

© ШНАЙДЕР Н.А., ШАПОВАЛОВА Е.А., ДМИТРЕНКО Д.В.

**РОСТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА – БОЛЕЗНЬ ЦИВИЛИЗАЦИИ****Н.А. Шнайдер, д.м.н., проф.; Е.А. Шаповалова., Д.В. Дмитренко к.м.н., доц.**

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития», кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО; ФГУЗ «Клиническая больница №51 ФМБА России, научный отдел

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГОУ ВПО «КрасС ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздрава». E-mail: naschnaider@yandex.ru.

662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д.5, ФГУЗ «КБ №51 ФМБА России». E-mail: kb51@med26.krasnoyarsk.ru

**Резюме.** Статья посвящена актуальной проблеме накопления генетического груза и сочетания моногенной и хромосомной наследственной патологии у одного больного. Показана важность междисциплинарного подхода к диагностике и лечению данных заболеваний.**Ключевые слова:** генетика, хромосомные заболевания, моногенные болезни, нейрокожный синдром (факоматоз), педиатрия, клинический случай.

**Введение.** Наследственные заболевания – это болезни, причиной которых являются вредные мутации (стойкие количественные и качественные нарушения) в наследственном аппарате клеток (в гаметах, зиготе и первых бластомерах). Наследственные болезни классифицируются как хромосомные болезни, причиной которых являются хромосомные мутации (абберации), выражающиеся в изменении структуры хромосомы, и геномные мутации, выражающиеся в изменении числа хромосом. Моногенные болезни, причиной которых являются вредные мутации на уровне гена, выражающиеся в замене, вставке, выпадении нуклеотида или экспансии нуклеотидных повторов. Полигенные (мультифакториальные) болезни обусловлены взаимодействием большого числа генов (полигенной предрасположенностью) и внешних факторов. Хотя эти болезни часто носят семейный характер, они наследуются сложным образом и риск заболевания у родственников ниже, чем при моногенных болезнях. В настоящее время более 4500 болезней классифицируется как генетические заболевания. Только небольшая часть из них картирована и для еще меньшей установлен биохимический механизм, с помощью которого ген осуществляет свою функцию [4].

Генетический груз популяции можно также назвать «ценой эволюционного потенциала», так как механизмы, создающие наследственную изменчивость (такие, как мутации или поток генов) и постоянно предохраняющие вредные гены от элиминации, ответственны за этот груз. Генетический груз, связанный с эволюционным потенциалом, представляет собой результат стабилизирующего отбора, элиминирующего

все худшие генотипы. В сущности, каждый механизм, способствующий накоплению наследственной изменчивости, создает свой собственный генетический груз. Наследственная изменчивость популяций управляется тремя группами факторов: 1) приток нового генетического материала за счет мутаций и иммиграции; 2) разрушение этой изменчивости отбором и случайностью выборки; 3) защита накопленной изменчивости цитофизиологическими механизмами и экологическими факторами. Генетический груз включает, с одной стороны, патологические генные мутации, наследуемые от родителей и прародителей, и называемые сегрегационным грузом, если в виде болезни проявляются рецессивные или нелетальные доминантные мутации генов (от лат. segregatio – выщепление). С другой стороны, определенную часть этого груза составляют новые, вновь возникшие, генные мутации (в результате мутагенных влияний внешней среды). Они не прослеживаются в восходящих поколениях и составляют так называемый мутационный генетический груз. Согласно данным Н.П. Дубинина, частота спонтанных генных мутаций установлена в пределах 10 геномов на поколение. В геноме человека имеется около 100000 генов. Расчеты показывают, что примерно у 10% людей возникают новые мутации, вызванные мутагенным воздействием факторов окружающей среды (радиационный фон Земли, действие продуктов сжигания топлива, влияние вирусов). Безусловно, частота мутаций будет значительно выше в условиях антропогенного загрязнения внешней среды. Каждый человек наследует, как минимум, 10 скрытых мутаций, опасных для здоровья. В целом по А. Кнудсону (1986), величина

постнатального генетического груза составляет 0,2, то есть у 20% членов популяции существует вероятность развития наследственных болезней (моногенных, полигенных или связанных с мутациями генов соматических клеток). Генетический груз проявляется как бесплодие и спонтанные аборт, выкидыши и мертворождения, врожденные пороки и умственная отсталость [3].

Достижение высокого уровня качества современной медицинской помощи, включая патогенетическое, симптоматическое лечение и реабилитационные мероприятия, приводит к увеличению продолжительности жизни и достижения фертильного возраста у больных с моногенной и хромосомной наследственной патологией в развитых странах, приводя, соответственно, к рождению детей с сочетанием моногенной и хромосомной наследственной патологией. Об этом важно помнить врачам различных специальностей (неонатологам, педиатрам, семейным врачам, неврологам, офтальмологам, дерматовенерологам и др.).

В данной статье мы предлагаем вниманию читателей собственные клинические наблюдения, иллюстрирующие сочетание моногенной и хромосомной наследственной патологии у одного больного.

**Клинический случай №1** приводим с целью демонстрации сочетания моногенного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования (множественная экзостозная хондродисплазия) и геномной мутации (болезнь Клайнфельтера) у 4-летнего мальчика, который унаследовал моногенное заболевание - по линии матери, а хромосомное заболевание по линии отца.

