Таблица 1 – Данные о количестве пациентов с агенезией МТ, распределение по типу порока в зависимости от наличия/отсутствия сочетанных нарушений

ГУ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР МАТЬ И ДИТЯ

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ

Зобикова О.Л..

Введение

Мозолистое тело (МТ) является самой крупной комиссурой головного мозга. Она состоит из более 200 миллионов аксонов, образующих гомотропные или гетеротропные связи между различными областями коры головного мозга и играет ключевую роль в объединении сенсорных и двигательных функций.

МТ развивается с 6 недели эмбрионального развития с тесного взаимодействия между нейронами и клетками глии, когда первичные аксоны цингулярной коры проходят через среднюю линию. В МТ выделяют четыре анатомические части: рострум, колено, тело и валик. Все четыре части МТ определяются к 17-й неделе развития плода, однако дальнейшее «созревание» аксонов продолжается и после рождения ребенка до 4 лет. Агенезия МТ может быть полная, когда МТ полностью отсутствует, либо частичная, когда присутствует любой из отделов. Наиболее частым пороком развития МТ является его агенезия (полная или частичная), она описана с частотой 1:4 000 новорожденных.

Методы

Проспективную группу исследования составили 202 пробанда с полной/частичной агенезией МТ.

Цитогенетическое исследование проведено во всех 202 случаях. Молекулярно-генетическое исследование для поиска микроперестроек хромосом проведено в 21 наблюдении –MLPA для исключения теломерных перестроек хромосом, 7 пробандам выполнен хромосомный микроматричный анализ (ХМА),.

Молекулярно-генетическое исследование для поиска моногенных причин формирования порока проведено 46 пациентам.

Результаты

1 этап. Установление хромосомного дисбаланса (крупные перестройки)

С целью уточнения хромосомной этиологии пороков развития МТ во всех наблюдениях проведено цитогенетическое исследование (G-banding). Цитогенетические нарушения были установлены в 17,8% (36/202) случаев. При сравнении групп с полной и частичной агенезией МТ, при хромосомных заболеваниях чаще определяется частичная агенезия МТ (χ^2=22,59; p<0,001). В группе с полной агенезией МТ было зарегистрировано 4 случая, с частичной – 32 (данные представлены в таблице).

При анализе результатов цитогенетического исследования было установлено, что полные трисомии по 13 или 18 хромосомам являлись самой частой патологией, связанной с числовыми перестройками, они определялись в 22,2% (8/36) случаев. Крупные структурные перестройки хромосом были диагностированы у 72,8%(28/36) пробандов. Структурные перестройки хромосом в группе исследования определялись с вовлечением 2, 4-10, 17, 21 и X хромосом. Самым частый хромосомный дисбаланс регистрировался с участием короткого плеча 5 хромосомы (p15pter) и короткого плеча 4 хромосомы (p16pter). Делеция короткого плеча 5p15 приводит к формированию клинического фенотипа синдрома Вольфа-Хиршхорна., в нашей выборке они составили 25,0% (7/28) пациентов со структурным дисбалансом. Делеция короткого плеча хромосомы 4 клинически проявляется синдромом «кошачьего крика», в группе исследования данный вариант встречался у 17,9% (9/28) пробандов. По 7,1%(2/28) случаев зарегистрированны с делецией длинного плеча хромосомы 2, частичной моносомией/трисомией 8p23 и дериватной хромосомой 21. Все остальные структурные перестройки представлены в единичных наблюдениях.

2 этап. Установление хромосомного дисбаланса за счет микроперестроек.

Молекулярное исследование на наличие микроперестроек хромосом проведено 21 пациенту с МВПР и/или множественными врожденными особенностями развития (более 3 стигм эмбриогенеза) в сочетании с пренатальной задержкой роста плода или задержкой физического развития (менее 10 pc) при оценке роста и веса. В 66,7% (14/21) случаев был установлен хромосомный дисбаланс (микроделеция или микродупликация).

Таким образом, суммарно, с учетом крупных и микроперестроек хромосом, дисбаланс среди пациентов с агенезией МТ был установлен в 24,3% (49/202) наблюдениях.

3 этап. Установление моногенных причин формирования порока.

В 46 наблюдениях выполнено молекулярно-генетическое исследование: 37 детей с системными пороками ЦНС или МВПР, 9 – с изолированной агенезией МТ. В 60,9% (28/46) случаях было найдены патогенные/условно патогенные варианты, являющиеся причиной заболевания. Кроме того, 3 пациентам диагноз был установлен на основании характерного клинического фенотипа: синдром Айкарди (1), синдром Мардена-Уокера (1), синдром Фринса (1).

Таблица – Данные о количестве пациентов с различными формами агенезии МТ с установленной наследственной этиологией

Показатель	Полная АМТ n=74	Частичная АМТ n=128	Статистическая значимость результатов
Хромосомное заболевание:	4	45	χ^2=22,59; p<0,001
-крупные хромосомные перестройки (G-banding)	4	32	χ^2=12,29; p<0,001
-микроделеции/микродупликации	0	13	χ^2=8,03; p<0,01

Заключение

Наследственные факторы имеют высокий вклад в формирование агенезии МТ.

Активное внедрение в практику новых методов диагностики наследственных заболеваний будет способствовать выявлению причин формирования пороков развития, позволит внедрять персонализированный подход и повышать качество медико-генетического консультирования.