

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Тюменский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)
Кафедра биологии**

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ,
СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НИЗКИМ РОСТОМ
(СИНДРОМ НУНАН, КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ,
ВИЛЬЯМСА)**

Выполнила: студентка 211 группы
лечебного факультета
Данилова Юлия Александровна
Проверила: ассистент Баянова Анна
Евгеньевна

Синдром Нунан — мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание. Частота в популяции составляет, по разным оценкам, от 1:1000 до 1:2500 новорожденных. Это клинически и генетически гетерогенное заболевание, вызываемое мутациями в генах, кодирующих белки универсального каскада клеточного сигналинга. В настоящее время известно не менее 10 генов, мутации в которых приводят к возникновению заболевания.



Клиническая картина заболевания напоминает проявления синдрома Шерешевского-Тёрнера, поэтому раньше это заболевание называлось “Тёрнеровский фенотип с нормальным кариотипом”. Симптомы этого заболевания включают задержку роста, характерную пигментацию, черепно-лицевые и скелетные аномалии, задержку интеллектуального развития разной степени выраженности, также широкий спектр нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.



Синдром Нунан является второй по распространенности синдромальной причиной врожденных заболеваний сердца, уступая только трисомии 21 хромосомы. Наиболее характерными сердечно-сосудистыми проявлениями заболевания являются стеноз клапана легочной артерии (до 90% случаев), гипертрофическая кардиомиопатия (20% случаев). Кроме этого, у больных с синдромом Нунан описаны дефекты межжелудочковой перегородки и митрального клапана, аортальный стеноз, коарктация аорты и другие врожденные пороки сердца и магистральных сосудов.

Причиной развития данного заболевания являются нарушения в системе универсального клеточного сигнального пути, что объединяет синдром Нунан и несколько других фенотипически перекрывающихся состояний, таких как синдром Костелло, сердечно-кожно-лицевой синдром (СКЛС), синдром Легиуса и др., в группу т. н. “RAS-опатий”.



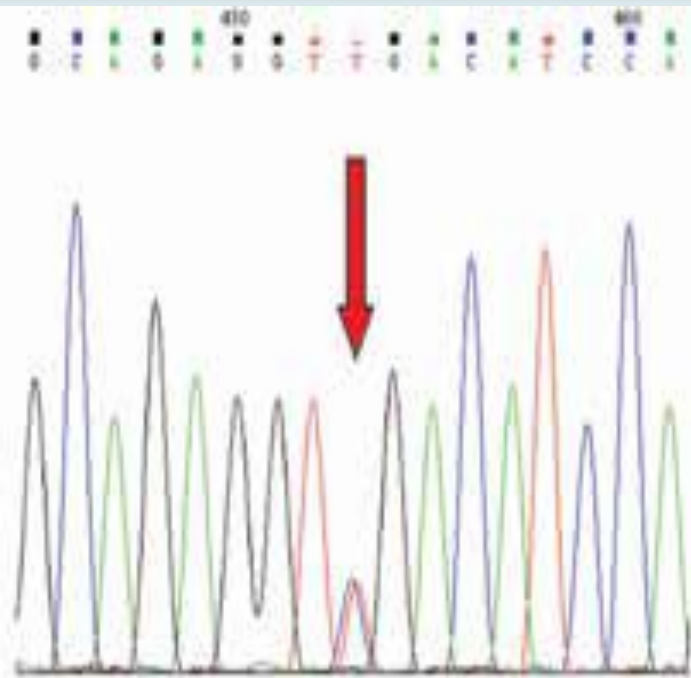
Рис. Фенотип пациентки Г. в возрасте 1,5 лет. Основные признаки синдрома Нунан: задержка роста, долихоцефалия, глубокая переносица, антимоноглоидный разрез глаз (не показано), укорочение конечностей.

Результаты инструментальных обследований:

ЭКГ — ритм синусовый, НРС нет. Признаки увеличения обоих предсердий и перегрузки обоих желудочков. Выраженные диффузные изменения миокарда желудочков. Левые отделы сердца увеличены. Правый желудочек не увеличен, гипертрофирован. Стеноз ВОЛЖ с градиентом 94-100 мм рт.ст. Заключение: ГКМП с элементами рестрикции.

По результатам лабораторных исследований отмечается гипергликемия в анализе крови, других выраженных изменений нет.

Молекулярно-генетическое исследование: в образце ДНК девочки методом прямого секвенирования по Сенгеру кодирующей и прилегающих интронных областей гена *RAF1* и *RTPN11* был проведен поиск мутаций. В 7 экзоне гена *RAF1* была выявлена известная мутация p.S257L в гетерозиготном состоянии. Диагноз синдрома Нунан, тип 5, подтвержден.



Синдром Корнелии де Ланге

Синдром Корнелии де Ланге — врожденное заболевание, характеризующееся множественными пороками развития и умственной отсталостью. Встречается у новорожденных с частотой от 1 : 30 000 до 1 : 10 000, соотношение мальчиков и девочек — 1 : 1. Тип наследования не уточнен, известны семейные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования. У большинства больных кариотип нормальный. Синдром является генетически- гетерогенным, обусловленным мутациями в гене *NIPBL*, *SVC3*, микродупликацией локусов q25-q29 хромосомы 3.



В клинической картине синдрома:

- аномалии развития черепа, глаз, ушей, лица, зубов, туловища, конечностей, внутренних органов;
- судороги;
- отставание в росте;
- умственная отсталость;
- рецидивирующие респираторные инфекции.

Выделяют два варианта синдрома: классический — со значительной задержкой физического и интеллектуального развития, грубыми пороками развития; второй — с лицевыми и малыми скелетными аномалиями, но пограничной задержкой психомоторного развития и отсутствием грубых пороков.