**Хондродисплазия** (chondrodysplasia; греч. chondros хрящ + dysplasia дисплазия) - группа редких наследственных болезней, характеризующихся нарушениями развития скелета, которые связаны с изменениями нормального процесса окостенения хрящевой ткани, ее недостаточным или избыточным образованием [10, 11]. Различают эпифизарные, физарные (physis - ростковая зона) и метафизарные дисплазии. К физарным дисплазиям относятся ахондроплазия, гипохондроплазия, экзостозная хондродисплазия, а также локальные формы хондродисплазии: юношеский эпифизиолиз головки бедренной кости, искривление верхнего конца большеберцовой кости (болезнь Эрлахера-Блаунта), деформация дистального конца лучевой кости (болезнь Маделунга).

Экзостозная хондродисплазия (син.: экзостозы, экзостозная болезнь) проявляется образованием на поверхности костей единичных или множественных костно-хрящевых образований. Заболевание обусловлено мутацией гена - супрессора опухолевого роста (EXT1), локализованного на длинном плече 8-ой хромосомы в позиции 24.11 и 24.13 (8q24.11-q24.13), наследуется по аутосомно-доминантному типу [14, 16]. Множественные экзостозы наследуются; единичные, как правило, по наследству не передаются. Заболевание обычно выявляется в детском и подростковом возрасте. По данным М.В. Волкова (1974), это заболевание составляет 27% от всех первичных опухолей и опухолеподобных дисплазий скелета у детей, а по данным Adler (1983), костно-хрящевые экзостозы среди доброкачественных опухолей костей встречаются в 40%

случаев. При этом заболевании в процессе роста группа хрящевых клеток отщепляется от ростковой пластинки и вырабатывает костное вещество, которое формирует костно-хрящевые выросты (экзостозы) обычно на метафизе или диафизе кости. Рост экзостоза прекращается к моменту полового созревания [12]. Клиническая симптоматика зависит от формы заболевания, локализации, размеров экзостозов, их формы и взаимоотношения с окружающими органами и тканями. Клиническая характеристика экзостозов типична: у зон роста появляются неподвижные, безболезненные, не спаянные с мягкими тканями образования костной плотности. Наиболее характерна локализация экзостозов на костях, образующих коленный сустав, на верхнем отделе плечевой кости, на предплечьях, лопатках, ребрах, на верхнем отделе бедренной кости, на фалангах стоп (подногтевые экзостозы Дююитрена). Число экзостозов может быть очень значительно. Рост экзостозов сопряжен с формированием деформаций [10, 12]. Заболевание встречается в двух формах: множественная экзостозная хондродисплазия и солитарный костно-хрящевой экзостоз. Как солитарные, так и множественные костно-хрящевые экзостозы могут поражать любую кость. Излюбленной локализацией являются метафизы длинных трубчатых костей. В 48% от всех костно-хрящевых экзостозов выявляются поражения дистального метафиза бедренной кости, проксимальных метафизов плечевой и большеберцовой костей. При множественной форме экзостозной хондродисплазии нередко на первый план выступают такие симптомы, как низкорослость, косорукость, деформация коленных суставов. Большие экзостозы нередко являются причиной тяжелых деформаций, обусловленных выбуханием экзостоза за пределы кости, его давлением на соседнюю кость и ее искривлением, нарушением эпифизарной зоны роста и недоразвитием эпифиза. Последнее часто приводит к развитию лучевой или локтевой косорукости (при недоразвитии эпифиза лучевой или локтевой кости), вальгусной или варусной деформации [12].

**Синдром Клайнфельтера.** Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. До периода полового созревания мальчики с добавочной X хромосомой развиваются нормально, лишь с небольшим отставанием в психическом развитии. Генетический дисбаланс в связи с добавочной X-хромосомой клинически проявляется в период полового созревания в виде недоразвития яичек и вторичных мужских половых признаков. Больные имеют высокий рост, женский тип телосложения, гинекомастию, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка. Яички уменьшены, гистологически обнаруживаются дегенерация герминативного эпителия и гиалиноз семенных канатиков. Больные бесплодны (азооспермия, олигоспермия) [3, 4].

**Клинический случай №1.** Больной К., 4 года. Родители мальчика обратились на прием в Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга «Университетской клиники» в марте 2009 г. Из анамнеза известно, что течение настоящей беременности без особенностей, но в первом и втором триместрах беременности отмечался гипертонус

матки. Роды в срок, через естественные родовые пути, стимулированные. Вес при рождении 2,700 кг, рост 50 см. Закричал сразу, прикладывание к груди сразу после рождения, но грудь ребенок не сосал. Новорожденный переведен на искусственное вскармливание, вялое сосание, быстро утомлялся при сосании молочной смеси через силиконовую соску из бутылочки, часто делал паузы (отдыхал).

Дебют экзостозной хондродистрофии заболевания с рождения, когда родители заметили у ребенка искривление костей предплечья левой верхней конечности, наличие экзостоза в области эпифиза V пальца левой стопы. Наблюдался у невролога в ККДБ (г. Красноярск), по данным цитогенетического исследования установлен диагноз синдрома Клайнфельтера (кариотип 48,XXY [20]). С 1 года жизни установлен диагноз экзостозной болезни, с этого времени родители заметили необычное выражение лица с гипомимией («застывшим» выражением лица), задержку роста по сравнению с половозрастными нормативами. В первые 2 года жизни мальчик наблюдался в ККДБ, проводилось неспецифическое лечение (семакс, пирарцетам, кавинтон, поливитамины), рекомендации по диете и образу жизни не давались. На момент настоящего обследования по данным рентгеноскопии костей верхних конечностей диагностирован консолидированный перелом лучевой кости (спонтанный).

