

# ОПИС ОСНОВНИХ ХВОРОБ ТА СИНДРОМІВ ЛЮДИНИ

## ГЕННІ ХВОРОБИ

### Аутосоно-домінантні

**Хорея Гентингтона.** Вона трапляється з частотою приблизно від 1 : 10 000 до 1 : 20 000. Мутантний ген *HD-huntingtin*, який спричинює це захворювання, локалізований у короткому плечі четвертої хромосоми. Мутація полягає у збільшенні кількості триплетних повторів (ЦАГ) ділянки гена, яка кодує кінцеву частину молекули білка хантингтину, функція якого поки що не відома. У нормі кількість повторів варіює в межах від 11 до 34 триплетів. У хворих вона може бути від 37 до 100 і більше. Чим більше повторів має мутантний ген, тим раніше починається хвороба. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Основою патології є прогресуюче ураження мозкових клітин, переважно базальних ядер (смугасте тіло), за якого мозок хворого за розмірами скорочується приблизно на 20—30%.

Характерними ознаками хвороби є хаотичні мимовільні скорочення м'язів різних частин тіла та розлад поведінки. Захворювання може починатися з одного з цих симптомів або з обох відразу в будь-якому віці, але найчастіше перші його ознаки з'являються в 30—50 років.

Хорея Гентингтона розвивається поступово. Першими симптомами можуть бути непосидючість, метушливість рухів, які ні хворий, ні його родичі не розцінюють як захворювання. Проте з часом аномалії прогресують і можуть призвести до інвалідності. Характерні часті, раптові, неритмічні судомні рухи кінцівок або тулуба, можливі спазми м'язів обличчя, схлипування, порушення мови. Погіршується координація рухів під час ходьби: вона стає танцювальною (хореїчною). Пам'ять не погіршується аж до пізніх стадій захворювання, проте увага, мислення та виконавські функції слабшають вже на самому початку. Часто спостерігаються пригніченість, байдужість, відчуженість, дратівливість, утрата контролю над поведінкою. У деяких випадках розвиваються маячня та нав'язливі стани, у зв'язку з чим помилково діагностують шизофренію.

Тривалість захворювання різна, але в середньому становить 15 років. У разі раннього початку (до 20 років) патологія супроводжується стійким підвищенням м'язового тону, порушеннями координації рухів та прогресує швидше (середня тривалість — вісім років), можливі часті епілептичні напади.

У більшості випадків хорея Гентингтона виявляється в 40—50-річному віці прогресуючими мимовільними рухами, які супроводжуються судомою м'язів, а також вираженими психічними розладами (порушеннями пам'яті, пригніченістю, спробами самогубства, втратою емоційного контролю з частими спалахами роздратування та агресії).

Хорея Гентингтона обтяжена тим, що ознаки патології звичайно виявляються в середньому віці, коли багато хворих уже мають дітей. Після появи симптомів тривалість життя становить до 15 років. Це повільне згасання є додатковим джерелом переживань для хворих та їх рідних. Ген, що кодує хорею Гентингтона, домінуючий, він завжди виявляється, тому якщо уражений один із батьків, вірогідність народження хворої дитини становить 50%.

Специфічне лікування захворювання відсутнє. Розлади рухової активності та поведінки зменшують застосуванням деяких медичних препаратів.

**Синдром Марфана.** Він полягає у системному ураженні сполучної тканини і характеризується високою пенетрантністю та різною експресивністю. Його частота становить 1 : 10 000—20 000. Хворобу зумовлює мутація гена *FBN1*, локалізованого у довгому плечі хромосоми 15. Виявлено велику кількість мутацій цього гена, що спричинює значну клінічну поліморфність захворювання. Ген *FBN1* кодує синтез білка фібриліну, що є складовою сполучної тканини і забезпечує її пружність. Блокування синтезу цього білка призводить до підвищеного розтягання сполучної тканини.

Синдром Марфана вражає опорно-рухову, серцево-судинну системи та органи зору. Хворі мають характерний зовнішній вигляд: високий зріст, астеничну (квола, слабку) статуру. Порушення опорно-рухової системи — це непропорційно довгі пальці (арахнодактилія — «павукові» пальці), видовжений череп, деформація грудної клітки (воронкоподібна або кілеподібна), викривлення хребта, надмірна рухомість суглобів, плоскостопість. Характерними порушеннями серцево-судинної системи є випинання мітрального клапана в бік лівого передсердя, розширення аорти у висхідному або черевному відділі з розвитком анеризми (випинання). Патологія органів зору полягає у короткозорості високого ступеня внаслідок підвивиху (або зсуву) кришталика та різному кольорі райдужної оболонки. Можуть траплятися також пахові, стегнові, діафрагмальні грижі, іноді — опущення нирок, емфізема легенів, ослаблення слуху аж до повної глухоти. Попри всі ці порушення, психічний і розумовий розвиток хворих відповідає нормі.

