

УДК 616-053.1/2-008.6-0.39.42

**О.В. Тяжка, Н.І. Горобець, Т.В. Починок,
А.О. Горобець, Н.М. Горобець, У.В. Гаврилишин, Ю.П. Резніков**

Рідкісні синдроми: клінічний випадок синдрому «котячого крику»

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):94-96; doi 10.15574/PP.2016.66.94

У статті наведено клінічний випадок рідкісного і одного найтяжчих генетичних захворювань, яке потребує проведення генетичного тестування на етапі планування вагітності, — синдрому «котячого крику». При підозрі на будь-які відхилення при проведенні ультразвукового дослідження, в першому триместрі вагітності потрібно обов'язково проводити інвазивну пренатальну діагностику (біопсію ворсин хоріона, амніоцентез, кордоцентез). Одним із популярних і точних методів цитогенетичного дослідження на даний момент являється FISH-метод (флуоресцентна гібридизація in situ). Перевага цього методу полягає в можливості досліджувати не тільки метафазні хромосоми, але й інтерфазні ядра.

Ключові слова: синдром «котячого крику», інвазивна пренатальна діагностика, FISH-метод.

Вступ

Синдром «котячого крику», або синдром Лежена — це рідкісне генетичне захворювання, вперше описане в 1963 р. французьким педіатром Ж. Леженом як синдром, обумовлений делецією, для виникнення якого має значення не величина втраченої ділянки, а її локалізація. Дане захворювання виникає при втраті відповідного локуса 5-ї хромосоми, а саме ділянки 5[5p-(15,1–15,2)]. При втраті іншої ділянки 5-ї хромосоми клінічна картина, характерна для синдрому «котячого крику», не спостерігається. Описані також випадки виникнення синдрому «котячого крику», при яких мутація пов'язана не з делецією вищевказаної ділянки, а з мозаїцизмом по делеції, реципрокною транслокацією короткого плеча 5-ї хромосоми з іншою хромосомою [1].

Популяційна частота синдрому «котячого крику» дорівнює 1:45000. Виникнення даного захворювання в жінок спостерігається частіше, ніж у чоловіків (3:4) [4].

Найбільш характерна клінічна ознака синдрому Лежена — «котячий крик» — плач, що нагадує нявкання кішки. Дане явище виникає внаслідок аномалії гортані: звуження гортані, зменшення розмірів надгортанника, складчастість слизової оболонки гортані, м'якість хрящів. У всіх хворих наявна сукупність різної вираженості фенотипових змін, таких як: місяцеподібне та асиметричне обличчя, переважання розмірів лицьового відділу черепа над мозковим, мікроцефалія, широке перенісся, гіпертелоризм (збільшення відстані між очними щілинами), антимонолоїдний розріз очних щілин, епікант (третя повіка), мікрогнатія (зменшення розмірів щелеп, переважно нижньої), високе («готичне») піднебіння, низько розташовані вуха малих розмірів. У дітей із синдромом Лежена можуть спостерігатись різні вроджені вади розвитку внутрішніх органів (серця, мозку, нирок, травної системи) та опорно-рухового апарату (синдактилія стоп, клишоногість, сколіоз, гіпотонія м'язів). У дітей спостерігається розумова відсталість. Характерною ознакою для новонароджених є низька маса тіла при народженні (2300–2500 г) і подальше відставання у фізичному розвитку [1, 3, 5].

Італійські вчені провели велике наукове дослідження, в якому описали 374 випадки хворих із синдромом Лежена. Пацієнти були з різних країн світу: Італія, США, Вели-

ка Британія і Австралія. У ході дослідження вчені підтвердили, що для всіх хворих із даною аномалією характерно пренатальне і постнатальне відставання в рості, вага цих новонароджених дітей нижча чи близько 5-го перцентилу, а обвід голови менший 2-го перцентилу. Діти погано набирають вагу, що може бути пов'язано з труднощами, які виникають при годуванні внаслідок аномалій будови глотки, надгортанника, й частими шлунково-стравохідними рефлюксами [8].

Тривалість життя цих дітей визначається наявністю і тяжкістю грубих вроджених вад різних органів та систем. Якщо дитина не померла в перші роки життя, то з часом клінічна картина дещо змінюється. У 30–35% випадків «котячий крик» зникає до двох років, а у решти хворих він залишається назавжди. Місяцеподібне обличчя стає довгим і вузьким, очні щілини стають горизонтальнішими, але може розвиватись розбіжна косоокість. Зап'ясткові і плуносні кістки залишаються вкороченими, унаслідок чого в дітей невеликі долоні та стопи. М'язова гіпотонія з часом змінюється гіпертонією. На тлі цих фізичних метаморфоз, мікроцефалія і розумова відсталість проявляються чіткіше. Мікроцефалія пов'язана переважно зі зменшеними розмірами середнього мозку, мозочка, моста. З'являються клінічні прояви вад розвитку внутрішніх органів [1, 7].

