

Потрібної температури тіла (33,0–34,0 °С) досягали протягом 1 години, активне охолодження складало 72 години, після чого поступово зігрівали дитину протягом 12 годин. Здійснювався постійний моніторинг ректальної температури, АТ і ЧСС, а також проводився контроль лабораторних показників щонайменше кожні 24 години (загальний аналіз крові, глюкоза, електроліти, газовий склад, креатинін та сечовина). Протягом всього часу діти знаходились на ШВЛ, на повному парентеральному харчуванні, підтримка гемодинаміки забезпечувалась шляхом введення допаміну і (або) добутаміну.

Неонатальні втрати серед дітей, які отримали лікувальну гіпотермію, склали 28% (2 дитини). П'ятеро дітей проліковані комплексно, виписані додому. Катамнез цих дітей продовжує вивчатись. За попередніми даними у однієї дитини діагностовано дитячий церебральний параліч. Всі діти скеровані до консультативно-катамнестичних кабінетів.

Висновки. Таким чином, лікувальна гіпотермія як метод нейропротекції має значний терапевтичний ефект через збільшення відсотка виживання, зменшення важкості церебрального ушкодження та зниження розвитку важких ускладнень в подальшому.

УДК 616-097-07-053.2

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ КАБУКІ ЯК МУЛЬТИСИСТЕМНОГО РОЗЛАДУ У ДІТЕЙ

Пасічник Б.О.,
студент 3 курсу 10211 групи медичного факультету № 2
Науковий керівник к.мед.н., PhD Л.О.Турова,
Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

Вступ. Дослідження генетичної патології є важливим напрямом сучасної медицини, оскільки в педіатрії вона зумовлює до 70% захворюваності у країнах Північної Європи та США. А за даними ВООЗ, щорічно 5-8% новонароджених з'являються на світ з генетичними хворобами. Крім того, майже 40% ранньої дитячої смертності обумовлено спадковою патологією. Її внесок щорічно зростає в структурі причин дитячої інвалідності та захворюваності серед госпіталізованих дітей до лікарень загального профілю. Такі діти вимагають тривалого, зазвичай довічного, складного й дорогого лікування та/або реабілітації. Тому важливою є профілактика, своєчасна діагностика та мультидисциплінарний підхід в лікуванні таких пацієнтів.

Мета: На основі сучасних наукових досліджень та власних клінічних спостережень, показати особливості діагностичного пошуку і фенотипового прояву

та генетичних варіацій пацієнтів з синдромом Кабукі як мультисистемного розладу у дітей.

Синдром Кабукі – патологія, що має гетерогенну етіологію. Велика частина діагностованих випадків захворювання носить спорадичний характер і розвивається внаслідок мутацій, що виникають *de novo*. Фактори, що впливають на мінливість, не визначені. У 2010-2012 р.р. вивчено дві найбільш часто реєстровані спадкові форми синдрому, в основі яких лежать мутації генів:

- KMT2D (MLL2). Ген кодує лізин-специфічну метилтрансферазу 2D, розташований у локусі 12q13.12. Мутація викликає перший тип захворювання (KS1) з аутосомно-домінантним спадкуванням. Виявляється у 70% пацієнтів.

- Ген розташований на ділянці Хр11.3, кодує лізин-специфічну 6А деметилазу, виступає кофактором KMT2. Генний дефект пов'язаний з розвитком другого типу синдрому (KS2), що має спадкування, зчеплене з Х-хромосою. Становить близько 5% випадків патології.

Зустрічаються дані про поєднання синдрому Кабукі з іншими спадковими захворюваннями: синдромом Фрейзера, гіпокаліємічним періодичним паралічем, синдромом Фанконі, цукровим діабетом 1 типу. Повідомляється про наявність у хворих структурних перебудов хромосом, таких як кільцева Х-хромосома, транслокації, дуплікації, інверсії 8 хромосоми.

У зв'язку з великою кількістю вроджених вад та тяжкістю фенотипових проявів, а також зі збільшенням виникнення синдрому Кабукі не лише в Азійському, а і Європейському регіоні, дуже важливою є рання діагностика.

Черепно-лицьові аномалії при синдромі Кабукі характеризуються мікроцефалією, також описана скафоцефалія, дугоподібні брови з рідкою або розсіяною латеральною частиною, гіпертелоризм, довга очна щілина, довгі та густі вії, голубі склери, епікант, птоз, страбізм, колобома, зменшення діаметру рогівки, вивернення латеральної частини нижньої повіки, випинаючий лобовий гребінь. До типових фенотипових ознак також належать сплющений та широкий кінчик носа з вивернутими вперед ніздрями, коротка носова перегородка та деформовані, великі, чашоподібні, низько розташовані та випинаючі вперед вушні раковини, розщеплення верхньої губи та твердого піднебіння, готичне піднебіння, маленький рот, зубні аномалії (широкі міжзубні проміжки, гіподонтія, мікродонтія).