В течение последних 2-х лет отмечались частые простудные заболевания, дважды переболел пневмонией. Со слов матери, во время приема пищи бывают поперхивания и покашливание (не исключается наличие орофарингеальной дисфагии с пенетрацией и аспирацией частиц пищевого болюса во время приема пищи).

Объективно: отмечалась умеренная задержка роста и множественные экзостозы в области фаланг пальцев стоп с обеих сторон, деформация стоп по типу «стопы - качалки» (рис. 1) и множественные экзостозы в области фаланг пальцев кистей (рис. 2). Деформация черепа по типу «трилистника», микроцефалия, низкий рост волос, низкопосаженные и развернутые ушные раковины (рис. 3,4).

Кариотипирование (от 10.02.2009г.): кариотип мужской: 48,XXY [20] G-окраска (рис. 5.). Биохимический анализ крови: гиперфосфатемия (от 20.02.2009г. – 1,80 ммоль/л, от 24.02.2009г. – 1,90 ммоль/л) при норме от 1,45 до 1,78 ммоль/л. ЭЭГ - мониторинг сна и бодрствования (от 20.02.2009г.): корковая ритмика в состоянии пассивного бодрствования организована по возрасту, легкие регуляторные изменения биоэлектрической активности с дисфункцией на уровне неспецифических срединных структур, КЭЭГ сна соответствовала варианту нормы с сохраненными стадиями сна и типичными для каждой стадии сомнологическими компонентами, эпилептической активности фокального, генерализованного характера, а также патологического фокального замедления ритмики не зарегистрировано, эпизоды спонтанной двигательной активности до засыпания и эпизод пробуждения не сопровождались какими-либо предшествующими фокальными или генерализованными эпилептиформными изменениями



Рис. 1. Больной К., 4 года, с множественной метаэпифизальной дисплазией с драфизмом (карликовостью), в сочетании с синдромом Клайнфельтера: показаны множественные экзостозы в области фаланг пальцев стоп с обеих сторон, деформация стоп по типу «стопа-качалка» [фото Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповаловой, 2009].



Рис. 2. Больной К., 4 года, с множественной метаэпифизальной дисплазией с драфизмом (карликовостью), в сочетании с синдромом Клайнфельтера: показаны множественные экзостозы в области фаланг пальцев кистей [фото Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповаловой, 2009].



Рис. 3. Больной К., 4 года, с множественной метаэпифизальной дисплазией с драфизмом (карликовостью), в сочетании с синдромом Клайнфельтера: показана деформация черепа по типу «трилистника», микроцефалия, низкий рост волос, низкопосаженные и развернутые ушные раковины [фото Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповаловой, 2009].



Рис. 4. **Больной К., 4 года**, с множественной метаэпифизальной дисплазией с брахидактием (карликовостью), в сочетании с синдромом Клайнфельтера: показан низкий рост ребенка и типичные деформации конечностей [фото Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповаловой, 2009].

на ЭЭГ. Консультация ортопеда (от 15.04.2009г.): рекомендовано освидетельствование на МСЭ по месту жительства. Рентгенография голеностопных суставов (от 15.04.2009г.): уменьшение зоны роста в области метафизов большеберцовой и малоберцовой костей с обеих сторон, краевые мелкие экзостозы в области эпифизов большеберцовых костей, крупные экзостозы в области костей предплюсны с обеих сторон, мелкие краевые экзостозы в области костей плюсны с обеих сторон (фаланги пальцев не визуализированы); рентгенография локтевых суставов, костей предплечий и лучезапястных суставов (от 15.04.2009г.): крупные трехгранные краевые экзостозы в области проксимальных эпифизов лучевой и локтевой костей с обеих сторон, формирующиеся экзостозы в области метафизов и эпифизов плечевой кости с деформацией суставной щели локтевого сустава с обеих сторон, деформация и краевые узур в области головок и шиловидных отростков локтевой и лучевой костей с обеих сторон, повышенная оссификация замыкательных пластинок, мелкие краевые экзостозы в области головок

костей пястны (фаланги пальцев и межфаланговые суставы не визуализированы).

Наследственный анамнез отягощен по линии отца и матери. Сибс 9 лет, здоров (со слов матери), но не обследован. По материнской линии наследуется: «множественная метаэпифизарная хондродисплазия с брахидактием». У матери пробанда (31 год) с дебютом с 2-х летнего возраста, старшая сестра матери пробанда – здорова, но не обследована. Дедушка по материнской линии страдает «экзостозной болезнью» (55 лет), старший брат дедушки (57 лет) – клинически здоров, но не дообследован. Мать дедушки по материнской линии (прабабушка) умерла в 76 лет, причина смерти не уточнена (предположительно, сердечно-сосудистая патология), страдала «экзостозной болезнью»; у нее был младший брат и три сестры (прабабушка вторая дочь в семье). У сестры прабабушки заболевание протекало в мягкой форме, не было диагностировано при жизни, но у ее единственного сына была «экзостозная болезнь» (умер рано от алкоголизма, возраст смерти на момент консультации уточнить не удалось) (рис. 6). По отцовской линии хромосомное заболевание у двоюродного дедушки сибса болезнь Клайнфельтера.