Тривалість життя хворого на синдром Марфана зумовлена ступенем ураження серцево-судинної системи і сягає в середньому 35 років.

Лікування переважно симптоматичне: ліки для уповільнення руйнування аорти, гормональні препарати для стимуляції пропорційного статевого дозрівання дівчат. Позитивно впливають масаж, лікувальна гімнастика, інколи — реконструктивна серцево-судинна хірургія.

**Синдром Холта — Орама** (синдром «рука—серце»). Він супроводжується множинними природженими вадами розвитку. Частоту захворювання поки що не визначено.

Мутації гена TBX5, розташованого в довгому плечі хромосоми 12, призводять до відсутності його продукту, внаслідок чого розвивається хвороба.

Клінічна картина синдрому Холта — Орама характеризується аномаліями верхніх кінцівок і природженими вадами серця. Дефекти розвитку рук варіюють від недорозвитку чи відсутності першого пальця кисті або його трьохфаланговості до недорозвитку або повної відсутності променевої кістки з формуванням променевої косоруконості. Частіше вражається ліва рука. Спостерігаються й інші скелетні зміни: недорозвиток лопаток і ключиць, сколіоз (бокове викривлення хребта), воронкоподібна деформація грудини, викривлення мізинця, зрощення пальців, недорозвиток інших пальців кисті. У 50% хворих перший палець не протиставлений решті пальців кисті.

У більшості хворих (до 85%) проявляються різні форми природжених вад серця: дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, відкрита артеріальна протока (за нормою наявна в кровоносній системі плоду), звуження аорти та легеневої артерії, випинання мітрального клапана в бік лівого передсердя тощо. Інтелект хворих на синдром Холта — Орама, як правило, зберігається. Прогноз життя залежить від тяжкості ураження серця.

Лікування синдрому Холта — Орама полягає у медикаментозному запобіганні розвитку інфекційних хвороб серця (наприклад, ендокардиту) та реконструктивній хірургії серцевих перегородок чи клапанів.

## **ГЕННІ ХВОРОБИ**

### **Аутосоно-рецесивні**

**Муковісцидоз.** Спадкове захворювання, обумовлене системним ураженням усіх екзокринних залоз організму — бронхолегеневої і жовчної систем, кишківника, підшлункової залози, печінки, слинних, потових, слізних залоз, що призводить до утворення в'язкого секрету. В'язкі виділення закупорюють

протоки залоз, накопичуються там і утворюють кісти (патологічні порожнини), що спричиняє порушення їх функцій.

Це захворювання — одне з найтяжчих та найпоширеніших моногенних хвороб дитячого віку. Його частота для країн Європи та Північної Америки варіює в межах 1 на 2000—4000 новонароджених; у країнах Азії трапляється рідко.

Ген муковісцидозу *CFTR* локалізований в 32-му сегменті довгого плеча 7-ї хромосоми і кодує білок-регулятор трансмембранної провідності йонів хлору. Нині відомо понад 900 патологічних мутацій цього гена, переважно делецій трьох пар основ. У разі гомозиготності мутантних алелей цього гена аніони хлору затримуються в епітеліальних клітинах, підсилюють поглинання катіонів натрію та води, спричинюючи «висушування» секретів екзокринних залоз.

Клінічні прояви хвороби розвиваються лише у гомозигот за аномальним геном. У гетерозиготних носіїв цього гена звичайно не проявляються симптоми захворювання.

Якщо обоє батьків є носіями дефектного алеля гена *CFTR*, то вірогідність народження дитини з муковісцидозом за кожної вагітності рівна 25%. При цьому половина дітей може стати носіями аномального гена. Якщо носієм гена *CFTR* є тільки один із батьків, то половина дітей, вірогідно, будуть гетерозиготними носіями цього гена, а небезпека народження хворої дитини відсутня.

Дітям, ураженим муковісцидозом, притаманна схильність до повторних бронхітів, пневмоній, розвитку спадання частини легені, хронічних кишкових захворювань, запалення підшлункової залози, запорів, випадання прямої кишки. При цьому спостерігається погане сприймання жирної їжі, рідкі та часті випорожнення, затримка фізичного розвитку. У чоловіків із часом може проявитися безплідність. Середня тривалість життя хворих на муковісцидоз становить приблизно 30 років.

Для діагностування муковісцидозу користуються аналізом поту на підвищений уміст йонів натрію і хлору та іншими клінічними показниками функціональних порушень дихальної та травної систем.

Лікування муковісцидозу переважно симптоматичне. Застосовують засоби, що розріджують мокротиння, ферментні препарати для поліпшення перетравлювання жирів їжі. Для боротьби з інфекцією використовують антибіотики з попереднім визначенням чутливості виділеного збудника. Можуть бути корисними фізіотерапевтичні методи. Одним із видів фізіотерапії є лікувальна фізкультура, яка охоплює цикл активного дихання, аутогенний та руховий дренаж легень у поєднанні з перкусивним

масажем (постукування пальцями рук). Мета лікувальної фізкультури — видалення мокротиння з бронхіального дерева. Інколи за необхідності застосовують хірургічне втручання (кишкова непрохідність, накопичення повітря чи газів у порожнині плеври легень, пересаджування органів — легень, печінки, підшлункової залози).