Щодо психомоторного розвитку чітких даних немає. Хворі мають переважно м'який, ласкавий характер, але в 50% випадків може проявлятися гіперактивність та агресивність, що можна виправити, почавши вчасно навчати дитину за допомогою спеціальних освітніх програм для таких хворих. Діти починають пізно говорити, краще розуміють мову, ніж володіють нею. Незважаючи на те, що ці діти можуть мати значну відсталість психічного розвитку, вони можуть опанувати багато навичок у дитинстві і продовжувати вчитися [7, 9].

За наявності в сім'ї випадків хромосомних захворювань слід проводити генетичне обстеження на етапі планування вагітності. У разі підозри на будь-які відхилення при проведенні ультразвукового дослідження, для підтвердження діагнозу потрібно проводити інвазивну пренатальну діагностику, тобто біопсію ворсин хоріона, амніоцентез, кордоцентез. За наявності в сім'ї дітей із синдромом «котячого крику» хворі та їхні батьки повинні пройти цитогенетичне

дослідження, тому що в одного з батьків може бути реципрокна збалансована транслокація, яка при проходженні через стадію мейозу може обумовити делецію ділянки 5p- [5p-15,1–15,2)]. Одним із популярних і точних методів цитогенетичного дослідження на даний момент являється FISH-метод (флуоресцентна гібридизація *in situ*). Перевага цього методу полягає в можливості досліджувати не тільки метафазні хромосоми, але й інтерфазні ядра.

Прогноз для дітей із синдромом «котячого крику» раніше був не оптимістичний. Більшість хворих помирала в перші роки життя внаслідок вад розвитку та супутніх захворювань. Лише близько 10% дітей доживали до підліткового віку [1], проте за останні 10 років значно підвищився рівень виживання і подовжився термін життя таких хворих. Якщо вдалося ліквідувати загрозу для життя в перші роки, то рівень виживання — високий. За даними італійських досліджень, три пацієнти із синдромом «котячого крику» прожили більше 50 років [9].

Специфічного лікування хворих із синдромом «котячого крику» не існує. Основним методом подовження їхнього життя є корекція вад розвитку та ліквідація супутньої патології. Ці діти, як правило, народжуються в стані асфіксії, тому, за необхідності надання невідкладної медичної допомоги (наприклад, інтубація, яка буде утруднена внаслідок аномалій розвитку гортані та надгортаника), можуть виникнути перші проблеми одразу після народження, а також у майбутньому при хірургічних втручаннях унаслідок спроби інтубувати дитину. Можуть з'явитися проблеми з вигодовуванням дитини, проте це спостерігається дуже рідко [7].

Якщо виявлено вроджені вади серця, то слід терміново визначитись із тяжкістю порушень, необхідністю та термінами хірургічної корекції [5, 6].

Оскільки ураження головного мозку внаслідок мутації відбувається на ранніх етапах ембріонального розвитку, діти якнайшвидше мають бути залучені до сучасних психологічних та психоневрологічних реабілітаційних програм. Чим швидше та інтенсивніше діти почнуть навчатись, тим менш тяжкою буде затримка психомоторного розвитку [7].

Клінічний випадок. До неврологічного відділення міської дитячої клінічної лікарні № 4 Солом'янського району була госпіталізована хвора Б., віком 6 місяців. Батьки скаржились на затримку статопсихічного та фізичного розвитку дитини.

З анамнезу відомо, що дитина народилась у благополучній родині, першою дитиною в сім'ї, на 38-му тижні вагітності з нормальним перебігом, шляхом кесаревого розтину, з масою тіла 2450 г, довжиною 48 см, обводом голови 32 см, обводом грудної клітки 34 см. За шкалою

Апгар отримала оцінку 7–8 балів. Пренатально при ультразвуковому дослідженні була діагностована вроджена вада серця — коарктація аорти.

При огляді дитини виявлені: мікроцефалія; правобічна кривошия; антимонголоїдний розріз очних щілин; гіпертелоризм; плоска спинка носа; мікрогнатія; короткі пальці; зниження реакцій конвергенції та акомодатції; зміна голосу у вигляді «котячого крику»; зниження м'язового тонуусу; зниження сухожилкових рефлексів (карпорадіального, колінного, ахіллового, підшовового); патологічний рефлекс Бабінського на обох кінцівках; шумне стридорозне дихання. Дитина погано утримувала голову, не переверталася зі спини на живіт, з живота на спину, не сиділа. Обвід голови — 37 см, обвід грудей — 39 см, частота серцевих скорочень — 130 уд. за хв, частота дихання — 32 за хв.