Клинический диагноз: **Множественная метаэпифизальная дисплазия с брахидактием (карликовостью), аутосомно-доминантный тип наследования, тяжелой**



Рис. 5. **Больной К., 4 года**, с множественной метаэпифизальной дисплазией с брахидактием (карликовостью) в сочетании с синдромом Клайнфельтера (мозаицизм 49, XXXY [25]/48, XXXY [20]): показан результат кариотипирования.

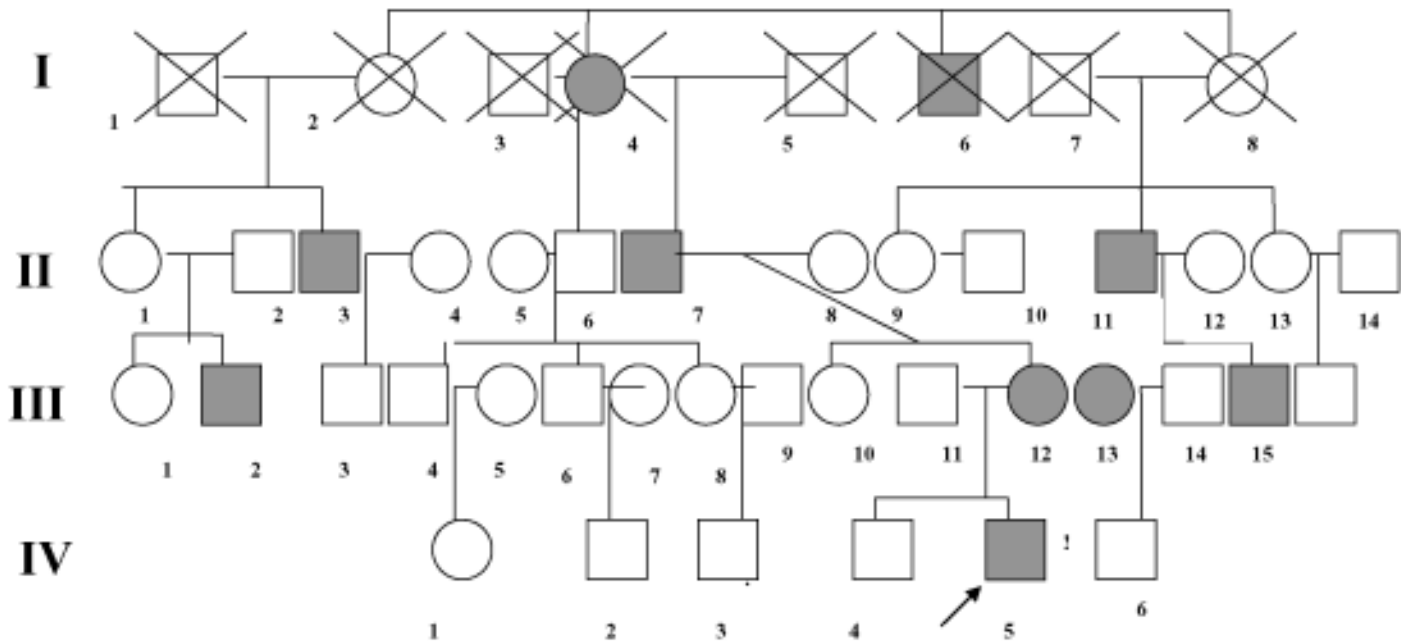


Рис. 6. **Родословная пробанда К., 4 года.** Множественная метаэпифизарная хондродисплазия с драфизмом, аутосомно-доминантный тип наследования. Синдром Клайнфельтера (48, XXXY [24]). Легенда: IV, 5 – пробанд К., 4 года, диагноз Множественная метаэпифизарная хондродисплазия с драфизмом, синдром Клайнфельтера; III, 12 – мать пробанда, диагноз: «множественная метаэпифизарная хондродисплазия»; III, 13 – тетя пробанда по материнской линии не дообследована; II, 7 – дедушка пробанда по материнской линии, диагноз «множественная метаэпифизарная хондродисплазия»; II, 3 – двоюродный дедушка пробанда – клинически здоров, но не дообследован; I, 4 – прабабушка пробанда по материнской линии умерла в 76 лет, страдала «множественная метаэпифизарная хондродисплазия».

степени, непрерывно прогрессивный тип течения, с задержкой роста трубчатых костей, множественными экзостозами в области эпифизов лучевых, локтевых, плечевых, большеберцовых и малоберцовых костей, фаланг пальцев кистей и стоп с обеих сторон, с бочкообразной деформацией грудной клетки, формированием деформирующей контрактуры левого локтевого сустава, плосковарусной деформацией стоп, микростомией, блефарофимозом, эпикантом, телекантом, гипертелоризмом, микрогнатией, орофарингеальной дисфагией 2 ст. с пенетрацией частиц пищевого болюса в преддверие гортани, синофризом, низкопосаженными и развернутыми ушными раковинами, гирсутизмом, клиновидной деформацией концевых фаланг мизинцев обеих кистей, деформацией черепа по типу «трилистника», микроцефалией с задержкой психомоторного развития, грубой задержкой речевого развития. Синдром Клайнфельтера (мозаицизм 49, XXXXY [25]/48, XXXY [20]). Сопутствующее заболевание: Иммунодефицитное состояние.

