Ластівка І. В., кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики

Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна

Анцупова В. В., доцент кафедри патофізіології

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Брішевац Л. І., асистент кафедри медичної
та лабораторної генетики

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика
м. Київ, Україна

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ ГОЛЬДЕНХАРА

Синдром Гольденхара (ICD 10:Q87.0; OMIM:164210) (син.:окуло-аурикуло-вертебральна дисплазія, геміфаціальна мікросомія, захворювання окуло-аурикуло-вертебрального спектра) – рідкісне захворювання, пов'язане з ураженням структур, які походять з першої та другої зябрових дуг і розглядається як результат дефекту бластогенезу.

Вперше СГ був відмічений Кантоном в 1861 р., а пізніше фон Арльт, у 1881 р., проте це залишилось непоміченим. У 1952 г. Maurice Goldenhar описав три випадки дисплазії очей та вух з двома характерними аномаліями: епібульбарним дермоїдом та преаурикулярними виростами. Ці аномалії супроводжувалися колобомою в серединній частині повіки, мікрофтальмією, аплазією або гіпоплазією слухового проходу, преаурикулярною фістулою та макростомією. Подібні 5 випадків описали Hoffmann и Velissaropoulos (1953 р.). Gorlin R. J. et al (1963) доповіли про свої спостереження під загальною назвою «окуло-аурикуло-вертебральна дисплазія», цим самим вказавши на зміни в хребті: hemivertebrale, occipitalisatio atlantis, spina bifida occulta тощо. З того часу в клінічному атласі уроджених аномалій обличчя СГ визначений як дисплазія очей, вух та хребта.

За даними закордонних дослідників, захворюваність на СГ становить 1:3500-1:7000 живонароджених та зустрічається у 1

випадку на 1000 дітей із вродженою глухотою. Співвідношення статей серед хлопчиків та дівчат при СГ становить 3:2. Ймовірність народження наступної дитини з вказаним захворюванням становить біля 2%, ймовірність передачі захворювання дітям – менше 3%.

Етіологія та тип успадкування вивчені недостатньо. Більшість випадків СГ є спорадичними, що пояснюється зниженою пенетрантністю, соматичним мозаїцизмом та епігенетичними змінами. Є повідомлення про сімейне успадкування, що таким чином вимагає розгляду аутосомно-домінантного (АД), аутосомно-рецесивного (АР) або мультифакторного успадкування. До хромосомних аномалій, причетних до СГ відносяться: 3del(5p), del(6q), trisomy 7 mosaicism, del(8q) (161), trisomy 9 mosaicism (166), trisomy 18 (14,58), recombinant chromosome 18, del(18q), ring 21 chromosome, del(22q), dup(22q), trisomy 22, 49, XXXXX, 49, XXXXY and 47,XXY.

В етіології захворювання не виключається роль несприятливого акушерсько-гінекологічного анамнезу матері (попередні аборти, цукровий діабет, надлишкова вага), недоїдання, тютюнокуріння та вживання алкоголю та тератогенних чинників на ранніх термінах вагітності, таких як прийом наркотиків кокаїну, талідомід, ретиноєва кислота, гербіциди.

На даний час ідентифіковано 8 генів, мутації в яких можуть викликати геміфаціальну мікросомію. Ген ortodenticle homeobox 2 (*OTX2*) ідентифікований частіше інших семи генів. Також він визначає генетичний код транскрипційного фактору. Ген *GSC*, який детермінує клінічні прояви СГ, картований на довгому плечі хромосоми 14, в локусі 14q32.

Poswillo у 1976 р., використовуючи тваринну модель, припустив, що материнська гіпоксія плоду, гіпертонія та антикоагулянти можуть призвести до гематоми в області вуха і щелепи, що викликає порушення диференціації тканин та в свою чергу може призвести до дисплазії дуги розгалуження. Gomez et al. in 1984 висунув гіпотезу про роль радіологічного втручання на 4 або 6 тиж вагітності як причинного фактору синдрому. Наразі вважається, що під час зміни джерела кровопостачання на ділянці 1 та 2 зябрових щілин ембріона стається крововилив. Розрив кровоносної судини в цьому місці призводить до

мітотичного поділу клітин та невірного формування основних анатомічних структур людського організму. Kallen et al (2004) вважають, що СГ та CHARGE синдром поєднує єдиний патогенетичний механізм, а саме порушення закладки нервового валика.

В 85% випадків аномалії при СГ спостерігаються з одного боку, двобічне ураження зареєстровано у 10-33% випадках; права сторона уражається частіше. Поєднана кондуктивна та сенсоневральна втрата слуху зустрічається в 50% випадків.

До частих ознак при СГ відносяться наступні:

– Обличчя. Гіпоплазія виличної, верхньо– або нижньощелепної області, макростомія, гіпоплазія мімічних м'язів, а саме м'яза, який опускає кут рота.

