



УДК 616.8-053.3

**КЛИНИЧЕСКИЙ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ НАСЛЕДСТВЕННОГО
СИНДРОМА ЭДВАРДСА У РЕБЕНКА****CLINICAL AND GENETIC POLYMORPHISM OF THE HEREDITARY EDWARDS'S
SYNDROME AT CHILD****Т.А. Крючкова, Л.Г. Агаркова
T.A. Kryuchkova, L.G. Agarkova**

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85*

E-mail: haraba.tanya@mail.ru

Ключевые слова: синдром Эдвардса, ребенок.
Key words: Edwards's syndrome, child.

Аннотация. В статье представлено клиническое наблюдение ребенка, страдающего редким генетическим заболеванием – синдромом Эдвардса. Обсуждаются распространенность синдрома, отдельные генетические и клинические аспекты болезни. Синдром Эдвардса – редкое генетическое расстройство, характеризующееся задержкой умственного развития, склонностью к развитию эпилепсии. Дети с синдромом Эдвардса чаще умирают в раннем возрасте от осложнений, обусловленных множественными врожденными пороками развития.

Resume. The article presents the clinical observation of a child suffering from a rare genetic disease - Edwards's syndrome. We discuss the prevalence of the syndrome, some genetic and clinical aspects of the disease. Edwards's syndrome - a rare genetic disorder characterized by mental retardation and epileptic tendency. Children with Edwards's syndrome die at early age of the complications caused by multiple congenital malformations more often.

Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18) - второе по частоте после синдрома Дауна хромосомное нарушение. Описан в 1960 году Джоном Эдвардсом (John H. Edwards). Частота синдрома Эдвардса составляет 1:5000 - 1:7000 новорожденных [Вахарловский В.Г., Горбунова В.Н., 2007].

В последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, отмечают увеличение частоты наследственных болезней (НБ) и врожденных пороков развития (ВПР). Это связывают со многими факторами [Курзина Е.А. и др., 2007]. Риск развития с трисомией по хромосоме 18, как известно, возрастает с увеличением возраста матери [Munne, 2004]. Некоторые исследования показали, что частота синдрома Эдвардса в последние годы имеет тенденцию к увеличению. Возможно, это связано как с улучшением пренатальной диагностики, так и с повышением возраста рожаящих женщин [Gessner, 2003].

Синдром Эдвардса развивается при наличии двух форм патологии генетического аппарата. Первая форма – это появление целой дополнительной хромосомы 18 пары. Такая форма синдрома Эдвардса называется трисомией. Вторая форма – это прикрепление небольших кусочков 18 хромосомы к другим хромосомам. В данном случае синдром именуется мозаичной формой. Нарушения, регистрируемые при трисомии, более значительные, чем при мозаичной форме [Иванов В. И. и др., 2006].

Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков. Причины преобладания больных девочек пока неясны.

При этом синдроме отмечается выраженная задержка пренатального развития, дети рождаются с гипотрофией. Внешние аномалии развития многообразны и патогномичны для синдрома Эдвардса [Новиков П.В., 2009]. У ребенка подбородок скошен, челюсти недоразвиты, ушные раковины необычно низко посажены, нередко асимметричны и деформированы. Голова увеличена в продольных размерах, вместе с тем бипариетальный размер меньше нормы. Имеются множественные деформации кистей и стоп. Пальцы их обычно очень короткие, но в отдельных случаях встречаются признаки арахнодактилии. Выражены аномалии костно-мышечной системы. Наиболее типичными являются задержка психомоторного развития, гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани, врожденные пороки сердца, аномалии развития желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и центральной нервной системы (спинномозговые грыжи, гипоплазия мозолистого тела и мозжечка). Множественные пороки развития отчетливо заметны и непосредственно обуславливают очень раннюю смертность детей с данной патологией. В связи с множественными пороками развития различных органов и систем прогноз заболевания является неблагоприятным. Считается, что лишь 5-10% больных доживают до 1 года и менее 1% до 10 лет и старше [Вахарловский В. Г., 2009]. Причинами смерти в периоде новорожденности и в первые месяцы жизни обычно являются асфик-



сия, связанная с нарушением мозгового кровообращения; аспирационная пневмония и кишечная непроходимость. Дети более старшего возраста погибают преимущественно от пневмонии на фоне сердечно-сосудистой недостаточности и/или инфекций мочевых путей. Клиническая и даже патолого-анатомическая дифференциальная диагностика синдрома Эдвардса сложна, поэтому во всех случаях показано цитогенетическое исследование.