Второе клиническое наблюдение демонстрирует моногенное заболевание группы факоматозов (болезнь Гиппеля-Линдау) и геномной мутации (синдрома Шерешевского - Тернера) у 19-летней девушки, унаследовавшей моногенное заболевание по линии матери, а хромосомное заболевание явилось результатом спонтанной мутации (de novo).

По современным представлениям, цереброретинальный ангиоматоз Гиппеля-Линдау (ретиноцеребровисцеральный ангиоматоз), является системным новообразованием сосудов вследствие генетически обусловленного порока развития капилляров [7, 15]. Заболевание обусловлено мутацией гена - супрессора опухолевого роста (VHL), локализованного

на коротком плече 3-й хромосомы в позиции 26-25 (3 p26- p25), наследуется по аутосомно-доминантному типу (рис. 7).

Системный цереброретиналовисцеральный ангиоматоз (син.: цереброретинальный ангиоматоз; болезнь Гиппеля-Линдау; болезнь Гиппеля-Чермака; кистозный ангиоматоз сетчатки) – факоматоз, который

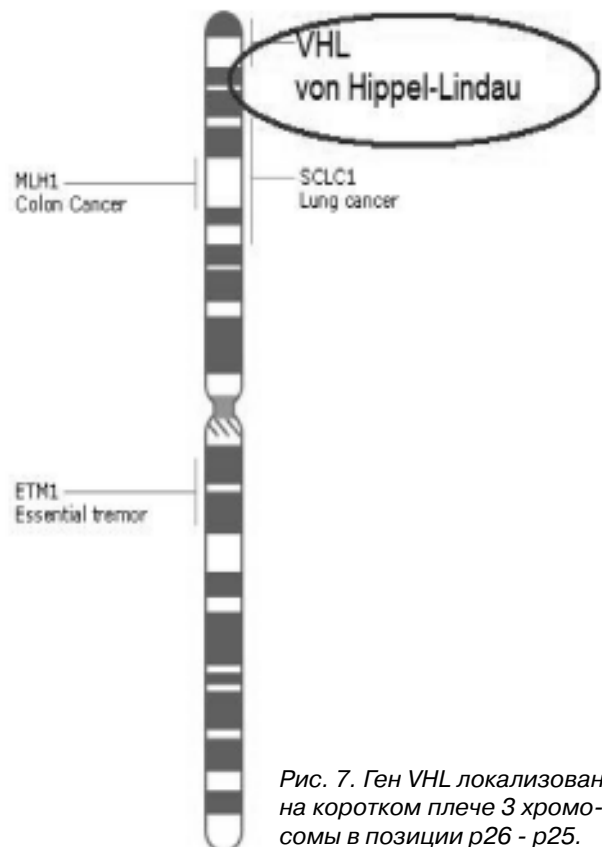


Рис. 7. Ген VHL локализован на коротком плече 3 хромосомы в позиции p26 - p25.

проявляется ангиоретикуломатозом мозжечка, спинного мозга, опухолями поджелудочной железы, почек и других органов в сочетании с ангиоматозом сетчатки. Заболевание чаще дебютирует после 18 лет. На коже больного можно обнаружить мелкие ангиомы величиной до 1-2 мм, на которые больные часто не обращают внимание [13, 14]. Первые симптомы заболевания обычно обусловлены поражением сетчатки, мозжечка или полушарий большого мозга. Ангиома формируется во внутренней части сетчатки и по мере роста занимает всю её толщину. При значительном росте ангиомы питающие её сосуды увеличиваются и располагаются на всём протяжении от ангиомы до диска зрительного нерва. Сосуды, преимущественно вены, резко расширены и штопорообразно извиты. Развиваются ишемия сетчатки, интравитреальный отёк, кистозная дегенерация центральной зоны сетчатки, появляются кровоизлияния. Возможна экссудативная отслойка сетчатки. Ангиоретикулома мозжечка (полушарий большого мозга) представляет собой опухолевый узел красного или вишневого цвета, ограниченный от окружающей ткани. Чаще всего маленькая сосудистая опухоль находится внутри большой кисты, наполненной ксантохромной жидкостью. Киста легко обнаруживается с помощью нейровизуализирующих методов исследования, а опухолевидный узел иногда не находит отражения в заключениях КТ - исследования. Если на дооперационном этапе диагноз системного наследственного заболевания не был поставлен, то хирург идет на эвакуацию кисты, не замечая маленького опухолевидного узла, который при нарушении его целостности дает массивные кровотечения, что, в свою очередь, может явиться причиной гибели пациента. Ангиоретикулому мозжечка обозначают как «опухоль Линдау» [7,8].