Первые признаки заболевания визуально заметны уже у новорожденных. Кроме внешних особенностей, обращает на себя внимание маленький вес ребенка при рождении, который составляет $\frac{2}{3}$ веса здорового ребенка, родившегося на аналогичном сроке беременности. Для новорожденных характерно наличие респираторного дистресс-синдрома из-за специфического строения носоглотки, поэтому в анамнезе у этих пациентов регистрируются частые инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей



Фенотипические особенности ребёнка с синдромом Корнелии де Ланге

Диагноз устанавливают на основании фенотипа, исследования кариотипа и методов цитогенетического анализа. Специфического лечения не существует. Применяют нейрометаболические, ноотропные препараты, витамины, симптоматическую терапию, коррекцию логопедическую, психологическую.

Прогноз для жизни неблагоприятный, при классическом варианте дети умирают в раннем возрасте, при втором варианте — от рекуррентных заболеваний.

Профилактика заключается в медико-генетическом консультировании семей. Главная задача — увеличить продолжительность и улучшить качество жизни, дееспособность пациента, снизить проявления симптоматики.

В последнее время предполагают влияние на развитие данной патологии ряда следующих факторов риска:

1. Наличие в семейном анамнезе этого синдрома, т.к. в этом случае (если предположение о рецессивном способе передачи гена верно) возможность появления следующего ребенка с патологией составляет 25%.
2. Степень вероятности повторения ситуации в одиночных эпизодах при отсутствии хромосомных мутаций у родителей теоретически равна 2 %.
3. Преобразования хромосом могут возникать вследствие тяжелых инфекций и интоксикаций, перенесенных будущей матерью в первые три месяца беременности, побочных действий химиотерапевтических лекарственных средств и некоторых физиотерапевтических процедур.
4. Генным мутациям могут способствовать эндокринные заболевания матери и радиация.
5. Солидный возраст отца ребенка, либо материнский возраст более 35 лет.
6. Мать и отец — кровные родственники.

Синдром Вильямса

Синдром Вильямса (Уильямса) – предположительно аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене эластина, картированном на хромосоме 7q 11.23. Частота заболевания – 1:10 000– 20 000 новорожденных. Синдром описан в 1961 году кардиологом из Новой Зеландии Дж. Уильямсом, который выделил из своих пациентов детей, имеющих сходные дефекты сердечно-сосудистой системы, характерную внешность и умственную отсталость.



Дети, страдающие синдромом Вильямса, имеют характерный вид лица, которое внешне напоминает лицо эльфа, отсюда появилось второе название для этого заболевания — синдром лица эльфа. Действительно, у этих людей обычно лицо очень напоминает лицо эльфов в их традиционном и фольклорном варианте. Характерными признаками являются широкий лоб, расхождение бровей по средней линии, цвет радужки глаза ярко-голубого цвета (глазные яблоки могут иметь такой же оттенок), опущенные вниз полные щеки, большой рот с полными губами (особенно нижней), плоское переносье, своеобразная форма носа с плоским тупым концом, маленький, несколько заостренный подбородок. Разрез глаз своеобразный, с припухлостями вокруг век. Ни один из этих внешних признаков не является постоянным, но их сочетание определяет своеобразие их лиц.

Различные современные методы исследований позволили установить, что причиной синдрома Вильямса является делеция в 7-й хромосоме. В поврежденном участке хромосомы расположено приблизительно 15 генов. В то же время 3 из отсутствующих генов необходимы для развития и функционирования головного мозга. Один из генов необходим для продукции белка эластина, поэтому в патологический процесс вовлечены многие ткани и органы, в частности сосуды.



Эластическая артериопатия присутствует у 75–80% пациентов с синдромом Вильямса и может поражать любую артерию. Надклапанный стеноз аорты является наиболее клинически значимым и наиболее распространенным врожденным пороком развития у детей с синдромом Вильямса, встречается в 75% случаев. При синдроме Вильямса частота внезапной смерти в 25–100 раз превышает популяционную, составляет 1:1000 пациентов; среди возможных причин отмечают стеноз коронарных артерий, ишемию миокарда и жизнеугрожаемые аритмии.



Специфической терапии не существует. Пациентам проводится симптоматическое лечение и коррекционно-воспитательная работа. Прогноз относительно благоприятный, возможна частичная социальная адаптация. Чаще всего синдром возникает спорадически, поэтому риск повторного рождения ребенка с таким же заболеванием оценивается как низкий. Продолжительность жизни у пациентов с синдромом Вильямса обычно меньше, чем у здоровых людей, из-за нарушений внутреннего обмена веществ. Особенно неблагоприятным является повышение уровня кальция в крови, что приводит к кальцинированию структур сердца и сосудов. Многим пациентам требуется особый уход из-за психической неполноценности и отсутствия дееспособности.

Использованная литература

1. Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики). Бугаенко О.А., Сиротченко Т.А., Бондаренко Г.Г., Вельковская М.М. 2018 / Медицинский вестник Юга России
2. О случае ранней диагностики синдрома Вильямса у ребенка 1 года жизни. Лаптева Нина Михайловна, Скачкова Маргарита Александровна. 2017 / Оренбургский медицинский вестник
3. Синдром Нунан, вызванный мутацией р. s257I в гене RAF1: клиническое наблюдение и обзор литературы
Букаева А.А., Котлукова Н.П., Заклязьминская Е.В. 2016 / Российский кардиологический журнал
4. Синдром Корнелии де Ланге. Живило Л.М., Ткачук Т.И. 2016 / Международный неврологический журнал. С.167-168
5. Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией
Михайлова Т.В., Садыкова Д. И., Пудовик Т. В. 2017 / Российский вестник перинатологии и педиатрии. С.106-109