– Вуха. Мікротія, «хибні вушка» (часто розміщені на лінії, яка з'єднує козелок вуха та кутик рота), передвушні ямки, розташовані вздовж лінії від козелка до кута рота, аномалії середнього вуха з туговухістю різного ступеня важкості.

– Рот. Зниження або відсутність секреції навколо вушних слинних залоз, структурні або функціональні аномалії язика, порушення функції м'якого піднебіння.

– Хребет. Гіпоплазія хребці та клиновидні хребці, переважно ураження шийного, рідше грудного або поперекового відділу.

Типовими ознаками СГ є асиметрія обличчя та гіпоплазія нижньої щелепи, мікротія та/або вушні вирости («хибні вушка»). До рідкісних ознак СГ відносяться: епібульбарний дермоїд; ліподермоїд кон'юнктиви, колобома верхньої повіки, косоокість, мікрофтальм; вади внутрішнього вуха та глухота; щілини верхньої губи та піднебіння; уроджені вади серця (в порядку убування) ДМШП, ВАП, тетрада Фалло, коарктація аорти. Історично склалося, що якщо серед симптомів є епібульбарний дермоїд, то хворобу називають синдром Гольденхара, а якщо його немає – то геміфаціальною мікросомією.

В літературі наведені клінічні випадки поєднання СГ з вадами розвитку нирок (дистопія, зрощення, агенезія, мультикістоз, міхурово-сечовідний рефлюкс, обструкція лоханково-сечоводного сегменту, подвоєння сечоводі), ЦНС, аномаліями хребта та скелету. Зубощелепні аномалії можуть включати щілини губи та піднебіння, високе готичне піднебіння, гіпоплазію верхньо– та нижньощелепних дуг, мікрогнатію,

гіпертрофію ясен, невірну закладку та прорізування молочних та постійних зубів, порушення розвитку зубної емалі та дентину. У 13-25% хворих спостерігається розумова відсталість (IQ нижче 85). Розумова відсталість часто є супутньою мікрофтальму.

Диференційна діагностика проводиться із мандибулофаціальним дизостозом Франческетті, CHARGE, VATER, OEIS та Townes Brocks синдромами, синдромом Вільдерванка, дизостозом Нагера, асоціацією MURCS (аплазія протоки Мюллера, нирки аплазія та цервікоторакальна сомітова дисплазія хребців).

Прогноз при даному захворюванні, зазвичай, сприятливий. Однак, описані психо-соціальні проблеми та аутистична поведінка.

Таким чином, синдром Гольденхара – рідкісне захворювання. Явища дисплазії зачіпають не лише черепно-лицеву область, але й інші органи та системи, за наявності яких дитина може потребувати спеціалізованих реанімаційних заходів вже з періоду новонародженості. В подальшому, усі пацієнти із СГ є дітьми із статусом «дитина з інвалідністю», яким необхідне проведення відповідних лікувально-абілітаційних заходів з метою покращення якості життя.

Література:

1. Anantanarayanan Parameswaran, Manikandhan Ramanathan. Hemifacial Microsomia. Режим доступу: file:///C:/Users/User/Saved%20Games/Searches/Favorites/Downloads/HemifacialMicrosomia.pdf
2. Claudia Florida Costea, Cristina Rusu, Camelia Geanina Ivănescu, Silvia Dumitraș, Gabriela Dimitriu, Andrei Cucu, Mircea Albert, Dana Mihaela Turliuc and Ingrith Crenguța Miron. Goldenhar Syndrome. Режим доступу: file:///C:/Users/User/Saved%20Games/Searches/Favorites/Downloads/articolfinalpublicat%20(1).pdf
3. Vela Desai. Oculo-auriculo-vertebral spectrum with radial defects, a bifid condyle and taurodontism: A case report. Dent Med Probl. 2019;56(4). Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/337053674_Oculo-auriculo-vertebral_spectrum_with_radial_defects_a_bifid_condyle_and_taurodontism_A_case_report

ЗБІРНИК ТЕЗ НАУКОВИХ РОБІТ

УЧАСНИКІВ МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

«РІВЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА НЕОБХІДНІСТЬ ВПЛИВУ МЕДИЧНОЇ НАУКИ НА РОЗВИТОК МЕДИЧНОЇ ПРАКТИКИ»

5–6 березня 2021 р.

Видавник – ГО «Київський медичний науковий центр»
@: events@kyivmedcenter.org.ua W: www.kyivmedcenter.org.ua
T: +38 099 415 51 69

Підписано до друку 09.03.2021 р. Здано до друку 10.03.2021 р.
Формат 60x84/16. Папір офсетний. Цифровий друк. Ум-друк. арк. 3,95.
Тираж 50 прим. Зам. № 1003-21.