По литературным данным, в полушариях мозга и спинном мозге ангиоретикуломы встречаются значительно реже, чем в мозжечке. Поражение сетчатки часто бывает первым, а иногда и единственным симптомом заболевания. Ангиоретикуломы сетчатки имеют вид клубков ярко-красного и желтоватого цвета, к которым подходят расширенные артерии и вены. Ангиоматоз сетчатки обозначают как «опухоль Гиппеля». Множественные аневризмы обычно располагаются на периферии сетчатки и склонны к кистозному перерождению. В дальнейшем может развиться отслойка сетчатки, глаукома, катаракта, слепота. В 50% случаев поражаются оба глаза. В 60-70% случаях поражаются почки, надпочечники, поджелудочная железа. Реже придатки яичек, печень, легкие, селезенка. Нередко опухоли внутренних органов протекают бессимптомно. Очень важно поставить диагноз системного поражения кожи и ЦНС до оперативного вмешательства. Это помогает предположить гистологию кистозной опухоли (подумать об ангиоретикуломе) и использовать хирургическую, позволяющую избежать массивного кровотечения [2,9].

**Синдром Шерешевского-Тернера** - единственная форма моносомии у живорожденных. Не менее 90% зачатий с кариотипом 45,X abortируются спонтанно. Частота синдрома Шерешевского-Тернера равна 1:2000-1:5000 новорожденных девочек. Цитогенетика синдрома многообразна. Наряду с истинной моносомией (45,X) во всех клетках встречаются и

другие формы хромосомных аномалий по половым хромосомам. Это делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы [46, X, Xp-; 46, X, Xg-], изохромосомы [46, X, I (Xg); 46, X, I (Xp)], кольцевые хромосомы [46, X, R, (X)], а также различные виды мозаицизма. Лишь 50-60% пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера имеют простую полную моносомию (45,X). Единственная X-хромосома в 80-85% случаев имеет материнское происхождение и лишь в 15-20% - отцовское. Клинически синдром Шерешевского-Тернера проявляется в 3 направлениях: 1) гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков; 2) врожденные пороки развития; 3) низкий рост. Со стороны половой системы отмечаются отсутствие гонад (агенезия гонад), гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, недоразвитие молочных желез, недостаточность эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов. У детей с синдромом Шерешевского-Тернера часто (до 25% случаев) встречаются врожденные пороки сердца и почек. Внешний вид больных типичен: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками (птеригумом), лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий – у новорожденных и детей грудного возраста; отставание в росте и в развитии вторичных половых признаков – у подростков; нарушение скелета, черепно-лицевые дизморфии, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, остеопороз, бочкообразная грудная клетка, низкий рост волос на шее, антимонголоидный разрез глазных щелей, птоз, эпикант, ретрогения, низкое расположение ушных раковин – у взрослых. Рост взрослых больных на 20-30 см ниже среднего. Тяжесть клинических (фенотипических) проявлений зависит от многих факторов, в том числе от типа хромосомной патологии (трисомия, делеция, изохромосома). Мозаичные формы болезни, как правило, имеют сглаженные клинические проявления в зависимости от соотношения клонов клеток с кариотипами 46XX:45X [3,4].

**Клинический случай №2.** Больная П., 19 лет, обратилась впервые в Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга в июне 2009 г. С детского возраста наблюдается с синдромом Шерешевского-Тернера (моносомия X), получает заместительную терапию (рис. 8). В октябре 2007 г. перенесла сочетанную автодорожную травму с ЧМТ (шибом головного мозга средней степени). Дважды оперирована (в условиях общей и спинальной анестезии) по поводу переломов нижних конечностей. За время лечения отстала от учебного курса в средней общеобразовательной школе, в мае-июне 2008 г. активно готовилась к выпускным экзаменам (11 класс), недосыпала. На этом фоне впервые развился комплексный психомоторный приступ с фонаторными и речевыми автоматизмами в ночное время суток, когда пациентка позвонила родственникам в другой город и произносила «непонятные слова и звуки», приступ амнезировала. Противозащитные препараты не назначались. В июле 2008г. оперирована в нейрохирургическом отделении Дорожной больницы на станции Новосибирск, в послеоперационном периоде стали повто-



Рис. 8. **Больная П., 19 лет**, с болезнью Гиппеля-Линдау (цереброретинальный ангиоматоз) в сочетании с синдромом Шерешевского-Тернера: показан результат кариотипирования (45,X).

ряться комплексные психомоторные приступы с амбулаторными и жестовыми автоматизмами (ходила по палате, разливала воду и пр.), приступы амнезирования, в постприступном периоде была заторможенной. Консультант-психиатр клиники рекомендовал назначение нейролептиков по поводу «Органического заболевания головного мозга сложного генеза с амнестическим синдромом, эпилепсией, регрессирующее течение», в то время как консультант-эпилептолог рекомендовал назначение противоэpileптического препарата – финлепсина. Несбалансированная терапия и плохая переносимость лекарственных препаратов привели к резкому учащению и отягощению эпилептических приступов, которые стали серийными и статусными. В межприступный период у пациентки флюктуировал уровень настроения. Приступы сопровождалась дисфорически - аффективным компонентом. В течение последних месяцев пациентка принимает депакин-хроно 900 мг/сут, на этом фоне приступы купированы и в течение последнего месяца отмечено исчезновение приступов, но длительный мониторинг ЭЭГ не проводился.