При лабораторному обстеженні виявлені: загальний та біохімічний аналізи крові — без відхилень; глюкоза крові — 4,7 ммоль/л; загальний аналіз сечі — з патологічних домішок виявлені трипельфосфати в значній кількості; копрограма — без змін. При інструментальному обстеженні: електрокардіограма — синусова аритмія; Ехо-кардіографія: вроджені вади серця (відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно, коарктація аорти). Цитогенетичне дослідження за допомогою G-методу (фарбування хромосом): 46, XX, 5p-

Встановлений клінічний діагноз «Затримка сомато-психомоторний розвиток у дитини з вторинною мікроцефалією внаслідок хромосомної патології — синдрому «котячого крику»; супутній «Вроджені вади серця: відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно, коарктація аорти, вроджений стридор, правобічна кривошия, дисметаболична нефропатія».

Дитині призначені лікарські засоби, які стимулюють психомоторний розвиток, комплекс реабілітаційних заходів, щоб забезпечити довше і якісніше життя хворої дитини, враховуючи невиліковність даного синдрому.

Висновки

Синдром «котячого крику» є рідкісним та одним із найтяжчих генетичних захворювань, яке потребує проведення генетичного тестування на етапі планування вагітності. У разі підозри на будь-які відхилення при проведенні ультразвукового дослідження, в першому триместрі вагітності потрібно обов'язково проводити інвазивну пренатальну діагностику (біопсію ворсин хоріона, амніоцентез, кордоцентез). Одним із популярних і точних методів цитогенетичного дослідження на даний момент являється FISH-метод (флуоресцентна гібридизація *in situ*). Перевага цього методу полягає в можливості досліджувати не тільки метафазні хромосоми, але й інтерфазні ядра.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. — Москва: ГеотарМедиа, 2002. — С. 189—191.
2. Гинтер Е.Г. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер. — Москва: Медицина, 2003. — С. 195.
3. Гречанина О.Я. Медицинская генетика / О.Я. Гречанина. — Київ: Медицина, 2007. — С. 321—325.
4. Запорожан В.П. Медицинская генетика / В.М. Запорожан. — Одеса, 2005. — С. 83—84.
5. Педиатрия по Нельсону / Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Хол Б. Рид Элсивер Джексон; пер. с англ. под руководством проф. А.А. Баранова. — Москва, 2009. — Т. 1. — С. 251—260.
6. Сорокман Т.В. Клиническая генетика / Т.В. Сорокман, В.П. Пішак, І.В. Ластівка. — Чернівці: Медуніверситет, 2006. — С. 80.
7. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome / P. Cerruti Mainardi // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2006.
8. Growth charts for cri-du-chat syndrome: an international collaborative study / R.C. Marinescu, P. Cerruti Mainardi, M.R. Collins [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2000.
9. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register / P. Cerruti Mainardi, G. Pastore, C. Castronovo [et al.] // Eur. J. Med. Genet. — 2006.

Редкие синдромы: клинический случай синдрома «кошачьего крика»

А.В. Тяжкая, Н.И. Горобец, Т.В. Починок, А.А. Горобец, Н.М. Горобец, У.В. Гаврилишин, Ю.П. Резников

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье представлен клинический случай редкого и одного из самых тяжелых генетических заболеваний, которое требует проведения генетического тестирования на этапе планирования беременности, — синдрома «кошачьего крика». В случае подозрения любых отклонений при проведении ультразвукового исследования, в первом триместре беременности нужно обязательно проводить инвазивную пренатальную диагностику (биопсию ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез). Одним из популярных и точных методов цитогенетического исследований на данный момент является FISH-метод (флуоресцентная гибридизация in situ). Преимущество этого метода заключается в возможности исследовать не только метафазные хромосомы, но и интерфазные ядра.

Ключевые слова: синдром «кошачьего крика», инвазивная пренатальная диагностика, FISH-метод.

Rare syndromes: a clinical case of «cat's cry» syndrome

A.V. Tyazhkaia, N.I. Gorobets, T.V. Pochinok, A.A. Gorobets, N.M. Gorobets, U.V. Gavrylyshyn, Yu.P. Reznikov

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In the article was presented the clinical case of «cat's cry» syndrome as one of the rare and the most severe genetic disease that requires genetic testing at the stage of planning of pregnancy. In case of suspicion of any deviations during the ultrasound in the first trimester of pregnancy it is necessary to carry out invasive prenatal diagnosis (chorionic villus sampling, amniocentesis and cordocentesis). One of the modern and accurate methods of cytogenetic research is currently FISH-method (fluorescent in situ hybridization). The advantage of this method is the ability to investigate not only metaphase chromosomes but also interphase nuclei.

Key words: «cat's cry» syndrome, invasive prenatal diagnosis, FISH-method.

Сведения об авторах:

Тяжкая Александра Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-88.

Починок Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-89.

Горобец Наталья Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел (044) 465-17-89.

Горобец Анастасия Александровна - к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел (044) 465-17-89.

Горобец Наталья Михайловна — к.мед.н., ассистент каф. общей практики - семейной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А.

Резников Юий Петрович — НМУ им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А.

Гаврилишин Ульяна Владимировна - НМУ им. А.А. Богомольца, Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А.

Статья поступила в редакцию 1.03.2016 г.