Дієта хворого не повинна бути обмеженою. Калорійність харчування має досягати 120—150% від нормальної, причому 35% за рахунок жирів. Обов'язковим є додаткове вживання вітамінів А, D, E, К.

Нині активно розробляють методи генної терапії муковісцидозу. Освоєно технологію клонування ДНК нормального гена. Доведено, що її введення в культуру уражених клітин усуває дефект мембранних каналів. Найвірогіднішою тканиною-мішенню є епітелій дихальних шляхів. Дослідники намагаються створити системи перенесення генів на основі векторів — аденовірусів та лізосом. До проблем, пов'язаних із генотерапією, належать: дуже низький рівень перенесення генної конструкції в епітеліальні клітини, низький рівень експресії упродовженого гена та її швидкоплинний характер, розвиток імунної відповіді на білок вектора антитілами і фагоцитами, розвиток місцевих і системних запальних реакцій.

Одним із ефективних способів профілактики муковісцидозу є молекулярно-генетична пренатальна діагностика в сім'ях високого ризику.

**Фенілкетонурія.** Серед новонароджених частота цієї хвороби становить приблизно 1 : 10 000, серед них розумово відсталіх дітей — 1 : 1 000.

Білки їжі у шлунково-кишковому тракті розщеплюються до амінокислот, які всмоктуються в кров. За нормою амінокислота фенілаланін під впливом ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, що утворюється в печінці, перетворюється на амінокислоту тирозин. Синтезує цей фермент ген *PAH*, який розташований у 24-му сегменті довгого плеча 12-ї хромосоми. Натепер відомо приблизно 200 мутацій цього гена, кожна з яких спричинює фенілкетонурію.

Інколи у подружній парі і чоловік, і жінка мають дефективний алель цього гена. Самі вони не страждають від нестачі цього ферменту, оскільки у кожного з них на гомологічній хромосомі знаходиться нормальний алель гена *PAH*. Однак коли дитина від кожного із таких батьків успадковує аномальний ген, у неї розвивається фенілкетонурія. При цьому необхідний фермент або не виробляється зовсім, або має дуже слабку активність. У крові хворого нагромаджується велика кількість

амінокислоти фенілаланіну та продуктів її напіврозпаду (фенілпіровиноградна, фенілоцтова кислоти тощо), які токсичні для організму, отруюють нервову систему дитини, шкідливо діють на інші органи і тканини. Молекулярний механізм цієї патології досліджено досить ґрунтовно.

Хвороба супроводжується виразною затримкою психічного розвитку дитини, яка, як правило, не засвоює найпростіших понять, не може навчитися розмовляти і не розуміє мови. Перші ознаки з'являються у два-шість місяців. Ранніми симптомами є запах цвілі («мишачий» запах), який має сеча та шкіра хворого, напади блювання та загальне збудження. Характерними ознаками хвороби є також зниження м'язового тону, судомні напади. Зазвичай діти, хворі на фенілкетонурію, — блакитноокі блондини зі світлою шкірою та вираженими проявами алергії слизових оболонок. Із перших днів життя в крові такої дитини підвищений рівень фенілаланіну, а з сечею виділяється надмірна кількість фенілпіровиноградної та інших кислот. Саме ці показники використовують для діагностування фенілкетонурії.

Лікування захворювання здійснюють шляхом призначення малобілкової дієти, що обмежує надходження фенілаланіну з їжею до мінімальної вікової потреби. У харчовий раціон хворих вводять овочі, фрукти, соки, а також спеціальні продукти з низьким вмістом білка. Особливу увагу надають додатковому вживанню вітамінів, мінеральних речовин та мікроелементів. Дієтотерапію призначають на тривалий термін (мінімум до 8-10 років). Під контролем лікаря проводиться лікування, спрямоване на стимуляцію розвитку нервової системи дитини. Якщо його почати не пізніше двомісячного віку, то в більшості випадків розвиток дитини відбувається практично нормально. У процесі дорослішання в організмі хворого формуються механізми, які протистоять патології, і він, при проведенні певної корекції в харчуванні, може вести звичайний спосіб життя.

**Галактоземія.** Вона є захворюванням, за якого дефект одного гена призводить до значних біохімічних змін в організмі, що спричинюють порушення розвитку і навіть загибель дитини, трапляється у 1 дитини на 15 000—20 000 новонароджених.

Хворобу спричинює гомозиготна комбінація аномальних алелей гена *GALT*, який локалізований в 13-му сегменті короткого плеча 9-ї хромосоми. Відомо понад 50 аномальних мутацій цього гена, переважно у вигляді замін нуклеотидів.