В качестве примера приводим наше наблюдение клинического течения данного синдрома у ребенка 3 лет и 2 месяцев жизни. Девочка Н. 2012 года рождения, поступила в психоневрологическое отделение для детей раннего возраста № 4 городской детской больницы (ГДБ) г. Белгорода 25.05.2015 г. на очередную плановую госпитализацию, где находилась на лечении по 5.06.2015 г. с диагнозом: Резидуально-органическое поражение ЦНС метаболического генеза. Наружная компенсированная гидроцефалия. Кисты задней черепной ямки (ЗЧЯ), киста шишковидной железы. Судорожная готовность. Задержка статико-моторного развития. Спастический тетрапарез D>S. Задержка психоречевого развития. Синдром Эдвардса. Астенический синдром. Ангиопатия сетчатки. Атопический дерматит в стадии ремиссии.

Мать ребенка при поступлении предъявляла жалобы на повышенное беспокойство девочки на фоне изменений погоды, частое нарушение сна, задержку речи, грубую задержку моторного развития (ребенок самостоятельно не садится, не стоит, не ходит).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от III беременности, II оперативных родов путем кесарева сечения на 38-39 неделе беременности.

От I беременности у матери ребенка 17 лет назад родился здоровый мальчик. Он рос и развивался соответственно его возрасту, наследственных и хронических заболеваний не имеет. II беременность прервана путем проведения медицинского аборта на раннем сроке беременности.

Беременность настоящим ребенком у его матери протекала в возрасте 40 лет на фоне хламидиоза, гидронефроза почки, фибромиомы матки, выраженного нарушения маточно-плацентарного кровообращения, синдрома задержки развития плода, вентрикуломегалии. Роды осуществились путем кесарева сечения. Вес ребенка при рождении – 1 870 г, рост – 42 см. Оценка по шкале Апгар 5–6 баллов. Состояние ребенка при рождении было крайне тяжелым в виду степени тяжести дыхательной недостаточности (ДН) на фоне респираторного дистресс – синдрома новорожденного (РДСН). Первые 7 дней жизни больная девочка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на выхаживании и лечении с диагнозом: РДСН тяжелой степени; пневмопатия, ДН 3 степени. Внутриутробная инфекция (ВУИ): врожденный конъюнктивит. Перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) сочетанного генеза, острый период, синдром угнетения ЦНС. Неонатальная желтуха. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) 3 степени по гипопластическому типу.

С 7 дня жизни ребенок был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных (ОПН) детей перинатального центра областной клинической больницы (ОКБ) г. Белгорода, где пациентка находилась в течение месяца на лечении с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС, подострый период, синдром угнетения, гипертензионно-гидроцефальный синдром. Синдром Эдвардса. РДСН тяжелой степени, пневмопатия, ДН 3 степени. ВУИ: врожденный конъюнктивит. Неонатальная желтуха, анемия новорожденных, ЗВУР 3 степени по гипопластическому типу, уретрогидронефроз правой почки. Малые аномалии развития сердца (МАРС): открытое овальное окно (ООО) – 2,5 мм,

НК о. После выписки из отделения находилась под наблюдением участкового педиатра и детского невролога по месту жительства.

С 8 месяцев жизни систематически (3-4 раза в год) находится на стационарном лечении в психоневрологическом отделении для детей раннего возраста № 4 ГДБ г. Белгорода, где получает симптоматическое и восстановительное лечение.

Впервые была обследована в специализированном медико-генетическом центре г. Харькова (Украина) в возрасте 1 года и 2 месяцев жизни, куда она была направлена на специальное обследование с целью подтверждения диагноза с жалобами на задержку психоречевого и моторного развития. Самостоятельно не садилась, отсутствовал указательный жест, был открыт большой родничок, отмечалась недостаточная прибавка в массе тела.

Из перенесенных заболеваний известно, что в течение жизни ребенок неоднократно перенес острые респираторные заболевания (ОРЗ), острый бронхит, аденоидит. А также перенес ветряную оспу, атопический дерматит неясного генеза на фоне пищевой аллергии, транзиторную гипогликемию, гипотиреоз. Ребенок не привит.

