

Хромосомные болезни

Синдром Дауна

Синонимы: синдром трисомии по 21-й хромосоме, G₁-трисомия

ОМIM: 190685

Отличительные признаки: умственная отсталость, мышечная гипотония, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, маленькие ушные раковины

Написав в 1866 г. в статье о расовой классификации слабоумных, что «очень многие больные с врожденным слабоумием внешне типичные монголоиды», английский врач Джон Лангдон Даун первым указал на болезнь, которую впоследствии назвали его именем. В авторитетной монографии Лайонела Пенроуза и Джорджа Смита распространенность синдрома Дауна оценена в 1 на 660 новорожденных, то есть это самая частая врожденная болезнь человека.

Частые симптомы

Общие. Мышечная гипотония, в связи с чем рот часто открыт, а изо рта высовывается язык; расхождение прямых мышц живота; разболтанность суставов; низкий рост и неуклюжая походка; склонность к ожирению в подростковом возрасте.

ЦНС. Умственная отсталость.

Голова. Брахицефалия с плоским затылком и расположенным по средней линии теменным вихром; легкая микроцефалия, придающая глазам монголоидный вид; тонкий свод черепа с поздно закрывающимися родничками; недоразвитие или отсутствие лобных пазух; короткое твердое небо; короткий нос с плоской переносицей; эпикант.

Глаза. Пигментные пятна по краю радужки (пятна Брашфилда); периферическая гипоплазия радужки; небольшие помутнения хрусталика, заметные при осмотре со щелевой лампой (59%); нарушения рефрак-

ции (преимущественно близорукость, 70%); нистагм (35%); косоглазие (45%); непроходимость носослезного протока (20%); катаракта в зрелом возрасте (30—60%).

Уши. Маленькие ушные раковины; завиток сверху расширен и свисает; мочки ушных раковин маленькие или отсутствуют; кондуктивная, нейросенсорная или смешанная тугоухость (66%); скопление жидкости в барабанной полости (60—80%).

Зубы. Гипоплазия; неправильное расположение; неподверженность кариесу; пародонтоз.

Шея. Выглядит укороченной.

Кисти. Короткие пястные кости и фаланги пальцев; гипоплазия средней фаланги V пальца (60%) в сочетании с клинодактилией (50%), единственной сгибательной бороздой на этом пальце (40%) или и тем, и другим; четырехпальцевая ладонная борозда (45%); центральный осевой трирадиус (84%); ульнарные петли на подушечках всех пальцев (35%).

Стопы. Сандалевидная щель; глубокая подошвенная борозда между I и II пальцами; открытое поле основания I пальца (50%).

Таз. Гипоплазия таза с расширением и разворотом наружу крыльев подвздошных костей и недоразвитием вертлужных впадин.

Сердце. Врожденные пороки примерно у 40% детей: открытый атриовентрикулярный канал, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, де-

фект межпредсердной перегородки и аберрантная подключичная артерия (в порядке убывания частоты); к 20 годам — пролапс митрального, а иногда и трехстворчатого клапана с аортальной недостаточностью; риск аортальной недостаточности сильно повышается с 18-летнего возраста.

Кожа. Складчатая кожа на задней поверхности шеи (у грудных детей); мраморный рисунок кожи (особенно конечностей, 43%); со временем — сухость и шелушение кожи (75%); гнойничковые заболевания кожи паховой области, ягодиц и бедер, которые начинаются с фолликулита, у 50—60% подростков.

Волосы. Тонкие, мягкие и редкие; лобковые волосы у подростков — прямые.

Половые органы. Несколько уменьшенные длина полового члена и объем яичек; первичный гипогонадизм, часто заметный уже у новорожденных и всегда — у взрослых: у женщин резко снижена фертильность, а мужчины стерильны.