Захворювання виявляється з перших місяців життя дитини і пов'язане з вигодовуванням грудним або коров'ячим молоком. Основним вуглеводом у молоці є молочний цукор — лактоза, яка в шлунково-кишковому тракті розщеплюється на два

моносахариди — галактозу та глюкозу. Проте клітини організму використовують тільки глюкозу. Галактоза натомість (за нормальних умов) за допомогою ферменту галактозо-1-фосфат-урідилтрансферази також перетворюється на глюкозу.

При галактоземії цей фермент відсутній. У результаті в крові накопичується велика кількість галактози, яка отруйно діє практично на всі органи та тканини тіла дитини. Вигодовування дитини молоком досить швидко приводить до розладу травлення, збільшення печінки, затримки розумового та психічного розвитку. Вона жовтіє і різко худне, розвивається помутніння кришталика, що спричинює сліпоту. Гострі форми галактоземії призводять до смерті у перші місяці життя дитини.

Діагностується галактоземія через визначення активності ферменту галактозо-1-фосфат-урідилтрансферази еритроцитах і концентрації галактози в крові та сечі.

Основний метод лікування хвороби полягає у призначенні низьколактозної дієти. Якщо хворій дитині з перших тижнів життя не давати молока, то вона розвиватиметься нормально. Для харчування таких дітей розроблені спеціальні безлактозні суміші на основі соєвого або мигдалевого молока. При цьому дієта повинна включати достатню кількість овочів, фруктів, а також м'ясо, сало, крупи тощо. Крім дієти, використовуються ліки, які стимулюють функції нервової та кровоносної систем. За необхідності застосовують хірургічне втручання.

**Хвороба Гоше (цереброзидоз).** Вона не вважається розповсюдженою хворобою (частота її становить 1 : 40 000—60 000 новонароджених), але посідає серед спадкових ензимопатій особливе місце, бо є прикладом успішного розвитку досліджень таких патологій. Так, для хвороби Гоше визначено первинний біохімічний дефект, досліджені структури нормального білка і нормального гена, розроблені та впроваджені в практику методи ферментозамінної терапії, а в окремих випадках застосовують трансплантації кровотворних клітин, окреслено напрями генної терапії.

Ця хвороба зумовлена мутацією гена *GBA*, локалізованого в 21-му сегменті довгого плеча 1-ї хромосоми. Ген *GBA* контролює синтез ферменту бета-I-глюкоцереброзидази, який бере участь у розщепленні глюкозилцераміду на глюкозу та церамід. Дослідження патології на генному рівні ускладнюється значною кількістю (понад 100) різноманітних мутацій гена, які відрізняються різною активністю ферменту глюकोцереброзидази.

Наслідком мутації гена є недостатня активність глюкоцереброзидази, що спричинює накопичення глюкозилцераміду в лізосомах лейкоцитів, здатних до

фагоцитозу. Розміри таких клітин непомірно збільшуються (клітини Гоше). Клітини Гоше утворюються в тканинах головного мозку, печінки, селезінки, червоного кісткового мозку, лімфатичних вузлів та інших органів, що є характерною ознакою патології. Нагромадження цереб्रोлипіду в клітинах нервової системи спричиняє її руйнування.

Розрізняють дитячу та юнацьку форми хвороби Гоше. Дитяча форма проявляється в перші місяці життя затримкою фізичного та розумового розвитку, збільшенням живота, печінки та селезінки, ускладненням ковтання, спазмами гортані. Можливі дихальна недостатність через ущільнення легеневої тканини, судоми. Смерть хворої дитини настає протягом першого року життя.

Діагностують хворобу Гоше на підставі визначення активності ферменту бета-І-глюкоцереброліпидози в лейкоцитах хворого та одного з батьків, а також у фібробластах (клітинах, що утворюють волокна) шкіри. Крім того, здійснюють аналіз ДНК лейкоцитів хворого та одного із батьків.

Донедавна не було ефективних засобів лікування уражених хворобою Гоше. Терапія мала переважно частковий характер (видалення селезінки, трансплантація кісткового мозку, обмеження рухової активності тощо). Натепер це захворювання стало предметом міждисциплінарного вивчення генетики, ортопедії, гематології та молекулярної біології, що дало змогу обґрунтувати та використати нові методи лікування.

Нині лікування хвороби Гоше, на відміну від інших генетичних захворювань, вважають високоефективним. Позитивні результати забезпечує ферментозамінна терапія – регулярне введення в кров ферменту бета-І-глюкоцереброліпидози, який успішно виконує свою функцію.

## **ГЕННІ ХВОРОБИ**

### **Патології зчеплені зі статтю**

**Гіпофосфатемічний рахіт І типу** – найпоширеніше захворювання серед дитячих рахітів, частота якого становить 1 : 25 000. Воно зумовлене мутацією гена PHEX, локалізованого на короткому плечі Х-хромосоми, який контролює реабсорбцію (зворотне поглинання) фосфатів у ниркових каналцях та кишечника. Патологія полягає у різкому зменшенні концентрації неорганічного фосфору в крові (гіпофосфатемія), що може призвести до порушення процесу перетворення неактивної форми вітаміну D на активну.