Особенности его фенотипа: задержка физического развития, бледность и гиперэластичность кожных покровов, поверхностное расположение подкожных вен, долихоцефалия, выступающие лобные бугры, большой родничок открыт (1,0× 1,0 см), гипомимия, низко расположенные ушные раковины со сглаженным аурикулярным рисунком, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, голубые склеры, короткий нос, недоразвитие нижней челюсти, узкая грудная клетка, короткие пальцы верхних и нижних конечностей, гипермобильность суставов.



В специализированный центр г. Харькова ребенок был госпитализирован через несколько дней после выписки из педиатрического отделения г. Алексеевка Белгородской области, где он находился на лечении с 18.07.12 г. по 27.07.12 г. с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС, синдром Эдвардса, гипертензионно-гидроцефальный синдром. ВУИ. Пневмопатия. ЗВУР 3 степени по гипопластическому типу. Неонатальная желтуха. Уретерогидронефроз правой почки. МАРС (ООО). Гипотрофия 2 степени. Железодефицитная анемия (ЖДА) 1 степени. ОРЗ, бронхо-обструктивный синдром, ДН 1 степени.

В медико-генетическом центре г. Харькова было проведено следующее обследование:

1. кариотип – 47, XX, +18, G-, C-окраска, 1% хромосомной нестабильности;
2. аминокислоты крови - повышен уровень орнитина, треонина, валина, изолейцина, лейцина; снижен уровень пролина, глицина, аланина, цистина, глутамина;
3. газовая хроматография мочи - выявлены изменения метаболитов: цикла Кребса, аминокислоты триптофана, кетоза, недостаточности витаминов В₁, В₂, В₃, В₅, коэнзима Q₁₀;
4. аммиак крови – 0.446 мг/мл (норма);
5. лактат крови – 1.65 ммоль/л (норма);
6. биохимический профиль: общий холестерин – 4.06 ммоль/л (норма), глюкоза – 4.74 ммоль/л (норма), АСТ – 42.33 Ед/л (норма), АЛТ – 18.86 Ед/л (норма), мочевины – 8.4 ммоль/л (норма 1.8-6.4 ммоль/л), мочевая кислота – 3.58 мг% (норма), фосфор – 2.16 ммоль/л (норма), магний – 1 ммоль/л (норма 0.7-0.99 ммоль/л), креатинин – 31.8 мкм/л (норма), КФК – 65.02 Ед/л (норма), ЛДГ – 226.56 Ед/л (норма), общий билирубин – 3.29 мкмоль/л (норма), общий белок – 72.12 г/л (норма 46-70 г/л), альбумин – 53.95 г/л (норма);
7. гомоцистеин крови – 7.9 мкмоль/л (норма до 5 мкмоль/л);
8. фолиевая кислота крови – 11.7 нг/мл (норма);
9. витамин В₁₂ крови – 537 пг/мл (норма);
10. УЗИ внутренних органов - признаки дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП); почки - патологии не выявлено.

На основании жалоб, анамнестических данных, особенностей фенотипа, клинико-генеалогического анализа, а также результата цитогенетического обследования ребёнка был установлен диагноз: синдром Эдвардса, регулярная форма. Гипергомоцистеинемия. Митохондриальная дисфункция.

Было рекомендовано ограничение белка в питании до 2 г на 1 кг массы тела ребёнка в сутки в течение 1 месяца, исключение из рациона мясных бульонов, говядины, сыра, яичного белка. А также были рекомендованы медикаментозная метаболическая терапия (глутаргин, убихинон-композитум, рибофлавин, витамин В₆) и наблюдение врачей-специалистов (педиатра, невролога, генетика) по месту жительства.

В течение последующего времени ребенок регулярно наблюдался у невролога, генетика, логопеда и педиатра по месту жительства и систематически обследовался и лечился в ГДБ г. Белгорода. На фоне проведения регулярной комплексной терапии, включающей препараты, улучшающие энергетические метаболические процессы в мозге и мозговое кровообращение (актовегин, пирацетам, кортексин, корсавин, глицин), курсы физиолечения (парафин, лазеротерапия) и массажа, у пациентки отмечается небольшая положительная динамика в двигательной сфере психомоторного развития. Однако с конца 2013 г. у ребенка наблюдается повышение судорожной готовности головного мозга.

