



ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ СЕМЬИ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ СТРУКТУРНОЙ АБЕРРАЦИИ ХРОМОСОМЫ 6

© А. Н. Волков^{1,2}, Р. В. Оленникова³, О. И. Рытенкова³

¹ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»;

²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»;

³ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»

■ Обсуждается случай семейного носительства структурной хромосомной абберации del(6)(q24) в двух поколениях. Впервые выявленная у 2-летней девочки абберация стала поводом для семейного медико-генетического исследования, включая пренатальную цитогенетическую диагностику. Результаты клинико-генетического обследования пробанда сопоставлены с литературными данными.

■ **Ключевые слова:** частичная моносомия 6q; цитогенетическое исследование; медико-генетическое консультирование.

PARTICULARITY OF GENETIC COUNSELING IN CASE OF A FAMILY CARRIERS OF STRUCTURAL ABERRATION OF CHROMOSOME 6

© A. N. Volkov^{1,2}, R. V. Olennikova³, O. I. Rytenkova³

¹Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia;

³Kemerovo regional clinical hospital, Russia

■ We discuss the case of a family carriers of structural chromosomal aberration del(6)(q24) in two generations. For the first time revealed in 2 year old girl, the aberration has become a reason for family medical and genetic examination, including prenatal cytogenetic diagnosis. The results of clinical and genetic testing of the proband were compared with published data.

■ **Key words:** partial monosomy 6q; cytogenetic study; genetic counseling.

Введение

Современная медико-генетическая служба призвана оказывать населению широкий спектр медицинских услуг, от первичного осмотра пациента и консультирования семьи до проведения пренатальной диагностики с целью раннего выявления пороков развития и генетических нарушений у потомства. Эффективность и своевременность данных мероприятий определяется слаженностью работы отдельных звеньев службы, техническими возможностями, опытом персонала. Ниже приводится случай из практики МГК, демонстрирующий его возможности и место в современном здравоохранении.

Описание и анализ случая

В медико-генетической консультации ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово) наблюдалась пациентка И. с грубой задержкой развития. В возрасте 2 лет обследуемая не сидит, не ползает, не встает. Установлен отягощенный перинатальный анамнез: развитие 2-й беременности протекало на фоне курения матери, угрозы прерывания беременно-

сти, гестоза, многоводия, задержки развития плода. Вместе с тем наследственность по врожденной патологии, в том числе ВПС, не отягощена. В семье есть здоровый ребенок, мальчик 7 лет. Пробанд рождена в сроке 34–35 недель весом 1800 г, длина тела 44 см. Установлены ВПС, тетрада Фалло, в возрасте 8 мес. проведена операция. По результатам УЗИ головного мозга выявлена вентрикуломегалия.

При осмотре генетиком у пациентки И. выявлены множественные аномалии и микроаномалии развития. При несколько дисгармоничном телосложении голова брахицефальной формы, короткая шея. Отмечены выраженные челюстно-лицевые дисморфии: микрофтальмия, птоз век, широкий кончик носа, микростомия, опущенные углы рта, укороченный фильтр, высокое готическое небо. Ушные раковины диспластичные с гипоплазией завитка. Выявлены аномалии конечностей: клинодактилия мизинца, камптодактилия 3–4 пальцев рук, высокое стояние 2 пальцев стоп.

Собеседование с матерью И. и анализ результатов обследования во время беременности по-

казали невозможность идентификации признаков патологии у плода в данном случае. В соответствии с действующими нормативами женщина проходила трехкратное УЗ-обследование по месту жительства, по результатам которого не были выявлены пороки развития плода на всех этапах исследования. Концентрации сывороточных биохимических маркеров, анализируемых у беременной, находились в рамках популяционного уровня, характерного для региона. Результаты такого ретроспективного анализа состояния беременности не кажутся удивительными с учетом того, что выявляемые в ходе массового обследования беременных УЗ- и биохимические маркеры патологии плода ориентированы в первую очередь на выявление анеуплоидий, сопровождающихся грубыми пороками развития, которые отсутствовали у пробанда И. С другой стороны, для эффективного выявления врожденных аномалий на поздних этапах развития плода требуются высокие технические возможности и соответствующая квалификация персонала, недоступные в ряде территориальных женских консультаций, как в рассматриваемом нами случае.