Хлопчики хворіють тяжче, ніж дівчатка, бо вони гемозиготні, а дівчатка гетерозиготні за цим геном. У матерів деяких хворих спостерігаються клінічні ознаки патології у вигляді



деформації кісток або низького зросту, в інших виявляється лише гіпофосфатемія натщесерце.

Перші ознаки хвороби стають помітні на початку другого року життя або пізніше, коли дитина вчиться ходити. Привертають увагу хитка («качина») хода, зменшення рухової активності, низькорослість, наростаюче ) ( або ()-подібне викривлення гомілок і менш виражена деформація решти частин скелета.

Іноді дитина перестає ходити через болі в кістках. У хворих можливі спонтанні переломи. Психічно дитина розвивається нормально, але стає мовчазною, не спілкується з однолітками. У дівчаток хвороба виявляється у легкій формі — лише затримкою росту та гіпофосфатемією. Іноді захворювання проходить без лікування, але поновлюється в дорослому віці, наприклад у жінок під час вагітності та лактації.

Лікування загальноновизнаними дозами вітаміну *D* безуспішне. Хворобу можна частково подолати лише вживанням великих доз активних метаболітів цього вітаміну. Лікувальний комплекс передбачає також препарати кальцію та фосфору. У разі тяжких уражень скелета застосовують ортопедичні засоби, а за необхідності і хірургічне втручання. Із метою запобігання деформації кісток немовляті не дають надто рано ставати на ноги та ходити.

**М'язова дистрофія Дюшена** є поширеною та тяжкою нервово-м'язовою хворобою. Її частота становить 1 : 3000—5000 новонароджених хлопчиків. Захворювання зумовлене порушенням синтезу білка дистрофіну, ген якого (*DMD*) локалізований у короткому плечі X-хромосоми.

Перші ознаки хвороби у вигляді утруднень при вставанні з підлоги чи після присідання з'являються у три—п'ять років. Хворі не вміють бігати та скакати.

Захворювання полягає у прогресуючій дистрофії м'язів із поступовим до 14—15 років знерухомленням дитини. М'язову тканину замінює жирова та сполучна, починаючи з м'язів ніг. Ознаки хвороби проявляються на тілі поступово знизу вгору, порушується моторика шлунково-кишкового тракту. На завершальній стадії атрофія захоплює м'язи обличчя, глотки та дихальні м'язи, порушуються функції серця. У половини хворих можливе зниження інтелекту аж до дебільності. Вони гинуть протягом другого-третього десятиліття життя.

Лікування, спрямоване на підтримання фізичної активності (спеціальна лікувальна гімнастика), та покращення умов життя пацієнта малоефективні. Використовують протези, які допомагають хворим рухатися та уповільнюють формування

сколіозу. За появи обмеження рухливості суглобів показане хірургічне втручання. Для уповільнення розвитку хвороби призначають медикаментозне лікування.

**Пігментна ксеродерма.** У результаті спадкового дефекту ферментів хеліказ, які беруть участь у репарації (відновленні) пошкоджень ДНК, спостерігається послаблення або повна відсутність репаративних процесів у випадку ушкоджувального впливу на ДНК різноманітних мутагенних чинників. Унаслідок цього у людини під дією УФ-променів сонячного світла розвивається рідкісна хвороба — *пігментна ксеродерма* (інші назви — пігментна атрофія шкіри Брокера, атрофія шкіри з меланозом і телеангіектазіями Нейсера, прогресуючий лентикулярний меланоз Піка). Її популяційна частота становить 1 : 250 000.

За пігментної ксеродерми на відкритих частинах тіла у дітей віком від трьох місяців до трьох років з'являються пігментні плями, які поступово перетворюються на пухлини. Хвороба має несприятливий прогноз, як правило, летальний.

Ген цієї форми пігментної ксеродерми та його локалізацію поки що не визначено. Хворі повинні уникати потрапляння на шкіру сонячного проміння, використовувати сонцезахисні креми. Для лікування пігментної ксеродерми застосовують спеціальні ароматичні та клітиновідновлювальні ліки.

## **ГЕННІ ХВОРОБИ**

### **Мітохондріальні хвороби**

**Атрофія зорових нервів Лебера.** Відомо принаймні десять точкових мутацій генів, пов'язаних із синдромом Лебера. Вони зумовляють заміну тієї чи іншої амінокислоти в одному з ферментів — дегідрогеназ, що є причиною порушення його активності. Унаслідок цього захворювання люди у віці 20—30 років майже повністю втрачають центральний зір через атрофію зорових нервів та дегенерацію гангліозного шару клітин сітківки. Хворіють переважно чоловіки (80—85%). Виявлено, що у 95% випадків причиною патології є мутації в трьох мітохондріальних генах—*ND1* (мутація *LHON 3460 A*), *ND4* (мутація *LHON 11778 A*) та *ND6* (мутація *LHON 14484 C*). Решту мутацій, пов'язаних із хворобою Лебера, вважають «вторинними». Вони можуть посилювати дію первинних мутацій, збільшуючи ризик вияву захворювання.