По результатам электроэнцефалографии (ЭНМГ) от 19.02.14 г.: данных за нейропатию, очаговое поражение n. tibialis с двух сторон не выявлено. Отмечается снижение соотношения Н/М с двух сторон. Отмечается вертеброгенное воздействие на исследуемые нервы.

ЭЭГ – мониторинг от 03.09.2014 г.: ЭЭГ бодрствования 1 час. Доминируют умеренные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга. Кортикальная ритмика соответствует возрасту. Альфа-активность высокоамплитудная со средним индексом значительно дезорганизована медленными волнами, всплесками острых волн, заостренных волн тета-диапазона в затылочных отведениях. Фокус медленно-волновой активности дельта-диапазона зафиксирован в правых центрально-передневисочных-лобных отведениях. Зафиксированы стойкие региональные нарушения ритмики условно-эпилептиформного характера в затылочных отведениях в виде всплесков острых волн, комплексов «острая-медленная волна» с преобладанием слева.

Резюме: фокальные устойчивые нарушения биоэлектрической активности головного мозга условно-эпилептиформного характера в затылочных отведениях S>D.

МРТ головного мозга от 23.12.2014 г.: МРТ-признаки наружной гидроцефалии, кисты ЗЧЯ; киста шишковидной железы; данных за наличие изменений очагового и диффузного характера в веществе головного мозга не выявлено.

Благодаря очень внимательному и терпеливому отношению матери к ребенку, ее систематическим занятиям с ним в домашних условиях и курсам восстановительного лечения в стационаре и реабилитационно-восстановительном центре для детей с ограниченными возможностями в поселке Веселая Лопань у ребенка в двигательной сфере намечается небольшая положительная динамика. Он начал самостоятельно сидеть, более активно реагировать на окружающее.



При поступлении в отделение общее состояние ребенка было средней степени тяжести, обусловленное в основном неврологической симптоматикой. Кожные покровы бледные, чистые. Подкожно-жировой слой развит недостаточно.

При осмотре определяются стигмы дизэмбриогенеза (СДЭ): долихоцефалия, выступающие лобные бугры, гипомимия, низко расположенные ушные раковины со сглаженным аурикулярным рисунком, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, короткий нос, недоразвитие нижней челюсти, узкая грудная клетка, высокое «готическое» твердое небо, неправильный рост зубов, стопа-«качалка» (сильно выступающая пятка, свод провисает, толстый и короткий большой палец).

Грудная клетка при осмотре узкая, уплощена в передне-заднем направлении. Частота дыхания (ЧД) – 24 в 1 минуту. Перкуторно – звук легочный с обеих сторон. При аускультации – дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Область сердца при осмотре не изменена. Границы относительной тупости сердца при перкуссии в норме. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 110 удара в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1.0 см. Селезенка не увеличена. Почки не пальпируются. Стул и мочеиспускание – без патологических особенностей.

Неврологический статус: ребенок активен, сознание ясное. На осмотр реагирует негативно. Общемозговых, менингеальных симптомов нет. Череп вытянутой формы, выступающие лобные бугры, затылок уплощен. Глазные щели симметричны, движения глазных яблок вверх, вниз в полном объеме. Зрачки округлой формы, S=D. Фотореакция сохранена. За предметом прослеживает. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Нижняя челюсть по средней линии. Корнеальный и конъюнктивальный рефлексы сохранены. Лицо симметричное, но гипомимично. Слух ориентировочно не нарушен. Нистагма нет. При глотании не поперхивается. Глоточный и небный рефлексы оживлены. Гиперсаливация. Язык в полости рта по средней линии. Фасцикуляций и фибрилляций нет. Не может поднять кончик языка вверх.

В двигательной сфере: не ходит самостоятельно. Мышечная спастичность в нижних конечностях сменяется гипотонией мышц. Контрактуры отсутствуют. Сухожильно-периостальные рефлексы с конечностей оживлены, D>S. На тракцию голову удерживает. Опора на стопу, переступает с поддержкой на носочках (+-). Не садится самостоятельно, но сидит.

Со стороны психоэмоциональной сферы: ребенок активный, эмоционально беден. В контакт вступает ситуативно, избирательно. С мамой общается жестами.

Задержка психоречевого развития. Актуальный уровень развития ниже возрастной нормы.