Редкие симптомы

Эпилепсия (менее 9%); кератоконус (6%); врожденная катаракта (3%); низко посаженные уши; крыловидные складки на шее; два ядра окостенения в рукоятке грудины; килевидная или воронкообразная грудная клетка; врожденный стеноз трахеи, вызванный отсутствием перепончатой стенки трахейных хрящей; пороки развития ЖКТ (12%), в частности трахеопищеводные свищи, атрезия двенадцатиперстной кишки, грыжа пупочного канатика, стеноз привратника, кольцевидная поджелудочная железа, болезнь Гишспрунга и атрезия заднего прохода; неполное закрытие позвоночных дуг в нижних отделах позвоночника (37%); 11 пар ребер; нестабильность атлантаосевых (12%) и атлантозатылочных (8,5%) суставов; гипоплазия зуба осевого позвонка (6%); гипоплазия задней дуги атланта (26%); аномалии тазобедренного сустава (8%), в частности его дисплазия, врожденный вывих бедра, асептический некроз головки бедренной кости и остеохондропатия головки бедренной кости; сращение II и III пальцев на ногах; синдром Игла—Барретта. Заболеваемость лейкозом составляет 1 на 95 больных синдромом Дауна, то есть приближается к 1%. Болезни щитовидной железы, в том числе врожденный первичный гипотиреоз, нетоксический зоб и тиреотоксикоз, встречаются чаще. Сообща-

лось о заболеваниях печени со смертельным исходом в перинатальном периоде.

Диагностика у новорожденных

Для диагностики синдрома Дауна у новорожденных хватает обычного осмотра. Обследовав 48 новорожденных, Бертиль Халль выделил следующие десять признаков, четыре из которых в различных сочетаниях встречались у каждого больного, а шесть или более — у 89% больных:

Плоское лицо	90%
Ослабление или отсутствие рефлекса Моро	85%
Мышечная гипотония	80%
Разболтанность суставов	80%
Складчатая кожа на задней поверхности шеи	80%
Монголоидный разрез глаз	80%
Дисплазия таза	70%
Неправильная форма ушных раковин	60%
Клинодактилия V пальца	60%
Четырехпальцевая ладонная борозда	45%

Течение и прогноз

С возрастом мышечный тонус нормализуется, а умственное развитие, наоборот, все больше запаздывает. Так, в первые 3 года жизни почти у четверти детей коэффициент развития выше 50, а в более старшем возрасте IQ лишь в исключительных случаях превышает 50. Обычно говорят, что интеллект при синдроме Дауна колеблется от 25 до 50, но на самом деле средний IQ у подростков и взрослых равен 24. К счастью, социальная адаптированность таких больных довольно хороша и опережает их умственный возраст в среднем на 3,3 года. Это веселые, покладистые и дружелюбные дети, склонные к подражанию, хорошо чувствующие ритм и любящие музыку. Некоторые, напротив, упрямые и непослушные, а у 13% детей присутствуют явные эмоциональные расстройства. Типичны неуклюжесть и низкий хриплый голос. Существуют воспитательные программы, которые подстегивают психическое развитие детей в первые 4—5 лет жизни, но пока не ясно, насколько они отражаются на итоговом развитии.

Примерно у трети больных отмечается

обструкция верхних дыхательных путей во сне.

Растут дети медленно, и появление вторичных ядер окостенения в первые 8 лет часто запаздывает. Позже созревание костей ускоряется, так что где-то к 15-летнему возрасту достигается окончательный рост. Половое созревание подростков обычно неполное. Широко распространены болезни щитовидной железы, но они не всегда вовремя распознаются, поэтому необходимы регулярные гормональные исследования.

В 1983 г. больные синдромом Дауна в среднем доживали до 25 лет, а в 1997 г. средняя продолжительность жизни уже составила 49 лет. Основная причина ранней гибели больных — врожденные пороки сердца. Повышена смертность от болезней органов дыхания (в основном пневмоний) и инфекционных болезней. Еще одна частая причина смерти — лейкозы, хотя заболеваемость остальными злокачественными опухолями снижена более чем в 10 раз. Из сопутствующих болезней распространены упорные, трудно поддающиеся лечению ринит, конъюнктивит и пародонтит. Отмечается ослабление клеточного и гуморального иммунитета, а также частое носительство вируса гепатита В, поэтому всем больным синдромом Дауна рекомендуют вакцинацию против гепатита В.

Подвывих в атлантоосевом суставе находят у 12—20% больных, но редко когда он сопровождается сдавлением спинного мозга. Данные литературы, касающейся массовых обследований по поводу этой аномалии, противоречивы. Еще ни в одной работе не удалось выделить рентгенологические признаки, способные надежно предсказать, у каких детей возникнут неврологические осложнения. Поэтому всякому ребенку, у которого нарушаются функции тазовых органов, меняется наклон головы или пропадают двигательные навыки, показана рентгенография шейного отдела позвоночника. Обычно симптомы развиваются до 10-летнего возраста, когда связки особенно растяжимы.