Синдром Лебера — найпоширеніше мітохондріальне спадкове захворювання, його частота в Європі становить приблизно 1 : 25 000.

Лікування здійснюють препаратами, які поліпшують обмін речовин, розширюють судини, та вітамінами,

фізіотерапевтичними засобами (електростимуляція, магнітотерапія тощо).

**Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт.** Цю комплексну хворобу спричинює точкова мутація *NARP 8993 G* в гені *ATPase 6*, який кодує один із ферментів АТФ-синтетазного комплексу. Захворювання розвивається за наявності у клітинах 70-90% аномальної мтДНК. Ознаками патології є затримка розвитку, розумова відсталість, прогресуюче звуження зорових полів та нічна сліпота, біль та порушення чутливості у відповідних зонах іннервації, розлад координації довільних рухів і нейрогенна м'язова слабкість. Відомо принаймні 15 форм пігментного ретиніту (прогресуюче звуження зорових полів та нічна сліпота), спричинених домінантними та рецесивними мутаціями генів, локалізованих у низці аутосом та X-хромосомі.

**Хвороба Лея.** Якщо мутантна ДНК становить понад 90% усієї мтДНК, то розвивається інша патологія — хвороба Лея, яка характеризується ураженням головного мозку, атрофією зорових нервів, зниженням тону м'язів, розладом координації довільних рухів, мимовільними ритмічними рухами очних яблук та обмеженням їх довільної рухомості.

## **ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ**

### **Хромосомні аберації**

**Синдром Лежена (синдром «котячого крику»).** Він трапляється з частотою 1: 40 000—50 000 живих новонароджених унаслідок делеції в короткому плечі 5-ї хромосоми. Розмір утраченого фрагмента в різних випадках змінюється. Однак на розвиток клінічної картини хвороби впливає не розмір утраченого фрагмента, а конкретна незначна ділянка хромосоми. Більшість делецій виникає заново.

Виразним симптомом цієї хвороби є характерний плач дитини, який нагадує нявчання кішки і зумовлений аномальним розвитком гортані (її звуженням, м'якістю хрящів, набряклістю чи надзвичайною складчастістю слизової оболонки, зменшенням надгортанника) або голосових зв'язок. Захворювання супроводжується різкою затримкою фізичного та розумового розвитку, мікроцефалією (надто зменшена голова). Хворі мають своєрідний зовнішній вигляд: місяцеподібне лице з низькорозташованими та деформованими вухами, непропорційно мала верхня щелепа, збільшена відстань між очима, монголоїдний розріз очей та епікант (вертикальна складка шкіри у внутрішньому куті очної щілини), косоокість. Спостерігаються аномалії опорно-рухової системи, гіпотонія м'язів (зниження їх тону), клишоногість, плоскостопість,

зрощення суміжних пальців ніг, численні вади серця. Більшість дітей помирає рано, лише до 10% досягають 10-річного віку.

Із віком такі діагностичні ознаки, як «котячий крик», місяцеподібне обличчя та гіпотонія м'язів, зникають, але мікроцефалія та розумова відсталість стають помітнішими.

Лікування лише симптоматичне: засоби, які стимулюють психомоторний розвиток, лікувальний масаж і гімнастика.

**Синдром Вольфа — Хіршхорна.** Його спричинює переважно делеція в короткому плечі 4-ї хромосоми. Розмір делеції варіює від незначного до такого, що захоплює половину дистальної (крайньої) частини короткого плеча хромосоми. Виявлено, що більшість делецій виникає заново. Поряд із ними патологію у новонароджених можуть викликати інверсії та дуплікації. Частота захворювання не велика — 1:100 000 живих новонароджених.

Ознаками синдрому Вольфа—Хіршхорна є численні вроджені вади розвитку, затримка розумового та психічного розвитку. Вага хворих новонароджених не велика, незважаючи на нормальну тривалість вагітності. Характерне мікроцефалія, дзьобоподібний ніс, епікант, опущені зовнішні кути очних щілин, деформовані вушні раковини, розщеплена верхня губа та піднебіння, маленький рот, деформовані стопи тощо.

Хворі діти мають низьку життєздатність і помирають переважно до першого року життя.

## **ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ**

### **Порушення кількості аутосом**

**Синдром Дауна.** Це всебічно вивчена хромосомна хвороба. Частота синдрому серед новонароджених досягає 1: 700—800 (0,12—0,14%) і не варіює за часовою, етнічною або географічною ознакою у батьків однакового віку. Загальна популяційна частота патології значно вища, бо понад 2/3 уражених плодів гине до народження. Частота народження дітей із синдромом Дауна залежить від віку матері (приблизно 80% випадків) і меншою мірою від віку батька. Так, у матерів віком 20 років вона становить у середньому 0,06%, а віком 45 років – 3%, у дуже молодих матерів (до 18 років) досягає 2%. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед хворих становить 1:1.