По результатам осмотра И. было назначено цитогенетическое исследование. Анализ кариотипа показал наличие у пациентки частичной моносомии 6q с разрывом в сегменте q24 (рис. 1). Для уточнения происхождения аберрации было дополнительно проведено кариотипирование родителей И. Носителем аномалии оказался отец пациентки. Помимо делетированной хромосомы, во всех изученных клетках периферической крови мужчины присутствовала дополнительная маркерная хромосома (рис. 2). Морфология маркера, а также отсутствие каких-либо заметных клинических нарушений позволили сделать заключение о наличии у мужчины сбалансированной хро-

мосомной аберрации, делеции хромосомы 6 при сохранении в клетке ее фрагмента. Формула его кариотипа определена как 47,XY,del(6)(q24),+mar. Таким образом, с учетом данной находки установлена окончательная формула кариотипа И., 46,XX,del(6)(q24)pat.

Вместе с тем имеющиеся в нашем распоряжении цитогенетические методы не позволили установить происхождение и структуру маркерной хромосомы у отца пробанда. Для этого мужчине было рекомендовано проведение высокоточной процедуры FISH-анализа в одном из федеральных медико-генетических учреждений. На момент написания статьи такого исследования проведено не было.

Цитогенетическое исследование с однозначным установлением хромосомной аномалии позволяет провести сравнительный анализ данного случая и имеющихся литературных данных. Это поможет предположить исход носительства выявленной хромосомной аберрации, выявить возможные угрозы здоровью и спланировать характер медицинской помощи пациенту в дальнейшем. Ситуация осложняется вероятным влиянием на развитие обследуемой во внутриутробный период дополнительных негативных факторов. Поэтому по возможности следует отличить эффекты самой хромосомной аномалии от дополнительных тератогенных воздействий.

В каталоге несбалансированных хромосомных аберраций у человека Schinzel приводит результаты обследования нескольких пациентов с делецией длинного плеча хромосомы 6 (q24 → qter). Наиболее универсальные черты (микроцефалия, задержка психомоторного развития, расщепленное нёбо, диспластичные и низко расположенные уши и др.) нельзя считать специфическими атрибутами данной генетической аномалии. С другой

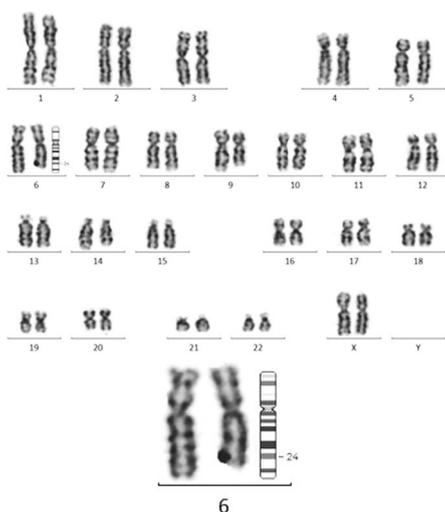


Рис. 1. Кариотип и аберрантная хромосома пациентки

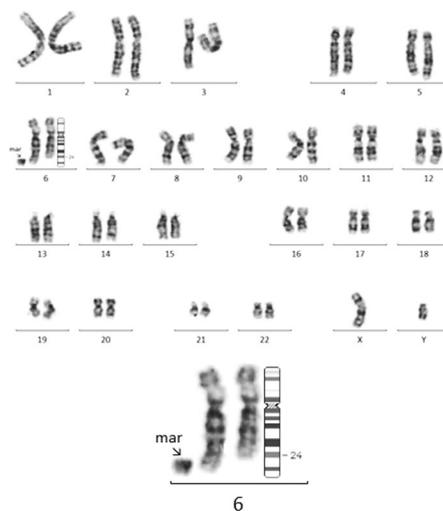


Рис. 2. Кариотип и аберрантная хромосома отца пациентки

стороны, каждый из пробандов имел какие-либо характерные отличия. Так, у 2-месячной пациентки выявлены гидроцефалия и микрофтальмия, 4-летний мальчик имел аномалию легочной вены и необычные кожные и ногтевые дефекты на пальцах рук, а у 4-летней девочки обнаружены косолапость в сочетании с рядом минорных аномалий [5].

