

Статья поступила в редакцию 8.09.2015 г.

Волков А.Н., Оленникова Р.В., Рытенкова О.И.
 Кемеровская государственная медицинская академия,
 Кемеровский государственный университет,
 Кемеровская областная клиническая больница,
 г. Кемерово

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ И АНАЛИЗ СЛУЧАЯ ЧАСТИЧНОЙ ТРИСОМИИ 2q

Приводится клинико-генетическое описание и анализ случая частичной трисомии 2q у девочки в возрасте 2,5 месяцев, рожденной на фоне отягощенного течения беременности. У пациентки отмечаются множественные микроаномалии развития и дисморфии. Сопоставление наблюдаемых клинических признаков с литературным описанием подобных случаев позволяет предположить ведущую роль хромосомной аномалии в формировании патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медико-генетическое исследование; цитогенетический анализ; частичная трисомия 2q.

Volkov A.N., Olennikova R.V., Ritenkova O.I.
 Kemerovo State Medical Academy,
 Kemerovo State University,
 Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo

CLINICAL AND GENETIC DESCRIPTION AND ANALYSIS OF CASE PARTIAL TRISOMY 2q

We present the clinical genetic description and analysis of the case partial trisomy 2q, a girl of 2,5 months, born in the background of aggravated pregnancy. The patient demonstrated multiple development microanomalies and dysmorphia. Comparison of the observed clinical signs with a literary description of such cases suggests a leading role of chromosomal abnormality in the formation of pathology.

KEY WORDS: medical genetic study; cytogenetic analysis; partial trisomy 2q.

Цитогенетический анализ, используемый в медицинской практике, в ряде случаев остается единственным способом выяснения причин возникновения аномалий развития у новорожденных. Наблюдаемая клиническая картина может быть как следствием неблагоприятного течения беременности, так и наследственных нарушений, и оценить влияние наследственного компонента помогают современные генетические тесты, включая цитогенетическое исследование. При обнаружении хромосомной аномалии проводится развернутое медико-генетическое обследование членов семьи, что позволяет установить носителя аберрации или описать данное событие как мутацию de novo. По результатам семейного обследования можно оценить риск повторного рождения детей с генетическими нарушениями.

Зачастую обнаружение семейного носительства хромосомных аномалий впервые происходит именно в результате генетического обследования новорожденных с пороками развития или при изучении причин репродуктивных нарушений у здоровых в остальных аспектах супругов. По некоторым данным, частота сбалансированных хромосомных нарушений у человека, ответственных за формирование аномальных гамет, может достигать 1 : 500, при этом носитель аберрации, как правило, не имеет специфических

клинических черт. С учетом этого, становится очевидным существенный вклад цитогенетического анализа в выполнение задач медико-генетической службы [1].

Приводимый нами случай демонстрирует алгоритм медико-генетического анализа при семейном носительстве хромосомной аномалии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В медико-генетической консультации ГАУЗ КОКБ наблюдалась пациентка Г. возрастом 2,5 месяца. Рождена от 7-й беременности, 3-х родов на фоне носительства матерью вируса простого герпеса, цитомегаловируса, хронической никотиновой интоксикации, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, многоводия. Роды в сроке 39-40 недель, балл по Апгар – 7/8, вес – 3240 г, длина тела – 50 см.

Наследственность по врожденной патологии со стороны отца не отягощена. Старший брат, сводный по отцу, здоров. Двоюродная тетя со стороны матери имеет умственную отсталость неустановленной природы, это единственный известный случай в родословной. Старшая сестра и брат, сводные по матери, здоровы.