Объективно: задержка роста, вторичные половые признаки развиты умеренно, оволосенение по женскому типу, скудное, менструации регулярные, скудные (принимает сбалансированную заместительную гормонотерапию). На коже конечностей и туловища выявлены множественные пигментные невусы с и без гипертрихоза, а также звездчатые пигментные невусы с максимальным размером до 1,0 x 1,0 см, одиночные мелкие участки телеангиоэктазий и мелкие (с маковое зерно) кавернозные ангиомы. Микрохирургическое тотальное удаление сосудистой мальформации правой теменно-затылочной области проводилось 30.07.2008г. из автоматической трепанации под нейронавигационным контролем в дорожной клинической больнице на станции «Новосибирск-главный».

Данные МРТ головного мозга (от 13.07.2008г.): сосудистая мальформация правой теменной доли кавернозного типа с мелкими кровоизлияниями, умеренное расширение субарахноидального пространства лобных областей, базальных цистерн мозга, умеренно

выраженная внутренняя гидроцефалия необтурационного генеза. Гистологическое исследование (от 30.07.2008 г.): кавернозная мальформация.

Офтальмологическое обследование (28.07.2008 г.): Visus OD \ OS = 0,6 \ 0,7; C – 1,5 D = 0,8 \ 0,9. Глазное дно: диск зрительного нерва гиперемирован слева, розовый справа, границы слегка растушеваны (больше слева), миопический конус, вены умеренно расширены, A/V = 1/3. Поля зрения в пределах нормы. Заключение: Постзастойная? нейропатия зрительных нервов обоих глаз.

Гормональное исследование (от 24.07.2008 г.): лютеинизирующий гормон 27, 29 МЕ/мл (норма: фол. Фаза 0,5-5,0 МЕ/мл, предовул. пик 15-30 МЕ/мл, лют. фаза 0,5-5,0 МЕ/мл, менопауза > 12 МЕ/мл); пролактин 11 нг/мл (норма 3,6-13,4 нг/мл); эстрадиол 5 пг/мл (норма: фол. фаза 0,6- 4,5 нмоль/мл, лют. Фаза 12,7-80 нмоль/мл, менопауза 0,3-3,2 нмоль/мл); прогестерон 2,16 нмоль/мл, менопауза 0,3-3,2 нмоль/мл); фолликулостимулирующий гормон 93,2 МЕ/л (норма: фол. фаза 1,8-10,5 МЕ/л, предовул. пик 4,5-12 ЕД/л, лют. фаза 1-8 МЕ/л, менопауза > 30 МЕ/л).

МРТ головного мозга (от 5.02.2009г.): МР картина последствий микрохирургического тотального удаления сосудистой мальформации правой теменно-затылочной области от 30.07.2008 г. Постоперационные кистозно-глиозные, атрофические изменения правой теменно-затылочной области с формированием порэнцефалической ликворной кисты. Участки кистозно-глиозных, атрофических изменений в правой затылочной доле, наиболее вероятно, посттравматического характера. Умеренно выраженная смешанная тетра-вентрикулярная заместительная гидроцефалия. Умеренно выраженная гипертрофия лимфоидной ткани задней стенки носоглотки с кистозными включениями, содержащими белковый компонент.

Наследственный анамнез отягощен по материнской линии, дедушка пробанда погиб в возрасте 45 лет, в анамнезе имел повторные геморрагические инсульты; мать пробанда не дообследована, объективно на момент консультации выявлены на теле множественные мелкие кавернозные ангиомы. Хромосомную патологию члены семьи больной П. отрицали (рис. 9).

Клинический диагноз: **Факоматоз (нейрокожный синдром), впервые выявленный: болезнь Гиппеля-Ландау (цереброретинальный ангиоматоз, семейная форма с аутосомно-доминантным типом наследования, с множественными кожными пигментными невусами, в том числе звездчатыми, одиночными мелкими туберозно-кавернозными ангиомами на туловище и конечностях, одиночной каверномой в теменно-затылочной области, области правого полушария (состояние после тотальной микрохирургической резекции каверномы в 2008 г.), симптоматическая фокальная (правополушарная) эпилепсия с комплексными психомоторными приступами с амбулаторными, жестовыми, фонаторными, речевыми автоматизмами, неполная клинко-электроэнцефалографическая ремиссия на фоне монотерапии АЭП (депакин-хроно 900 мг/сут). Астено-депрессивный синдром. Синдром Шерешевского-Тернера (типичная форма дисгенезии гонад, моносомный вариант).**

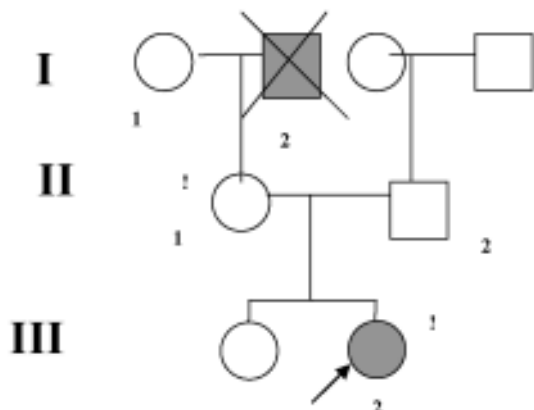


Рис. 9. Родословная больной П., 19 лет с болезнью Гиппеля-Линдау (цереброретинальным ангиоматозом) в сочетании с синдромом Шерешевского-Тернера (типичной формой дисгенезии гонад, моносомный вариант). Легенда: III, 2 – пробанд П., 19 лет, диагноз болезнь Гиппеля-Линдау, синдром Шерешевского-Тернера; I, 2 – дедушка пробанда по материнской линии диагноз болезнь Гиппеля-Линдау; II, 1 – мать пробанда, болезнь Гиппеля-Линдау.