У більшості випадків (до 94%) у хворих виявляється проста трисомія 21-ої хромосоми (каріотип 47, XX (XY) + 21). До 4% захворювань на синдром Дауна спричинені транслокаціями довгого плеча 21-ої хромосоми переважно на 14-ту хромосому. Невелика (до 2%) частка дітей із синдромом Дауна має мозаїчні форми (47 + 21/46).

Синдрому Дауна властиві такі основні діагностичні ознаки: монголоїдні очі (косо розміщені, з епікантом), широке перенісся, деформовані вушні раковини, напіввідкритий рот, збільшений язик, короткі шия, кисті та стопи тощо. Наявне також значне відставання у рості та статевому розвитку (хворі, як правило, безплідні). Хворобу часто супроводжують вади серця, органів травлення, неврологічні розлади (косокість, мимовільні ритмічні коливальні рухи очних яблук, низький тонус м'язів та ін.).

Психічні розлади виявляються у вигляді олігофренії на рівні дебільності (IQ = 51 - 70) або імбецильності (IQ = 21 - 50).

Медична допомога дітям із синдромом Дауна неспецифічна та різноманітна. Вроджені вади серця виправляють хірургічно. Хворі потребують постійного уважного догляду, загальнозміцнювального лікування, повноцінного харчування. Профілактика полягає у запобіганні застудним та інфекційним захворюванням.

За відсутності виражених вад розвитку прогноз для життя сприятливий.

Багато хворих на синдром Дауна здатні вести самостійне життя, оволодівають нескладними професіями, створюють сім'ї.

**Синдром Патау.** За частотою (1: 5000—7000 новонароджених) він посідає друге місце після синдрому Дауна серед аутосомних трисомій і також не залежить від статі. У більшості випадків (80—85%) його спричинює трисомія 13-ї хромосоми при каріотипі 47, XX (XY) + 13. Решта випадків зумовлена транслокаціями її фрагментів на інші аутосоми.

Зовнішні ознаки синдрому настільки характерні, що дають змогу відразу після народження виявити це захворювання. Насамперед звертають на себе увагу мікроцефалія, скошений лоб, вузькі очні щілини, запале перенісся, низько розташовані та деформовані вушні раковини тощо. Найхарактернішими зовнішніми вадами розвитку є розщеплення верхньої губи та піднебіння, а також полідактилія.

У більшості хворих проявляються вроджені вади серця, органів травлення, нирок, статевих органів, органів зору. Ураження ЦНС наявне в 100% випадків, унаслідок чого всі діти з синдромом Патау відзначаються глибокою ідіотією (IQ = 0—21).

Лікування дітей, хворих на синдром Патау, неспецифічне: хірургічне втручання у разі вроджених вад розвитку, загальнозміцнювальні заходи, ретельний догляд, профілактика застудних та інфекційних захворювань.

Тривалість життя хворих дітей не значна — на першому році помирає 95%. До трьох років доживають одиниці.

Синдром Клайнфельтера. Його причиною є каріотип 47, ХХУ. Зайву Х-хромосому хворий з однаковою вірогідністю може отримати як від батька, так і від матері.

Частота патології варіює в межах 0,5—2,0:1000 новонароджених хлопчиків. Трапляються варіанти з більшою кількістю Х- чи У-хромосом, які також стосуються синдрому Клайнфельтера.

Основні клінічні ознаки з'являються в період настання статевої зрілості. Класичними проявами цієї хвороби є високий зріст, євнухоподібна статура з вузькими плечима та широким тазом, гінекомастія (збільшення молочних залоз), але ці симптоми у комплексі трапляються лише в половині випадків. Крім того, у хворих спостерігається слабкий ріст волосся на обличчі, у пахвових западинах, на лобку, гіпогонадизм (недорозвиненість яєчок), який призводить до азооспермії та статевого інфантилізму (дитяча поведінка). Супутніми ознаками є деформація вушних раковин, алопеція (плішивість), катаракта, надмірний розвиток верхньої щелепи, вади серця тощо. Однак вони не мають діагностичного значення. До 15% хворих на синдром Клайнфельтера мають ознаки легкої дебільності. У разі значнішого порушення інтелекту спостерігається аутизм, недовірливість, схильність до алкоголізму, асоціальна поведінка.

Лікування симптоматичне гормональними препаратами.

## **ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ**

### **Порушення кількості статевих хромосом**

**Синдром Шерешевського — Тернера.** Його частота становить 1: 2000—5000 новонароджених дівчаток.

Найчастіше при цитогенетичному дослідженні виявляється каріотип 45, Х0, проте трапляються інші форми аномалій Х-хромосоми — делеції короткого або довгого плеча, ізохромосома (моноцентрична хромосома з обома гомологічними плечима), а також різні варіанти мозаїчності.

