

УДК 616.8-007-056.7

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

С.Дж. Боконбаева, Х.М. Сушанло, Е.М. Мамбетсадыкова

Проведено обследование генеалогическим методом семей, имеющих детей с врожденными пороками развития (ВПР) ЦНС. Отмечена возможность повторного рождения детей со спинно-мозговой грыжей (СМГ), наследственной отягощенностью по отцовской и материнской линиям. При исследовании полиморфизма гена MTHFR обнаружена гомозиготность аллелей CC и AA в положении MTHFR.

Ключевые слова: генеалогический метод; пробанд; факторы риска; гомозиготность.

HEREDITARY FORMS OF CENTRAL NEUROLOGICAL SYSTEMS ON GENITAL MALFORMATIONS

S.Dzh. Bokonbaeva, Kh.M. Sushanlo, E.M. Mambetsadykova

The genealogical examination of families having babies with congenital malformation of central nervous system (CNS) has been conducted. The possibility of rebirth of children with cerebrospinal hernia hereditary loading on the paternal and maternal sides was found. During MTHFR gen's polymorphism research CC homozygote allele and AA homozygote allele in position MTHFR were found.

Key words: genealogical method; proband; risk factors; homozygote.

В структуре ВПР в Кыргызстане одним из наиболее часто встречающихся заболеваний являются пороки развития ЦНС [1–4]. Социальная и медицинская актуальность изучения пороков развития ЦНС сводится, в первую очередь, к выявлению комплекса экопатологических факторов риска формирования ВПР ЦНС и оценки ранговой значимости каждого из них для направленной профилактики с раннего антенатального периода, а в ряде случаев еще со стадии прогенеза, с периода формирования родительских гамет. Актуальна ранняя антенатальная диагностика, и в случае выявления тяжелой аномалии своевременное прерывание беременности [5, с. 8–14; 6].

Большинство ВПР имеют мультифакториальную этиологию. Однако нередко встречаются и наследственные формы. Они могут быть частью генетических синдромов или хромосомных анэуплоидий (трисомия 13-й и 18-й хромосом), несбалансированных структурных перестроек хромосом или генетических дефектов ферментативных систем [7]. К одним из генетических факторов, predisposing к развитию дефектов нервной трубки относятся мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), кодирующего ключе-

вой фермент фолатного обмена. Ген MTHFR локализован на 1p 36.3 хромосоме. Он является главной циркулирующей формой фолатов и первичным донором метила для метилирования гомоцистеина в метионин. Как известно, в защите эмбрионов от дефектов формирования нервной трубки важно адекватное количество аминокислоты метионина [8, с. 58]. Все вышеизложенное и обусловило актуальность наших генетических исследований.

Цель исследования – выявить частоту наследственных форм СМГ, значимость генетических мутаций и медико-биологических факторов риска их формирования для совершенствования профилактических мероприятий.

Материалы и методы. На базе ДКБ СМП было обследовано 32 семьи (отец, мать, ребенок), имеющих ребенка с ВПР ЦНС. Во всех случаях диагноз у детей был установлен врачами генетиком, детским хирургом и лабораторными исследованиями (рентгенологически, УЗИ и МРТ). Во всех семьях проводился анализ генеалогии, заболеваемости, выявлялась наследственная отягощенность. В лаборатории молекулярной генетики НИИ кардиологии КР проведены исследования мутаций гена MTHFR.

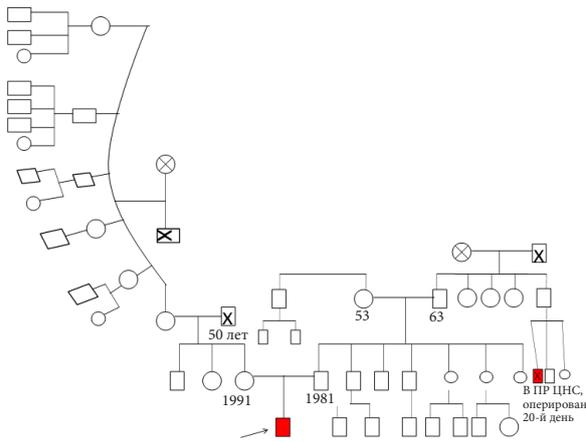


Рисунок 1 – Родословная семьи № 1

Результаты исследования и обсуждение. Генетическим методом наследственные формы СМГ были выявлены у 6 семей (18,8 %) из 32 обследованных. Наследственно отягощенными считались те семьи, в которых были предыдущие дети с пороком ЦНС, или ранее в роду отмечались случаи пороков ЦНС.

