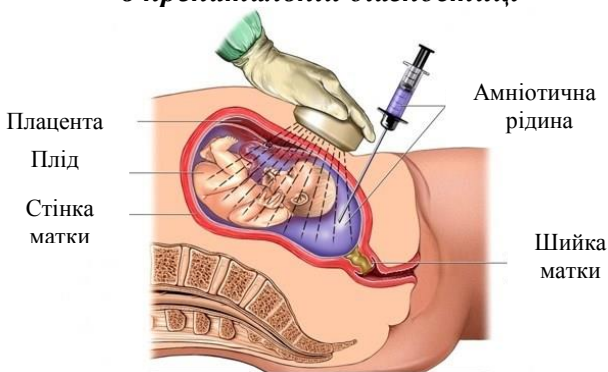


Рисунок 23 – Амніоцентез

Амніоцентез – прокол плодового міхура для одержання навколоплідної рідини і злущених клітин амніона плода (рис. 23). Діагностичне значення методу не викликає сумнівів. Ця процедура здійснюється на 15–18-му тижнях вагітності. Ризик ускладнень вагітності при амніоцентезі становить 0,2 %.

Амніоцентез роблять через очеревину під контролем УЗД, щоб не пошкодити плаценту. Також можливий півховий амніоцентез, але такий підхід застосовується рідко. З амніотичної порожнини беруть 8–10 мл рідини. З біохімічних показників рідини лише концентрація альфафетопротейну (АФП) є діагностично значущою.

Рівень АФП істотно підвищується при аномаліях нервової трубки і дефектах передньої черевної стінки. Основне джерело діагностичного матеріалу при амніоцентезі – клітини. Їх обов'язково культивують (це триває 2–4 тижні) і для цитогенетичних, і для біохімічних досліджень. Лише молекулярно-генетичні варіанти діагностики за допомогою полімеразної ланцюгової реакції не вимагають культивування клітин.

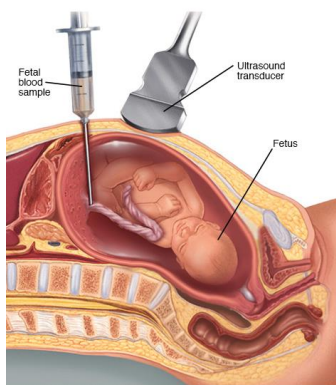


Рисунок 24 – Кордоцентез

Кордоцентез, тобто взяття крові з пуповини, набув широкого використання після того, як цю процедуру почали здійснювати під контролем УЗД, тобто без фетоскопії (рис. 24). Процедуру проводять у період з 18-го до 22-го тижня вагітності. Зразки крові є об'єктом для цитогенетичних (культивуються лімфоцити), молекулярно-генетичних і

біохімічних методів діагностики спадкових хвороб.

Кордоцентез використовують для діагностики хромосомних хвороб, гематологічних спадкових хвороб

(гемоглобінопатії, коагулопатії, тромбоцитопенії), імунодефіцитів, гематологічного статусу при резус-сенсibiliзації, внутрішньоутробних інфекцій. Процедура з першої спроби успішна у 80–97 % випадків. Перевага кордоцентезу порівняно з амніоцентезом полягає в тому, що кров є зручнішим об'єктом для дослідження, ніж клітини амніотичної рідини. Лімфоцити культивуються швидше (2–3 дні) і надійніше, ніж амніоцити.

Біопсію тканин плода як діагностичну процедуру проводять в 2-му триместрі вагітності під контролем УЗД.

Для діагностики тяжких спадкових хвороб шкіри (іхтіоз, епідермоліз) роблять біопсію шкіри плода. Далі проводять патоморфологічне дослідження (іноді електронно-мікроскопічне). Морфологічні критерії наявності спадкових хвороб шкіри дозволяють поставити точний діагноз чи впевнено відкинути його.