**Заключение.**

Следует помнить, что с улучшением качества оказания медицинской помощи населению и строительством перинатальных центров врачи первичного звена здравоохранения должны быть насторожены в плане своевременной диагностики наследственной патологии и регулярно повышать уровень базовых знаний в области медицинской генетики, в связи с экономическими, медицинскими и социальными предпосылками к росту генетического груза в популяции развитых стран.

Авторы подчеркивают также важность преемственности между специалистами различного профиля и междисциплинарный подход к диагностике моногенной и хромосомной патологии человека.

**Список литературы:**

1. Аверьянов Ю.Н. Нейрокожные синдромы. – М., Медицина, 2003. – С. 27-35.  
 2. Балязин В.А., Кравченко М.И., Фомина-Чертоусова Н.А. Нейрокожные синдромы: клиника, диагностика. - М., Элиста: АПП «Джангар», 2001. 96 с.  
 3. Бочков Н.П. Клиническая генетика - М.: ГЭОТАР - Медика –

2006. - 480 с.  
 4. Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Жученко Н.А., Субботина Т.И., Филиппова М.Г., Филиппова Т.В., Гурко Н.С. Медицинская генетика. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 192 с.  
 5. Вархаловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике педиатра. – СПб.: «Феникс» - 2009. – 288 с.  
 6. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, отклонения, патология и превентивная терапия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1994. - Приложение 80. – С. 34.  
 7. Калинина Л.В., Гусев Е.И. Наследственные болезни метаболизма и факотомозы. – М., Медицина, 1980. – С. 120-135.  
 8. Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Болезнь Гиппеля-Линдау // Офтальмологические ведомости. – 2008. - № 2. – С. 70-76.  
 9. Berlis A., Schumacher M., Spreer J., Neumann H.P.H., van Velthoven V. Subarachnoid haemorrhage due to cervical spinal cord haemangioblastomas in a patient with von Hippel-Lindau // Acta Neurochirurgica. – 2003. – Vol. 145. – P. 1009-1013.  
 10. Bernard M.A., Hall C.E., Hogue D.A., Cole W.G., Scott A., Snuggs M.B., Clines G.A., LFjdecke H.J., Lovett M., Van Winkle W.B., Hecht J.T. Diminished levels of the putative tumor suppressor proteins EXT 1 and EXT 2 in exostosis chondrocytes // Cell. Motil. Cytoskeleton. – 2001. – Vol. 48. – P. 149-162.  
 11. Cheung P.K., Mc. Cormick C., Crawford B.E., Esko J.D., Tufaro F., Duncan G. Etiological point mutations in the hereditary multiple exostoses gene EXT 1: a functional analysis of heparin sulfate polymerase activity // J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 69. – P. 55-66.  
 12. Goldstein S.J., Shprintzen R.J., Wu R.H. Achondroplasia and obstructive sleep apnea: correction of apnea and abnormal sleepentrained growth hormone release by tracheostomy // Birth. Defects. Orig. Artic. Ser. – 1985. – Vol. 21. – P. 93-101.  
 13. Kreusel K.M., Bechrakis N.E., Neumann H.P.H., Foerster M.H. A sporadic case of von Hippel-Lindau disease with a secondary maculopathy as the presenting sign // Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2003. – Vol.81. – P. 309-310.  
 14. Seikaly M., Brown R., Baum M. The Effects of Recombinant Human Growth Hormone in Children With X-Linked Hypophosphatemia // Pediatrics. – 1997. – Vol. 100. - P. 879-884.  
 15. Sora S., Ueki K., Satio N., Kawahara N., Shitara N., Kirino T. Incidence of von Hippel-Lindau Disease in Hemangioblastoma Patients: the University of Tokyo Hospital Experience from 1954-1998 // Acta Neurochirurgica. – 2001. – Vol. 9. – P. 893-896.  
 16. Wuyts W., Van Hul W., De Boulle K., Hendrickx J., Bakker E., Vanhoenacker F., Mollica F., LFjdecke H.J., Sayli B.S., Pazzaglia U.E., Mortier G., Hamel B., Conrad E.U., Matsushita M., Raskind W.H., Willems P.J. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses // J. Hum. Genet. – 1998. - Vol. 62. – P. 346-354.

**GROWTH OF GENETIC CARGO – ILLNESS OF THE CIVILIZATION  
 N.A. Shnayder, E.A. Shapovalova, D.V. Dmitrenko**

Krasnoyarsk state medical university named after V.F. Voino – Yasenezkij, Department of medical genetics and clinical neurophysiology of Postgraduate Education Institute, Krasnoyarsk, RF

**Abstract.** in the lecture devoted to a urgent problem of accumulation of a genetic cargo and combination monogene and chromosomal of a hereditary pathology at one patient. The importance between discipline of the approach to diagnostics and treatment of the given diseases is shown.

**Key words:** genetics, chromosomal illnesses, monogene illnesses, neurocutaneous syndrome (phacomatosis), pediatrics, clinical case.

Статья поступила в редакцию 19.01.2010г.