В семье № 1 ребенок от 1-й беременности, протекавшей с гестозом и анемией с первых дней, гайморит с 6-й недели беременности. Роды срочные, диагнозом: ВПР ЦНС, спинномозговая грыжа поясничного отдела, нижний вялый парализ, нарушение функции тазовых органов. Имеется косоплотность, аномалия развития левой нижней конечности: коленный сустав вывернут кзади. На УЗИ – гидроцефалия.

Наследственность отягощена по отцовской линии – это второй ребенок в родословной со спинномозговой грыжей, первый оперирован, умер на 20-й день жизни (рисунок 1).

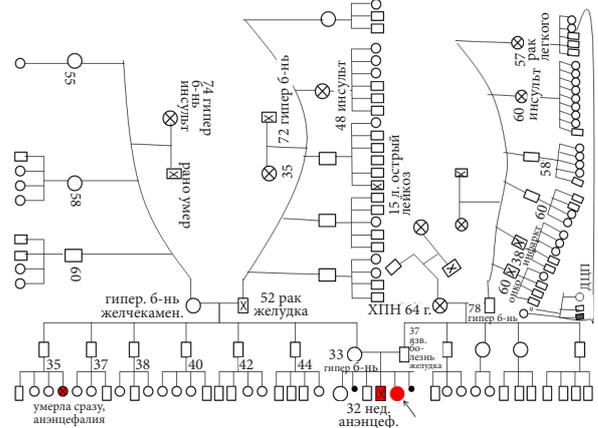


Рисунок 2 – Родословная семьи № 2

В семье № 2 уже рождался ребенок с анэнцефалией, умер. У больного выявлена СМГ пояснично-крестцового отдела, аномалия Арнольда – Киари с внутренней окклюзионной гидроцефалией. Наследственность отягощена по материнской линии – в 4-м поколении был еще один ребенок с анэнцефалией, умер сразу после родов (рисунок 2).

В этой семье по отцовской и материнской линиям наследственность отягощена гипертонической болезнью (8 больных в 3-х поколениях) и онкологическими заболеваниями (рак легкого, онкозаболевание грудной клетки, рак желудка, острый лейкоз, миома).

В семье № 3 выявлено два случая пороков ЦНС. Во время первой беременности, на 16-й неделе диагностировали СМГ, беременность была прервана на 26-й неделе. Второй случай – данная беременность. Ребенок родился со СМГ пояснично-крестцового отдела, прогрессирующей гидроцефалией. Наследственность у данного пробанда