Этиология

Синдром Дауна вызван трисомией по всей 21-й хромосоме или по ее большей части. Согласно обобщенным результатам 11 исследований, включавших 784 больных, относительная частота хромосомных aberrаций следующая:

Полная трисомия по 21-й хромосоме	94%
Мозаицизм, сочетающий трисомию с нормальным набором хромосом	2,4%
Транслокация 21-й хромосомы или ее большей части на хромосомы группы D или G (примерно с одинаковой частотой)	3,3%

Вероятность нерасхождения хромосом в женских половых клетках увеличивается с возрастом матери. Так, частота рождения больного ребенка у женщин 15—29 лет составляет 1 на 1500 родов, 30—34 лет — 1 на 800, 35—39 лет — 1 на 270, 40—44 лет — 1 на 100, а после 45 лет — 1 на 50.

В целом, риск повторного рождения ребенка с синдромом Дауна составляет 1%, однако он существенно выше у носителей сбалансированной транслокации. Вообще транслокации находят у 6% больных детей, родившихся у женщин младше 30 лет, но лишь у трети таких детей родители будут носителями сбалансированной транслокации. Следовательно, вероятность носительства сбалансированной транслокации одним из родителей, если мать моложе 30 лет, составляет 2% (а если старше 30 лет, то 0,3%). Риск повторного рождения больного ребенка у носителей сбалансированной транслокации зависит от характера транслокации и от пола носителя, но даже в отсутствие транслокации этот риск (1%) достаточен, чтобы оправдать пренатальную диагностику при каждой последующей беременности. Мозаицизм вызывает менее тяжелую болезнь, при которой умственное развитие может сильно задерживаться, а может совсем не нарушаться, что невозможно предсказать по внешнему виду. Хорошо развитые дети с типичной для синдрома Дауна внешностью, скорее всего, имеют мозаицизм, что, впрочем, не всегда легко подтвердить.

Литература

Down JLH: Observations on an ethnic Classification of idiots. Clinical Lecture Reports, London Hospital 3:259, 1866.

Richards BW et al: Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols. J Ment Defic Res 9:245, 1965.

Hall B: Mongolism in newborn infants. Clin Pediatr 5:4, 1966.

Penrose LS, Smith GF: Down's Anomaly. Boston: Little, Brown, 1966.

Smith DW, Wilson AC: The Child with Down's Syndrome. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Baird PA, Sadovnick AD: Life expectancy in Down syndrome. J Pediatr 110:849, 1987.

Davidson RG: Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: A fresh look at the evidence. Pediatrics 81:857, 1988.

Pueschel SM: Atlantoaxial instability and Down syndrome. Pediatrics 81:879, 1988.

Pueschel SM: Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. Am J Med Genet Suppl 7:52, 1990.

Ugazio AG et al: Immunology of Down syndrome: A review. Am J Med Genet Suppl 7:204, 1990.

Pueschel SM et al: A longitudinal study of atlantoaxial relationships in asymptomatic individuals with Down syndrome. Pediatrics 89:1194, 1992.

Cremers MJG et al: Risks of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. Lancet 342:511, 1993.

American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 107:442, 2001.

Yang et al: Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet 359:1019, 2002.



Рисунок 1.1. Синдром Дауна. А и Б. Монголоидный разрез глаз, вздернутый нос с плоской переносицей. (Публикуется с разрешения доктора Линн Бёрд из Детской больницы в Сан-Диего.)



Рисунок 1.2. Синдром Дауна. А—В. Плоское лицо, прямые волосы, высунутый язык и единственная сгибательная борозда на мизинце.



Рисунок 1.3. Синдром Дауна. А. Пятна Брашфилда. Б. Складчатая кожа на задней поверхности шеи. В. Сандалевидная щель и глубокая подошвенная борозда между I и II пальцами. Г. Мышечная гипотония. Д и Е. Усиление типичных черт лица во время плача. (Д и Е публикуются с разрешения доктора Мэрилин Джонс из Детской больницы в Сан-Диего.)