О пороках сердечно-сосудистой системы при наличии терминальной делеции 6(q24.3) сообщают Meng et al. (1992). У 4-месячного пациента эхокардиография выявила дефект межжелудочковой перегородки и открытый артериальный проток как важнейшие элементы тетрады Фалло. Аналогично нашему наблюдению у ребенка обнаружены многочисленные челюстно-лицевые аномалии, в том числе арковидное нёбо (сопровожденное расщелиной мягкого нёба), микрогнатия. Шея короткая, имелись также дисморфии конечностей, не вполне соответствующие наблюдаемому нами случаю. Как и в предыдущих наблюдениях, авторы выявили у пациента уникальные черты: отсутствие мозолистого тела и имперфорированный анус [3].

Boy et al. (1998) попытались систематизировать результаты описания более 20 случаев делеций длинного плеча хромосомы 6 разной протяженности, от q21 → qter до q26 → qter, с целью определения постоянных диагностических признаков «синдрома терминальной делеции 6q». Наиболее универсальными были задержка психомоторного развития, гипотония, челюстно-лицевые дисморфии, деформированные и смещенные ушные раковины, короткая шея, аномалии конечностей и дефекты сердечно-сосудистой системы. Собственное изучение авторами случая del(6)(q22 → qter), в частности, выявило у новорожденного тетраду Фалло [2].

Наконец, в недавно опубликованной работе Nair et al. (2012) приводят клиническое описание 1,5-годовалой пациентки с кариотипом 46,XX,del(6)(q24 → qter). Многие черты совпали с выявленными в нашем случае аномалиями. Прежде всего, авторы обратили внимание на дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок и наличие открытого артериального протока. Отмечены брахицефалия, короткая шея. Многочисленные челюстно-лицевые дисморфии в числе прочих включали гипертелоризм, широкую спинку носа, высокое арковидное нёбо, микроретрогнатия, низко посаженные деформированные уши. В целом пациентка характеризовалась выраженной задержкой психомоторного развития и гипотонией, а МРТ головного мозга выявила частичный агенез мозолистого тела, двустороннее увеличение субарахноидального про-

странства и расширение третьего и латерального желудочков [4].

Таким образом, сопоставляя собственные данные с материалами других исследований, можно заключить, что выявленные у пациентки И. пороки развития и дисморфии не могут быть следствием только отягощенной беременности. Напротив, данные литературы свидетельствуют о наличии у обследуемых с частичной моносомией 6q ряда часто повторяющихся признаков, таких как пороки сердечно-сосудистой системы и челюстно-лицевые аномалии. К сожалению, нам не удалось обнаружить информацию о продолжительности жизни и состоянии здоровья пациентов с указанной хромосомной аберрацией в старшем возрасте.

На момент проведения цитогенетического обследования семья мать И. была беременна, женщине предложена процедура пренатальной инвазивной диагностики, несмотря на отсутствие пороков развития плода по результатам УЗИ в первом триместре беременности. Это обосновано тем фактом, что рождение в семье ребенка с хромосомной патологией или носительство семейной хромосомной аномалии является достаточным показанием для проведения пренатальной инвазивной диагностики, а методы неинвазивного исследования плода в данном случае не являются достаточно информативными. В сроке 15 недель и 3 дней беременности женщине проведена аспирация ворсин хориона, все манипуляции с биологическими образцами проводились согласно ранее опубликованным рекомендациям [1]. У плода был выявлен аномальный кариотип 46,XY,del(6)(q24)pat (рис. 3). Результаты цитогенетического исследования были доведены до сведения обследуемой врачом-генетиком, после чего женщиной было принято решение о прерывании беременности.