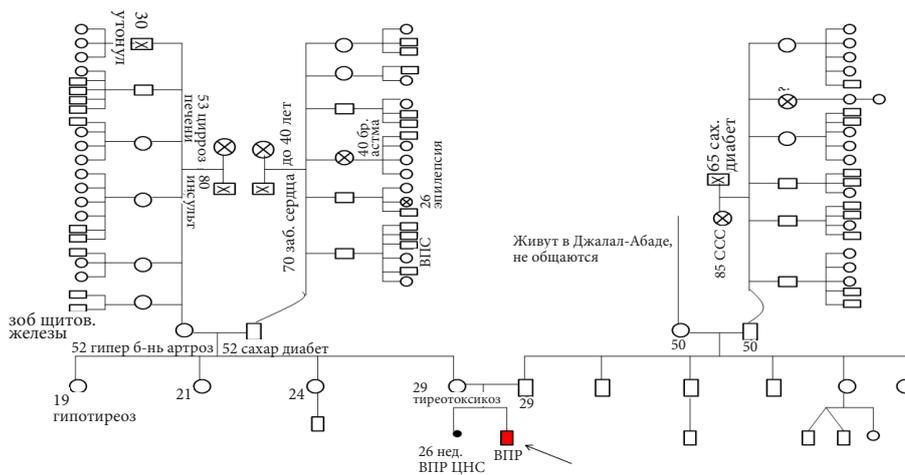


Рисунок 3 – Родословная семьи № 3

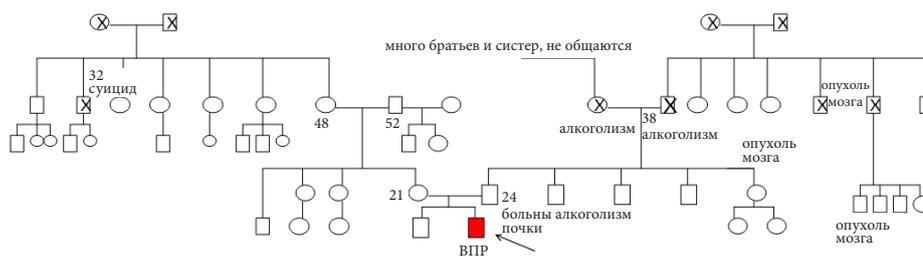


Рисунок 4 – Родословная семьи № 4

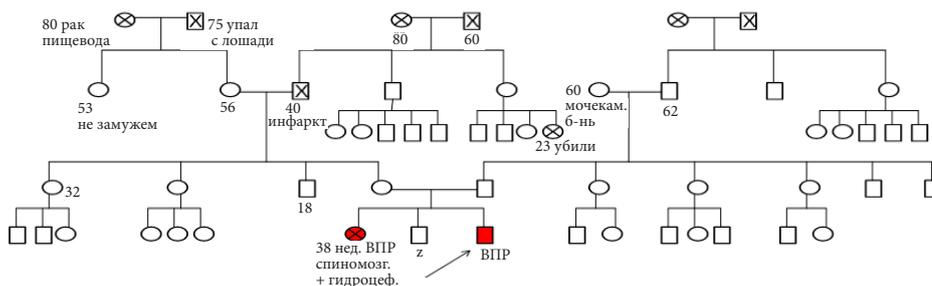


Рисунок 5 – Родословная семьи № 5

отягощена по линии матери заболеваниями щитовидной железы (4 индивида, один из них прооперирован), гипертонической болезнью (5 индивидов) и сахарным диабетом (рисунок 3).

В семье № 4 – пробанд от 2-й беременности. От 1-й беременности ребенок здоров. Ребенок родился со СМГ крестцового отдела позвоночника с нарушением функции тазовых органов, сочетанного с гидроцефалией. Наследственность отягощена по отцовской линии: два случая опухоли мозга (рисунок 4).

В семье № 5 уже рождался ребенок со СМГ, умер. У данного ребенка СМГ поясничного отдела, гидроцефалия. Наследственность у пробанда отягощена мочекаменной болезнью по отцовской линии, а по материнской – заболеваниями сердечно-сосудистой системы и онкологическим заболеванием (рисунок 5).

В семье № 6 ребенок родился с гидроанэнцефалией, спинномозговой грыжей поясничного отдела позвоночника, нарушением функции тазовых органов. Наследственность у данного пробанда отягощена по отцовской линии: во 2-м поколении был ребенок с врожденной гидроцефалией, умер рано. По материнской линии – заболевания желчного пузыря у 6 индивидов на протяжении трех поколений, у одного опухоль желчного пузыря и еще у одного – цирроз печени (рисунок 6).

Во всех 6 семьях проанализированы факторы риска по ВПР ЦНС. В 5 семьях (83,3 %) имелся

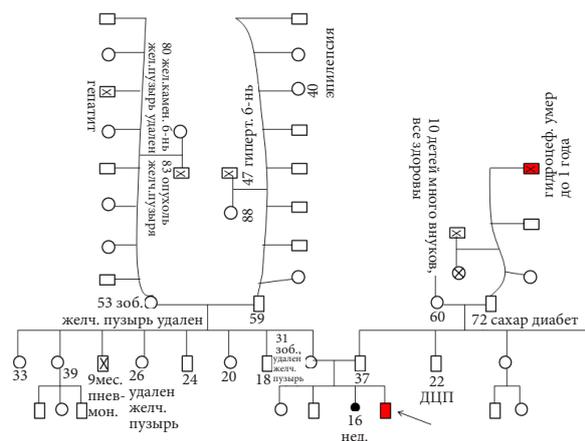


Рисунок 6 – Родословная семьи № 6

отягощенный наследственный и семейный анамнез по ВПР ЦНС (таблица 1).