Дитина з синдромом Шерешевського — Тернера народжується тільки у разі неохоронення Х-хромосоми від батька. За неотримання Х-хромосоми від матері ембріон гине на ранніх стадіях розвитку.

Основними діагностичними ознаками цієї хвороби є низький зріст, набряк кистей та стоп, двостороння шкірна складка на шиї, низьке розташування та деформація вушних раковин, широка грудна клітка з широкорозміщеними сосками, вроджені вади серця та нирок, недорозвиненість молочних залоз та яєчників, відсутність менструацій, статевий інфантилізм. Інколи спостерігаються розумова відсталість і психопатія

(неадекватна поведінка та недостатня соціальна адаптація). При мозаїчних формах клінічні прояви хвороби мінімальні.

Тривалість життя хворих на синдром Шерешевського — Тернера наближена до норми.

Лікування цього синдрому комплексне: хірургія реконструктивна (вроджені вади внутрішніх органів) та пластична (крилоподібні складки тощо), гормональні препарати, психотерапія.

## **СПАДКОВІ ХВОРОБИ З НЕКЛАСИЧНИМ ТИПОМ УСПАДКУВАННЯ**

### **Хвороби імпринтингу**

**Синдром Прадера — Віллі.** Основними клінічними проявами хвороби є низький тонус м'язів, недорозвиненість статевих органів, ожиріння, розумова відсталість, зменшені розміри кистей і стоп, а також множинні вади розвитку частин тіла. Частота захворювання становить 1:10 000—120 000 новонароджених незалежно від статі.

Нездужання починає проявлятися з перших днів життя дитини проблемами з годуванням через слабкість смоктального та ковтального рефлексів. Тримати голову хворе немовля починає після шести місяців, сидіти — після року, а ходити — на третьому-четвертому році життя. По досягненні півтора-двох років м'язовий тонус міцніє, розвивається відчуття постійного голоду — хворий може їсти практично безперервно, внаслідок чого швидко розвивається тяжке ожиріння. Серед вад морфогенезу часто спостерігається видовжена голова, збільшена відстань між симетричними органами, епікант, мигдалеподібний розріз очей, «риб'ячий» рот.

Майже всі хворі на синдром Прадера — Віллі відзначаються розумовою відсталістю різного ступеня аж до крайньої імбецильності.

Лікування симптоматичне: дієта з обмеженням жирів та вуглеводів, гормональні препарати.

Тривалість життя хворих у середньому становить 25—30 років.

**Синдром Ангельмана.** Початкова назва цієї хвороби — синдром «щасливої ляльки» — виникла через характерні клінічні прояви: напади неконтрольованого сміху, різкі судомні рухи рук, незвичайну ходу, плескання долонями і специфічний вираз обличчя. До основних клінічних проявів синдрому Ангельмана належать також затримка розумового та фізичного розвитку (мала голова, пласка потилиця, велика нижня щелепа, надто широкий рот, рідкі зуби, часте висовування язика, недостатня

пігментація шкірних покривів та волосся. Частота хвороби становить 1: 20 000 новонароджених.

Із віком у дитини більш помітними стають мовні вади, нервові розлади і розумова відсталість, яка може досягти рівня ідіотії.

Лікування симптоматичне.

## **СПАДКОВІ ХВОРОБИ З НЕКЛАСИЧНИМ ТИПОМ УСПАДКУВАННЯ**

### **Хвороби експансії**

**Синдром Мартіна — Белла (синдром ламкої Х-хромосоми).** Ламкість Х-хромосоми спричинена значним збільшенням в її молекулі ДНК (ген *FMR-1*) кількості триплетних повторів ЦГГ (*CGG*). У здорових людей число цих повторів коливається від 5 до 50, а їх збільшення понад 200 призводить до пошкодження Х-хромосоми та розвитку захворювання. Експансія тринуклеотидних повторів відбувається під час овогенезу, тому розвиток хвороби можливий лише при передаванні аномального гена від матері.

Ця патологія успадковується за Х-зчепленим рецесивним типом і трапляється переважно у хлопчиків, хоча виявляється також у третини жінок — носіїв аномального гена. Частота його становить 1:1250 — 1: 5000 осіб чоловічої статі.

Зовнішніми ознаками хвороби є видовжена голова, великі відстовбурчені вушні раковини, виступаючий лоб, великий ніс, товсті губи, масивне підборіддя, збільшені яєчка, кисті та стопи. Неврологічні порушення найчастіше виявляються низьким м'язовим тонусом, водянкою головного мозку, порушеннями довільної моторики губ та язика. У всіх випадках спостерігаються розумова відсталість і мовні вади різного рівня. Лікування симптоматичне. Непогані результати забезпечує поетапна педагогічна корекція.