Також при даному синдромі змінений і волосяний покрив, а саме трапляється вроджена гніздова алопеція та низький ріст волосся. Типові є скелетні аномалії та описані відповідні особливості дерматогліфіки при синдромі Кабукі.

Соматичний статус хворих характеризується численними патологіями, до яких належать вроджені серцеві вади, серед яких немає специфічних серцевих мальформацій, асоційованих із даним синдромом. Інколи діагностуються пупкова та пахова кіла, білатеральна діафрагмальна евентрація, що призводить до гостроезофагеального рефлексу, незавершений поворот товстої кишки, атрезія ануса. Також описані такі синдроми, як мальабсорбція, неонатальний холестаза, первинний склерозуючий холангіт, а також вади розвитку нирок та сечовивідних шляхів, а саме: дисплазія, агенезія, ектопія, підковоподібна нирка, розщеплення

ниркової миски, обструкція, подвоєння сечовивідних шляхів, - та вади розвитку зовнішніх статевих органів – крипторхізм та мікропеніс.

Вроджений імунodefіцит при синдромі Кубакі, проявляється частими інфекційними захворюваннями, особливо рецидивуючими середніми отитами.

Серед метаболічних розладів виявляється гіпоглікемія, цукровий діабет I типу (інсулінозалежний), вроджений гіпотиреоз, дефіцит соматотропного гормону та ожиріння. У дівчаток є можливим передчасне статеве дозрівання, первинна оваріальна дисфункція.

Нерідко у даної кагорти пацієнтів діагностується розвиток ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, аутоімунної гемолітичної анемії, поліцитемії, гіпогамаглобулінемії А з антитілами до IgA, неонатальної гіперглобулінемії та муковісцидозу.

Головною клінічною проблемою при синдромі Кабукі в більш ніж 80% пацієнтів є неврологічні симптоми. У частини хворих виявляється неонатальна м'язова гіпотонія, порушення координації, затримка мовного розвитку. Можливий тремор дистальних відділів верхніх кінцівок. Мова у дітей із синдромом Кабукі зазвичай не структурована. Визначається інтелектуальний дефіцит різного ступеня важкості у поєднанні з розладами аутистичного спектру та обсесивно-компульсивними розладами. Характерними є порушення поведінки, слабкий зоровий контакт, підвищена тривожність та паніка у відповідь на певний шум. Іноді виявляється тенденція до жування неістівних предметів. У 10-40% пацієнтів діагностується епілепсія, переважно фокальна форма.

Опис клінічного випадку № 1. На консультацію спрямовано дитину у віці 7 років зі скаргами на затримку психо-моторного та мовного розвитку, м'язову слабкість, втомлюваність дитини, порушену велику та дрібну моторику, захитування при ходьбі, неухважність, неможливість сконцентрувати увагу, лякливність, часті ацетонемічні кризи, порушення зору, гіпермобільність суглобів. Діагноз при направленні: затримка мовного розвитку на фоні мітохондріальної дисфункції, персистуючої вірусної інфекції. Гіпергомоцистеїнемія, гіповітаміноз Д.

Фенотипово: дитина стигмальна, макроцефалія, гіпертелоризм, вузькі очні щілини, широке обличчя, вдавнений ніс, дугоподібні брови, виразні вії, великі відтопирені вуха. Візуалізуються ознаки дисплазії сполучної тканини. Підшкірно-жирова клітковина розвинена добре, візуально тургор шкіри та м'язовий тонус знижені, виражена «дряблість», блідість та мармуровість шкіри. Шкіра суха, схильна до atopії.

За результатом молекулярно-генетичного ДНК обстеження було виявлено, що пацієнт є гетерозиготним носієм патогенного варіанту ідентифіковано у гені KMT2D c.14710 C>T, що асоційований із синдромом Кабукі 1 (Kabuki syndrome 1 (147920), AD), та носієм десяти генів рецесивних захворювань, впливають на тяжкість основного захворювання.

На основі проведеного клініко-генеалогічного, синдромологічного аналізу, фенотипових особливостей пацієнта, допоміжних методів обстеження, і враховуючи генетичний аналіз, можна зробити висновок:

Діагноз основний: Спадкова хвороба обміну з нейрогенетичним синдромом. Синдромом Кабукі. Синдром дисплазії сполучної ткани. Синдром мітохондріальної дисфункції.

Діагноз супутній: Затримка психо-моторного та розвитку мовлення. Легкі порушення координації. Інтелектуальний дефіцит. Ферментативна дисфункція. Набутий фолікулярний кератоз. Гіперплазія лівого яєчка. ВВР нирок – підковоподібна нирка. Дистопія гирла сечоводу. Деформація жовчного міхура. Додаткова хорда лівого шлуночка серця. Синдром підвищеної епітеліальної проникності. Синдром атопії.