Как видно из таблицы, при наследственных формах ВПР ЦНС имеется ряд факторов риска рождения больных детей в семье. Это отягощенная родословная по линии отца и матери. Фактором риска является и отягощенный семейный анамнез. В 3-х семьях имеется по 2 ребенка с данной патологией. Следующим фактором риска является отягощенная родословная по онкозаболеваниям и болезням эндокринной системы. Можно предположить, что в основе наследственных, обменных и злокачественных заболеваний лежат общие экопатологические воздействия.

Таблица 1 – Факторы риска ВПР ЦНС

| Наследственная отягощенность | | ВПР ЦНС | | Онкол. заб. | Эндокр. заб. | Умершие |
|---------------------------------------|--------|---------------------------|-----|-------------|--------------|---------|
| | | анэнцефалия, гидроцефалия | СМГ | | | |
| Отягощенная наследственность по линии | матери | 1 | - | 4 | 6 | 1 |
| | отца | 1 | 1 | 4 | 4 | 2 |
| Отягощенный семейн. анамнез | | 2 | 3 | - | - | 3 |
| Итого: | | 4 | 4 | 8 | 10 | 6 |

Анализ течения данной беременности показал, что у всех матерей отмечалось отягощенное течение беременности анемией, ранним гестозом, преэклампсией, вирусной и урогенитальной инфекцией, тиреотоксикозом, холециститом.

Расположение спинномозговых грыж по длине позвоночного столба в 83,3 % случаев было в пояснично и пояснично-крестцовом отделах. У 3-х детей отмечались вялые парезы с нарушением функций тазовых органов.

У всех детей СМГ сочеталась с гидроцефалией различной степени выраженности. А у одного ребенка имелось сочетание СМГ, гидроцефалии и анэнцефалии. У одного ребенка выявлена мальформация Арнольда – Киари [9, с. 236]. У 3 из 6 (50 %) детей дополнительно были костные аномалии в виде дисплазии коленных, тазобедренных суставов и стоп.

При изучении полиморфизма гена MTHFR у 5 детей из 6 (83,3 %) была обнаружена миссенс-мутация с гомозиготностью аллеля CC – в 677 и у одного (1,6 %) AA – в 1298 положениях гена MTHFR.

Выводы

1. Наследственные формы СМГ выявлены в 18,8 %.
2. У детей с ВПР ЦНС в 100 % случаев имеется отягощенный наследственный и семейный анамнез по данной патологии – онкозаболеваниям, обменным и эндокринным заболеваниям.
3. Факторами риска реализации патологии является высокая заболеваемость матерей до и во время беременности.
4. Выявлены гомозиготные миссенс-мутации CC в 677 и AA в 1298 положении гена метилтетрагидрофолатредуктазы, которые являются усугубляющими пусковыми факторами риска в формировании наследственных форм пороков нервной трубки.
5. Женщинам из семей риска рекомендуется применение фолатов весь фертильный период.

Литература

1. Боконбаева С.Дж. Экопатология детей Кыргызстана / С.Дж. Боконбаева. Бишкек, 2008. 214 с.
2. Алдашева Н.М. Факторы риска формирования врожденных пороков развития в Кыргызской Республике и вопросы их профилактики / Н.М. Алдашева. Бишкек, 2011. 144 с.
3. Лобзова А. Роль средовых факторов в формировании врожденных пороков развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Лобзова. Бишкек, 2008.
4. Боконбаева С.Дж. Диагностика, тактика лечения и реабилитации детей с врожденным пороком развития ЦНС – спинномозговой грыжей / С.Дж. Боконбаева, Т.О. Омурбеков, У.Ш. Шакирова и др. Бишкек, 2007. 72 с.
5. Андреева Л.П. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике / Л.П. Андреева, Н.П. Кулешов, Г.Р. Мутовин и др. // Педиатрия. 2007. № 3.
6. Барашнев Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахарев, П.В. Новиков. М.: Триада-Х, 2004. 540 с.
7. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолатзависимых пороков развития. Первый российский опыт: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.А. Жученко. М., 2009.
8. Ковтун О.П. Эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы в Свердловской области. Детская нейрохирургия / О.П. Ковтун, О.В. Овсова // Материалы II Всерос. конф. Екатеринбург, 27–29 июня. Екатеринбург, 2007.
9. Менделевич Е.Г. Синдром Арнольда – Киари и мальформация Арнольда – Киари / Е.Г. Менделевич, М.К. Михайлов, Э.И. Богданов. Казань: Медицина, 2002.