Фетоскопія (введення зонда й огляд плода) за сучасної гнучко-оптичної техніки не становить великих труднощів. Однак метод візуального обстеження плода для виявлення природжених вад розвитку використовують на 18–23-му тижнях вагітності, але лише за особливих показників. Справа в тому, що майже всі природжені вади розвитку, які можна побачити за допомогою оптичного зонда, діагностуються за допомогою УЗД. Зрозуміло, що процедура УЗД простіша і безпечніша. Для фетоскопії потрібне введення зонда в амніотичну порожнину, що може спричинити ускладнення вагітності. У 7–8 % випадків фетоскопії діагностують викидні.

Неінвазійні методи дослідження в пренатальній діагностиці

Основним неінвазійним методом пренатальної діагностики є *ультразвукове дослідження (УЗД)*, яке необхідно проводити усім вагітним. Ультразвукове сканування плода проводять не менше двох разів під час

вагітності кожній жінці. Перший огляд не пізніше 15–16-го тижнів, другий – 25–26-го тижнів.

Якщо є більш визначені показання для УЗД (наприклад, передбачувана редукція кінцівок плода), то його проведення можна починати з 13–14-го тижнів. УЗД використовують для виявлення затримки росту ембріона чи плода, починаючи з 6–8-го тижнів вагітності. Метод можна застосовувати і як просіювальний, і як уточнювальний. Це дозволяє попередити народження 1–3 дітей (з 1 000 новонароджених) із серйозними природженими вадами розвитку, що становить приблизно 30 % усіх дітей із такою патологією.

Досвід роботи медико-генетичних консультацій засвідчує, що велика кількість звернень пов'язана з питанням прогнозу нащадків, з оцінюванням генетичного ризику. Генетичний ризик, що не перевищує 5 %, розцінюється як низький, до 20 % – як підвищений і понад 20 % – як високий.

Консультавання з приводу прогнозу нащадків можна поділити на дві великі групи:

- проспективне;
- ретроспективне.

Проспективне консультування – це найбільш ефективний вид профілактики спадкових хвороб, коли ризик народження хворої дитини визначається ще до настання вагітності чи на ранніх її етапах. У цьому разі подружжя, направлене на консультацію, не має хворої дитини, але існує певний ризик її народження, що ґрунтується на даних генеалогічного дослідження, анамнезу чи перебігу цієї вагітності.

Ретроспективне консультування – це консультування щодо здоров'я майбутніх дітей після народження в родині хворої дитини.

Етапи медико-генетичного консультування

Консультування повинне складатися з декількох етапів для того, щоб лікар-генетик міг дати обґрунтовану рекомендацію і підготувати батьків до правильного сприйняття поради. При цьому перед лікарем виникають не лише генетичні, а й морально-етичні питання.

Медико-генетична консультація складається з чотирьох етапів: діагнозу, прогнозу, висновку, поради. При цьому необхідне відверте і доброзичливе спілкування лікаря-генетика з родиною хворого.

Перший етап консультування починається з уточнення діагнозу хвороби. Це вимагає близького контакту між генетиком і лікарем-фахівцем у галузі тієї патології, що є предметом консультування (акушер, педіатр, невропатолог та ін.). Початковим моментом діагностики є клінічний діагноз. У медико-генетичних консультаціях діагноз уточнюють за допомогою генетичного аналізу (що і відрізняє лікаря-генетика від інших фахівців), широко використовують генеалогічний і цитогенетичний методи, а також специфічні методи біохімічної генетики, які спеціально розроблені для діагностики спадкових хвороб і не часто застосовуються у клінічній практиці.

На другому етапі консультування завдання лікаря-генетика полягає у визначенні ризику народження хворої дитини. Початковим моментом є родовід обстежуваної родини. Генетичний ризик виражає імовірність появи певної аномалії в обстежуваного чи його нащадків. Він визначається двома способами: або шляхом теоретичних розрахунків, які ґрунтуються на генетичних закономірностях, або за допомогою емпіричних даних.

На третьому етапі консультування лікар-генетик повинен дійти висновку про ризик виникнення хвороби в обстежуваних дітей і дати їм відповідні рекомендації. Складаючи висновок, лікар враховує тягар сімейної

патології, величину ризику народження хворої дитини і морально-етичний бік питання.