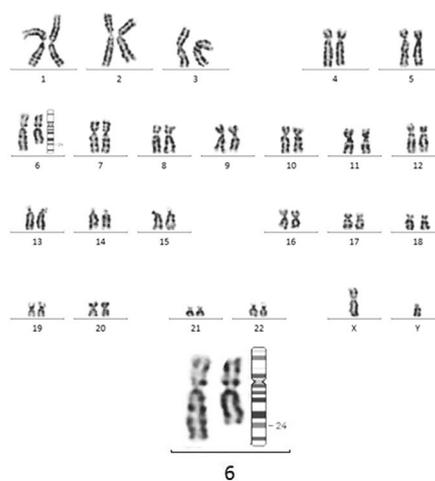


Рис. 3. Кариотип и аберрантная хромосома, выявленная в ходе пренатальной цитогенетической диагностики у плода

В соответствии со случайным принципом сегрегации хромосом при гаметогенезе вероятность унаследовать плодом отцовскую аномальную хромосому в каждом из последующих зачатий составляет 50%. Поэтому последующие беременности в данной семье также должны протекать под пристальным вниманием врачей-генетиков и сопровождаться инвазивной пренатальной диагностикой частичной моносомии 6q.

Статья представлена В. С. Барановым,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб.: Изда-во Н-Л; 2007.
2. McLeod D. R., Fowlow S. B., Robertson A., Samcoe D., Burgess I., Hoo J. J. Chromosome 6q deletions: a report of 2 additional cases and a review of the liter. *Am J of Med Gen.* 1990; 35 (1): 79–84.
3. Meng J. et al. Two patients with chromosome 6q terminal deletions with breakpoints at q24.3 and q25.3. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43 (4): 747–50.

4. Nair S. et al. Dysmorphic features and congenital heart disease in chromosome 6q deletion: A short report. *Indian J Hum Genet.* 2012; 18 (1):127–9.
5. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin, New York: De Gruyter; 2001.

References

1. Baranov V. S., Kuznetsova T. V. Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka [Cytogenetics of human embryonic development]. SPb.: Izdatelstvo N-L; 2007. (in Russian).
2. McLeod D. R., Fowlow S. B., Robertson A., Samcoe D., Burgess I., Hoo J. J. Chromosome 6q deletions: a report of 2 additional cases and a review of the liter. *Am J of Med Gen.* 1990; 35 (1): 79–84.
3. Meng J. et al. Two patients with chromosome 6q terminal deletions with breakpoints at q24.3 and q25.3. *American Journal of Medical Genetics.* 1992; 43 (4): 747–50.
4. Nair S. et al. Dysmorphic features and congenital heart disease in chromosome 6q deletion: A short report. *Indian J Hum Genet.* 2012; 18 (1):127–9.
5. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin, New York: De Gruyter; 2001.

■ Адреса авторов для переписки

Волков Алексей Николаевич — к. б. н., доцент. ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»; с. н. с., центральная научно-исследовательская лаборатория, ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а. **E-mail:** volkov_alex@rambler.ru.

Volkov Aleksey Nikolayevich — candidate of biological sciences, docent, Kemerovo State University; the senior research assistant, Central research laboratory, Kemerovo State Medical Academy. 650029, Kemerovo, Voroshilova St., 22 a, Russia. **E-mail:** volkov_alex@rambler.ru.

Оленникова Римма Витальевна — врач-генетик высшей квалификационной категории; медико-генетическая консультация. ГАУЗ здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница». 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22.

Olennikova Rimma Vitalievna — geneticist, medical-genetic consultation unit, Kemerovo regional clinical hospital. 650066, Kemerovo, Oktyabrsky ave., 22.

Рытенкова Оксана Ивановна — врач лабораторный генетик высшей квалификационной категории; медико-генетическая консультация. ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница». 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22.

Ritenkova Oksana Ivanovna — laboratory geneticist, medical-genetic consultation unit, Kemerovo regional clinical hospital. 650066, Kemerovo, Oktyabrsky ave., 22.