При рождении у девочки выявлено поражение ЦНС смешанного генеза 2-й степени, отмечена гипотрофия 1 степени. У пациентки установлено внутриутробное инфицирование смешанной бактериально-вирусной этиологии (микоплазмоз-уреаплазмоз в сочетании с вирусом простого герпеса) с поражением легких и головного мозга (энцефалит). В дополне-

Корреспонденцию адресовать:

ВОЛКОВ Алексей Николаевич,
 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
 ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России.
 Тел.: 8 (3842) 73-48-56; +7-905-949-32-85.
 E-mail: volkov_alex@rambler.ru

ние к этому наблюдалась постгипоксическая кардиопатия и малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, аномальная хорда). На момент обращения у Г. отмечали частое срыгивание, стул дважды в день, кашицеобразный. При этом живот мягкий, безболезненный.

При осмотре врачом-генетиком установлено несколько диспропорциональное телосложение за счет укорочения верхних и нижних конечностей, множественные микроаномалии развития. Голова долихоцефальной формы. Короткая шея, низко расположенные ушные раковины. Лицевые дисморфии включают удлиненный фильтр, тонкую верхнюю губу, короткую уздечку языка, готическое небо, расширенный кончик носа, гипоплазию нижней челюсти. Отмечен цианоз носогубного треугольника.

Со стороны конечностей – косолапость слева, высокое стояние 2-го пальца по сравнению с остальными, гипертонус верхних конечностей, плечи приподнятые, кисти сжаты в кулачки с приведением большого пальца. Имеется поперечная ладонная борозда.

Установленные микроаномалии развития и дисморфии могут быть следствием как отягощенного перинатального анамнеза, так и хромосомных aberrаций. С учетом этого, пациентке Г. была назначена процедура цитогенетического исследования. Все манипуляции с биологическим материалом и последующий цитогенетический анализ выполнены в МГК ГАУЗ КОКБ. Образцы цельной венозной крови обследуемой культивировались в асептических условиях в течение 72 часов в питательной среде, содержащей RPMI с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки, фитогемагглютинина в качестве митогена и антибиотика гентамицина [2]. Цитогенетические препараты готовились и анализировались в соответствии с действующими правилами [3].

Анализ кариотипа пациентки с использованием GTG-бэндинга позволил выявить наличие дополнительного хромосомного материала неизвестного происхождения на коротком плече хромосомы 9. Предварительно кариотип пробанда может быть записан как 46,XX,add(9)(p24) (рис. 1).

На следующем этапе обследования Г. было необходимо установить происхождение дополнительного хромосомного материала. Для этого проведено цитогенетическое исследование родителей пробанда.

Семейный анализ показал, что носителем хромосомной aberrации является отец пациентки. На коротком плече хромосомы 9 у мужчины хорошо визуализируется участок длинного плеча хромосомы 2 с разрывом в сегменте q33 (рис. 2). Судя по отсутствию каких-либо клинических нарушений и сохранению фертильности, у мужчины имеет место сбалансированная транслокация. В таком случае aberrантная хромосома 2 должна содержать на длинном плече терминальный сегмент p24 хромосомы 9. Однако ограничения GTG-бэндинга не позволяют обнаружить данный фрагмент в силу его небольшого размера и отсутствия контрастности при окрашивании традиционным красителем Гимзы. Для вынесения окончательного суждения требуется высокоточный молекулярно-цитогенетический анализ. На основании проведенного анализа предварительная формула кариотипа мужчины 46,XY,t(2;9)(q33;p24), а окончательный кариотип пациентки -46,XX,der(9)t(2;9)(q33;p24)pat.

При выявлении семейного случая носительства хромосомной aberrации перед врачом-генетиком всегда возникают два вопроса. Во-первых, какой прогноз жизни и здоровья может иметь пациент с обнаруженной хромосомной аномалией. С другой стороны, важно оценить и минимизировать риск повторного рождения детей с хромосомными нарушениями в наблюдаемой семье.