Завершальний етап консультування – порада лікаря-генетика – вимагає найбільш уважного ставлення. Як відзначають деякі автори, багато обстежуваних не готові до сприйняття генетичної інформації. Усі особи, які звертаються в консультацію, хочуть мати дитину і чекають від консультантів позитивної відповіді. Нерідко їх запити нереальні, оскільки вони не знають про можливості консультанта-генетика й очікують від нього практичної допомоги. Консультант-генетик завжди повинен враховувати мотиви, якими можуть керуватися люди (емоційний, соціально-економічний та ін.), оцінювати інтелектуальний і освітній рівень людини (пробанда), психологічний клімат у родині. Лише за цієї умови він може дійсно допомогти подружжю в аналізі ситуації. Родина самостійно приймає кінцеве рішення.

У кожному конкретному випадку за наявності більше одного фактора ризику всі бали додаються. Ґрунтуючись на бальному оцінюванні обтяжливих факторів, є реальна можливість врахувати ступінь ризику народження дитини з вадами розвитку. Правильне і своєчасне виділення групи ризику з подальшою її консультацією дозволяє зменшити кількість народження дітей із вадами розвитку.

На сьогодні лише незначна кількість родин (не більше ніж 10 %), яким потрібна порада лікаря-генетика, звертається за такою спеціалізованою допомогою. При цьому більше ніж 50 % направлених на консультацію осіб мають неправильні показання для її проведення. Ця невідповідність між величиною потенційного консультування і зверненням за ним пов'язана з двома обставинами: 1) недостатнім рівнем медико-генетичних знань у лікарів і населення; 2) недостатнім розумінням організаторами охорони здоров'я значення медико-генетичного консультування як методу профілактики спадкових хвороб.

Медико-генетичне консультування повинне стати складовою комплексу заходів, спрямованих на охорону здоров'я матері й дитини, на зниження пренатальної смертності, тому особливого значення варто надати пропаганді знань у галузі клінічної генетики для практичних лікарів акушерів-гінекологів, неонатологів, невропатологів, терапевтів, онкологів. Важливим профілактичним заходом виникнення різних аномалій у нащадків є широка санітарно-просвітня пропаганда як серед дорослого населення, так і серед підлітків, які стануть родоначальниками нових, фізично і розумово здорових поколінь.

До цього часу структура геному людини відома, що дозволяє виявляти й аналізувати індивідуальні генетичні відмінності конкретної людини. Для їх виявлення використовують методи ПЦР, секвенування та аналіз з використанням мікрочипів. Кожний із цих методів має свої технологічні особливості.

Список використаної літератури

1. Гайнутдинов И. К. Медицинская генетика : учебник / И. К. Гайнутдинов, Э. Д. Рубан. – 2-е изд. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2010. – 314 с.

2. Генетика человека с основами медицинской генетики : учебник для студентов медицинских колледжей / Е. К. Хандогина и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 197 с.

3. Рубан Э. Д. Генетика человека с основами медицинской генетики : учебник для студентов среднего профессионального образования / Э. Д. Рубан. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2012. – 319 с.

4. Медицинская генетика : учебник для студентов медицинских училищ и колледжей / Н. П. Бочков и др. ; под ред. Н. П. Бочкова. – Москва : Мастерство, 2002. – 191 с.

5. Медична генетика : підручник / О. Я. Гречаніна, Г. Хоффманн, Р. В. Богатирьова та ін. – Київ : Медицина, 2007. – 536 с.

6. Медицинская генетика : учеб. для студ. высш. мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации / В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. – Одесса : ОНМедУ, 2012. – 277 с.

Навчальне видання

**Касян Світлана Миколаївна,
Загородній Микола Петрович,
Петрашенко Вікторія Олександрівна**

ВИБРАНІ АСПЕКТИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Навчальний посібник

За редакцією доктора медичних наук,
професора О. І. Сміяна

Художнє оформлення обкладинки С. М. Касян
Редактори: Н. З. Клочко, С. М. Симоненко
Комп'ютерне верстання С. М. Касян

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 9,53. Обл.-вид. арк. 8,59. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.