За результатом молекулярно-генетичного обстеження батьків пацієнта з метою підтвердження етіологічного фактора виявлених генетичних мутацій у пробанда, було встановлено: вони не є носіями патогенного гену КМТ2D, що є свідченням спорадичного генезу виникнення синдрому Кабукі у даного пацієнта.

Опис клінічного випадку № 2. На консультацію спрямовано дитину у віці 5 років зі скаргами на розумову відсталість із затримкою стато-моторного розвитку. Дитина не говорить, не має навичок самообслуговування. Атопічний синдром. Порушення постави та ходи.

Перинатальний анамнез: дитина від 2 вагітності, других пологів, зі слабкою родовою діяльністю. Зі слів мами, довго спостерігалася жовтяниця новонароджених. Дитина розвивалася із затримкою психо-моторного розвитку, постійно спостерігалася у невролога. У 6 місяців діагностовано вроджену ваду серця, дитина була прооперована. У 9 місяців виставлено діагноз – вроджений гіпотеріоз, призначено лікування.

Фенотипово: дитина стигмальна, має «особливий» фенотип, наявні щелепно-лицьові аномалії, з надмірною масою тіла. Дефекти формування скелета та ознаки дисплазії сполучної тканини. Плоско-вальгусна деформація стоп. Шкірні покриви бліді, сухі, шорсткі. Підшкірно-жирова клітковина розвинена надмірно. На обличчі в ділянці щік виражені сліди атопії. Тургор шкіри та м'язовий тонус знижений.

За результатом молекулярно-генетичного ДНК обстеження пацієнт є гетерозиготним носієм патогенного варіанту ідентифіковано у гені КМТ2D chr12:49052994G>A, що асоційований із синдромом Кабукі 1 (Kabuki syndrome 1 (147920), AD), та шести генів рецесивних захворювань, що ускладнюють основний перебіг захворювання.

На основі проведеного клініко-генеалогічного, синдромологічного аналізу, фенотипових особливостей пацієнта, розширеного біохімічного скринінгу та допоміжних методів обстеження, і враховуючи генетичний анамнез, можна зробити висновок:

Діагноз основний: Спадкова хвороба обміну з нейрогенетичним синдромом. Синдром Кабукі. Порушення білкового обміну та сірковмісних амінокислот. Підвищений рівень гомоцистеїну крові. Вроджений гіпотиреоз. Порушення обміну

гормонів та вітамінів. Синдром дисплазії сполучної ткани. Синдром мітохондріальної дисфункції.

Діагноз супутній: Затримка психо-моторного та розвитку мовлення. Ферментативна дисфункція. Синдром підвищеної епітеліальної проникності. Синдром атопії.

За результатом молекулярно-генетичного ДНК обстеження батьків пацієнта було виявлено, що мати є носієм патогенного гену КМТ2D, що є свідченням аутосомно-домінантного успадкування синдрому Кабукі у даного пацієнта.

Висновок. Кожна патологія має свій генетичний та метаболічний портрет. Рання молекулярна ДНК-діагностика допоможе лікарям прогнозувати перебіг захворювання, проводити своєчасну профілактику та виключити ймовірність пізньої маніфестації симптомів.

Не тільки синдром Кабукі як мультисистемний розлад у дітей, а й інші генетично обумовлені патологічні стани потребують значного збільшення медичних ресурсів, розробленої оптимальної стратегії менеджменту та мультидисциплінарного підходу.

Список літератури

1. Abdel-Salam G., Afifi H., Eid M. et al. Anorectal anomalies, diaphragmatic defect, cleft palate, lower lip pits, hypopigmentation and hypogammaglobulinemia A in Kabuki syndrome: a rare combination // J. Genet. Couns. – 2008. – V. 19 (3). – P. 309-317.
2. Albesa S., Astorqui B., Ocio I. Kabuki syndrome in the differential diagnosis of neonatal hypotonia // J.An. Pediatr. – 2009. – V. 70 (1). – P. 91-93.
3. Barozzi S., Di Berardino F., Atzeri F. et al. Audiological and vestibular findings in the Kabuki syndrome // J. Med. Genet. – 2009. – 149A (2). – P. 171-176.
4. Bereket A., Turan S., Alper G. et al. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2001. – V. 14 (2). – P. 215-220.
5. Синдром Кабукі (лекція) / Н. Боровикова та ін. Русский журнал детской неврологии. 2011. Т. VI, № 3. С. 14–18.

УДК 616-097:616.6-008.6-008.9-092-053.2

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПОГОНАДИЗМУ У ДІТЕЙ НА ПРИКЛАДІ СИНДРОМУ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Романенко А.Є.
студентка 3 курсу 10211 групи
Науковий керівник к.мед.н., PhD Турова Л. О.,
Кафедра клінічної імунології, алергології з секцією медичної генетики
Завідувач кафедрою д.мнд.н., професор Курченко А. І.