Случай частичной трисомии 2q ранее неоднократно описывались в литературе. Причем, проводились попытки выделить проявления «чистой» трисомии 2q (связанные, например, с дупликациями части длинного плеча хромосомы 2 без других изменений в кариотипе) от «транслокационных» вариантов (когда помимо частичной трисомии имеется частичная моносомия участка какой-либо хромосомы, как в наблюдаемом нами случае). Общее мнение таково, что фенотипические проявления «чистых» трисомий 2q весьма схожи с эффектом «транслокационных» вариантов. При этом протяженность и локализация удвоенного участка в пределах хромосомной области q33-qter часто не сказывались на общих проявлениях аномалии.

Ранее описаны два случая прямой дупликации участка q33.1-q35, демонстрирующие возможные клинические проявления «чистой» трисомии 2q. Так, у 16-и месячной пациентки была отмечена задержка

Сведения об авторах:

ВОЛКОВ Алексей Николаевич, канд. биол. наук, доцент, ФГБОУ ВПО КемГУ; ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: volkov_alex@rambler.ru

ОЛЕННИКОВА Римма Витальевна, врач-генетик высшей квалификационной категории, медико-генетическая консультация, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

РЫТЕНКОВА Оксана Ивановна, врач-лабораторный генетик высшей квалификационной категории, медико-генетическая консультация, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

VOLKOV Aleksey Nikolayevich, candidate of biological sciences, docent, Kemerovo State University; the senior research assistant, central research laboratory, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: volkov_alex@rambler.ru

OLENNIKOVA Rimma Vitalievna, doctor-geneticist, medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

RITENKOVA Oksana Ivanovna, doctor-laboratory geneticist, medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

Рисунок 1
Кариотип и aberrантная хромосома пациентки

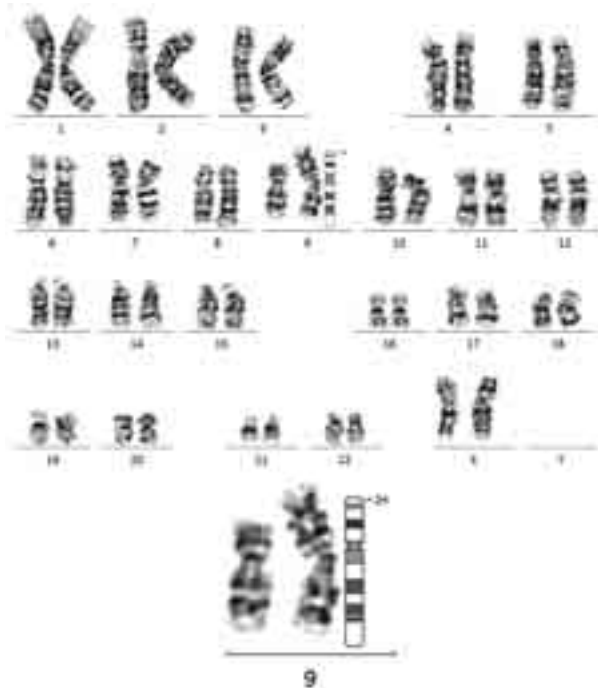
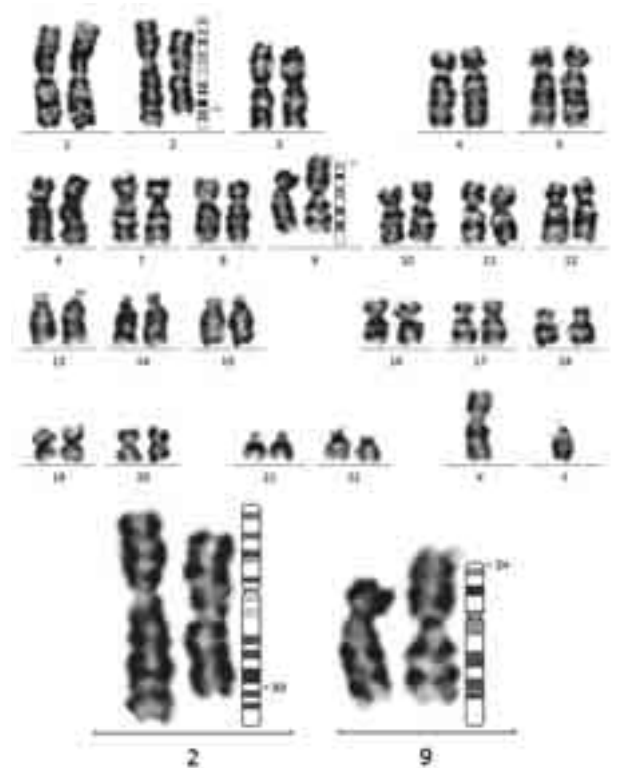