Общий анализ крови:

Эр. × 10 ¹² /л	Л. × 10 ⁹ /л	Нв, г/л	Тр. × 10 ⁹ /л	Л, %	М, %	П, %	С, %	Э, %	СОЭ, мм/ч
3.26	9.2	107	281	65	16	1	17	1	5

Общий анализ мочи – в норме.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 63 г/л, общий билирубин – 49 ммоль/л, сахар – 3.39 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 276 Ед/л, АЛТ – 12 мЕ/л, АСТ – 42 мЕ/л, кальций – 2.24 ммоль/л, магний – 0.86 ммоль/л, фосфор – 1.74 ммоль/л.

Копрограмма – в норме.

ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 128 ударов в минуту, ЭОС – не отклонена. Синдром укорочения интервала PQ.

ЭЭГ: негрубое раздражение корковой ритмики. Дисфункция дизэнцефально стволковых структур мозга. Типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано.

УЗИ почек: без патологии.

Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки.

Консультация психолога: актуальный уровень развития ребенка значительно ниже возрастной нормы.

Консультация логопеда: задержка речевого развития.

В отделении было проведено следующее комплексное лечение: внутривенно струйно – раствор кальция глюконата 10%, раствор актовегина 4%, раствор парацетама 20%; внутримышечно – раствор хлоропирамина 2%; раствор кортексина с новокаином 0.25%, раствор дексаметазона. Внутрь: глицин, корсавин, раствор элькара 30%, лоратадин. Физиолечение: массаж, парафин, лазеротерапия. Выписан с улучшением 5 июня 2015 г. под наблюдение участкового педиатра и детского невролога по месту жительства с соответствующими рекомендациями.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует наименее изученный вариант аномалии половых хромосом – кариотип 47, XX, +18.

Дети с задержкой нервно-психического развития, имеющие нарушения поведения, нуждаются в генетическом обследовании на предмет диагностики наследственных хромосомных заболеваний. Прогресс пренатальной диагностики в настоящее время в плане выявления врожденных наслед-



ственных заболеваний может оказать заметное влияние на величину генетического груза популяции и, прежде всего, на частоту хромосомных и генных болезней.

Завершая данную статью, хотелось бы отметить, что сегодня важным для детского невролога и педиатра является их клиническая подготовка, компетентность и врачебная интуиция в сочетании с хорошими знаниями по инструментальным методам диагностики.

Список литературы References

- Вахарловский В.Г., Горбунова В.Н. 2007. Клиническая генетика. Санкт-Петербург, Изд-во СПбГПМА, 38.
Vaharlovskij V.G., Gorbunova V.N. 2007. Klinicheskaja genetika. Sankt-Peterburg, Izd-vo SPbGPMA, 38. (in Russian).
- Вахарловский В.Г. и др. 2009. Генетика в практике педиатра. Руководство для врачей. СПб, 286.
Vaharlovskij V. G. i dr. 2009. Genetika v praktike pediatra. Rukovodstvo dlja vrachej. SPb. 286. (in Russian).
- Иванов В. И. и др. 2006. Генетика. Учебник для вузов. Под ред. акад. В. И. Иванова. М.: ИКЦ «Академкнига», 638.
Ivanov V. I. i dr. 2006. Genetika. Uchebnik dlja vuzov. Pod red. akad. V. I. Ivanova. M.: IKC «Akademkniga», 638. (in Russian).
- Козлова С.И., Демикова Н.С. 2007. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М, 448.
Kozlova S.I., Demikova N.S. 2007. Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. M. 448. (in Russian).
- Курзина Е.А. и др. 2007. Роль наследственных заболеваний у детей с перинатальной патологией. Вестник Педиатрической Академии. (5): 96–101.
Kurzina E.A. i dr. 2007. Rol' nasledstvennyh zabolevanij u detej s perinatal'noj patologiej. Vestnik Pediatricheskoj Akademii. (5): 96–101. (in Russian).
- Новиков П.В. 2009. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом-синдром-болезнь). М.: Триада-Н, 432.
Novikov P.V. 2009. Semiotika nasledstvennyh boleznej u detej (simptom-sindrom-bolezn'). M.: Triada-N, 432. (in Russian).
- Gessner BD. 2003. Reasons for trisomy 13 and 18 births despite the availability of prenatal diagnosis and pregnancy termination. *Early Human Development*. (73):53-60.
- Munne S. et al. 2004. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions. *Prenatal Diagnosis* (24): 638-643.