Рисунок 2
Кариотип и aberrантные хромосомы отца пациентки



психомоторного развития, гипотония, врожденный порок сердца, трудности с приемом пищи. Аномалии черепа включали брахицефалию и плоский затылок. Имелись многочисленные лицевые дисморфии (слегка раскосые глаза с левосторонней эзотропией, маленький нос, микрогнатия), верхняя губа характерной формы в виде «лука Купидона» [4].

В другом исследовании авторам удалось проследить за динамикой развития пациентки с указанной хромосомной аномалией от рождения до 22-летнего возраста. В раннем возрасте наблюдалась выраженная задержка психомоторного развития, пациентка самостоятельно садилась в 9 месяцев, начала ходить с 2 лет. В 4 года ее вес составил 17 кг, длина тела — 103 см. Нарушений слуха не было, но внятная речь была развита лишь к 7 годам. К 9 годам у девочки развился сколиоз позвоночника, ввиду большей длины левой ноги, чем правой. К 22 годам пациентка имела избыточный вес (85 кг при росте 160 см), грубую задержку интеллектуального и физического развития на уровне 3-5-летнего ребенка. К возрасту 22 лет морфологические отклонения включали эпикант, клинодактилию 5-го пальца левой руки, широкие стопы, широкую и плоскую носовую перегородку, удлиненный фильтр, короткую шею. Верхняя губа в виде «лука Купидона» [5].

Рассматривая проявления «транслокационной» формы трисомии 2q с другими хромосомными aberrациями исследователи отмечали повторяемость некоторых признаков аномалии. Как правило, обнаруживаются дистрофия, гипотония и задержка психомоторного развития. Типичными лицевыми дисморфиями являются широкая и уплощенная носовая

перегородка, гипертелоризм, монголоидный разрез глаз, микрогнатия, готическое небо, смещенные ушные раковины, тонкая и удлиненная верхняя губа. У пациентов наблюдается короткая шея, клинодактилия, аномалии фаланг пальцев. Часто регистрируется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, вследствие чего возникает гастро-эзофагеальный рефлюкс, трудности с приемом пищи, вплоть до необходимости питания через зонд. Иногда отмечаются врожденные аномалии сердца. При этом тяжелых и несовместимых с жизнью пороков развития и аномалий внутренних органов, как правило, не выявляли [6, 7].

Обобщая результаты литературного анализа, можно заключить, что наблюдаемый нами случай в целом вписывается в рамки ранее очерченной клинической картины, характерной для пациентов с частичной трисомией 2q. Отягощенный перинатальный анамнез Г. мог быть сопутствующим, но не решающим фактором при формировании аномалий развития.

Носительство отцом пациентки сбалансированной транслокации является фактором риска повторного рождения в семье детей с хромосомными аномалиями. В соответствии с законами наследования, часть гамет мужчины будет содержать aberrантные хромосомы в несбалансированном состоянии, несущие риск для потомства. Теоретически, доля таких гамет должна составлять 50 %. Однако, как было установлено ранее, в силу специфического притяжения транслоцированных участков и гомологичных регионов на нормальных хромосомах, в мейозе происходит

неслучайное расхождение хромосом, а доля аномальных гамет может повышаться [1].

Учитывая сказанное, и в соответствии с действующими медицинскими регламентами, при установленном семейном носительстве хромосомной аномалии во время последующих беременностей мать пробанда должна будет проходить процедуру пренатальной инвазивной диагностики с генетическим анализом кле-

ток плода. Технические и кадровые возможности МГК ГАУЗ КОКБ позволяют полноценно осуществить такое медико-генетическое сопровождение семьи. Цитогенетический анализ клеток плода на ранних этапах эмбрионального развития позволит выявить генетически дефектный плод и поставить в известность семью для принятия решения о целесообразности продолжения беременности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Young, Ian D. Introduction to risk calculation in genetic counseling /Ian D. Young. – New York: Oxford University Press, 2007. – 241 p.
2. Баранов, В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека /В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 640 с.
3. Shaffer, L.J. ISCN 2013. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013) /L.J. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. – Basel: Karger, 2013. – 140 p.
4. Sebold, C.D. Partial trisomy 2q: report of a patient with dup(2)(q33.1q35) /C.D. Sebold, S. Romie, J. Szymanska et al. //Am. J. of Med. Genetics. – 2005. – V. 134. – P. 80-83.
5. Romain, D.R. Partial trisomy for 2q in a patient with dir dup(2)(q33.1q35) /D.R. Romain, N.G. Mackenzie, D. Moss et al. //J. Med. Genet. – 1994. – V. 31. – P. 652-653.
6. Zabel, B. Partial trisomy 2q and familial translocation t(2;12)(q31;q24) /B. Zabel, S. Hansen, W. Hartmann //Human Genetics. – 1976. – V. 32(1). – P. 101-104.
7. Schinzel, A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man /A. Schinzel. – Berlin; New York: de Gruyter, 2001. – 966 p.



Статья поступила в редакцию 7.09.2015 г.

Волкова Ю.В., Сидоренкова Н.Б., Титова З.А., Фефелкина Н.С.
*Алтайский государственный медицинский университет,
Алтайская краевая клиническая детская больница,
г. Барнаул*

РОЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ОПТИМИЗАЦИИ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В статье представлен случай симптоматической фокальной эпилепсии, с плохо контролируруемыми приступами, и недостаточной эффективностью базисной противоэпилептической терапии. Пациенту был проведен терапевтический лекарственный мониторинг, что позволило выявить токсический уровень вальпроевой кислоты и провести коррекцию антиэпилептической терапии в виде снижения дозы вальпроевой кислоты до 20 мг/кг в сутки и назначения второго антиэпилептического препарата нового поколения леветирацетам в дозе 125 мг 2 раза в сутки. Уже через 2 недели от начала лечения состояние больного улучшилось, поведенческие нарушения уменьшились, частота комплексных фокальных приступов снизилась вдвое.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтический лекарственный мониторинг; дети; эпилепсия; вальпроевая кислота.

Volkova Y.V., Sidorenkova N.B., Titova, Z.A., Fefelkina N.S.
Altai State Medical University, Barnaul

THE ROLE OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING IN OPTIMIZING ANTI-EPILEPTIC THERAPY ON THE CLINICAL CASE EXAMPLE

The article presents a case of symptomatic focal epilepsy with poorly controlled seizures and lack of efficiency of the basic antiepileptic therapy. The patient was held therapeutic drug monitoring, which revealed toxic levels of valproic acid and carry out the correction of antiepileptic therapy in the form of lower doses of valproic acid and 20 mg/kg/day and the appointment of the second antiepileptic drug levetiracetam new generation at a dose of 125 mg 2 times a day. Within 2 weeks of treatment the patient's condition improved, behavioral disorders decreased frequency of complex focal seizures reduced by half.

KEY WORDS: therapeutic drug monitoring; children; epilepsy; valproic acid.

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием детского возраста и занимает третье место в структуре болезней нервной системы. В настоящее время преобладает мн-

ение, что эпилепсия является тяжелым, но потенциально излечимым заболеванием [1]. Однако, при отсутствии терапии или ее неэффективности эпилепсия приводит к развитию личностных изменений, когни-