

## Коррекция эмпирического риска повторения при неклассифицированных множественных врожденных пороках развития

*ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

Определен вклад моногенно наследуемых синдромов в множественные врожденные пороки развития (МВПР), имеющие в своем комплексе любой из сорока проанализированных врожденных пороков развития (ВПР), предложен подход и рассчитаны величины поправки эмпирического риска повторения (3%) в семьях, имевших ребенка с неклассифицированными МВПР (НК МВПР), в состав которых входил любой из изученных ВПР.

**Ключевые слова:** врожденный порок развития, наследственный синдром, риск повторения, медико-генетическое консультирование

Множественные ВПР (МВПР) представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из наиболее тяжелых форм врожденной патологии человека. Их частота составляет 1:250 новорожденных, примерно половина из них представлена синдромами МВПР различной этиологии, которые диагностируются по специфическим клиническим проявлениям, либо лабораторными методами (цитогенетический, молекулярно-генетический). После установления нозологического диагноза оценка риска повторения при этих синдромах (как и выбор репродуктивной тактики и методов пренатальной диагностики) определяется однозначно для каждой такой консультируемой семьи. [1-2]. В тех случаях, когда нозологический диагноз синдрома МВПР установить не удается, комплекс МВПР называют неклассифицированным (НК МВПР). В этих случаях определить этиологию и генетический риск повторения для конкретной семьи очень сложно, поэтому при консультировании дается общепринятая эмпирическая оценка-3% [1].

Опытному генетику-синдромологу известно из практики, что наличие в составе комплекса НК МВПР некоторых ВПР позволяет предполагать доминантный или рецессивный тип наследования этого комплекса, однако мы не нашли в литературе работ с предложением способов коррекции эмпирического риска повторения НК МВПР или расчетов поправочных коэффициентов, в связи с чем подобное исследование стало целью нашей работы.

### Материал и методы

Материалом исследования послужили клинико-генетические данные о 6767 пробандах с МВПР, информация о которых имеется в базе данных Белорусского национального генетического. У 4550 пациентов имелся НК МВПР, у 1325 пациентов были доминантно наследуемые синдромы и у 892 – синдромы с рецессивным типом передачи, регистра.

### Результаты и обсуждение

Для решения поставленной задачи нами предложен следующий подход. Мы провели анализ частоты встречаемости ряда ВПР в составе доминантно и рецессивно наследуемых синдромов. Для расчета по каждому конкретному ВПР (табл. 1) из регистра выбирались все случаи МВПР, его включающие, и определялся % наследственных синдромов среди этих МВПР. Синдромы хромосомной этиологии в

анализ не включались, т.к. они имеют лабораторную верификацию с однозначным диагнозом и риском повторения.

Установлено, что 15% изученных нозологических форм ВПР (табл. 1) с большой частотой (от 40 до 78%) входят в состав моногенно наследуемых синдромов, около половины приходится на группу со средней частотой встречаемости (от 20 до 40%), четвертая часть ВПР редко является компонентом наследственных синдромов (до 20% случаев) и 15% практически не встречаются при этой врожденной патологии (менее 1% случаев).

Мы предположили, что наличие в составе НК МВПР порока, который с высокой частотой встречается в рамках аутосомно-рецессивных синдромов, увеличивает вероятность для этого НК МВПР быть не распознанным синдромом с таким типом наследования. Повышение риска повторения для сибсов обуславливается преимущественно за счет возможных, но не диагностированных у пробандов с НК МВПР синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования. В связи с этим расчет поправки эмпирического риска повторения проводился исходя из частоты встречаемости конкретного ВПР в рамках рецессивно наследуемых синдромов. Частоты доминантно наследуемых синдромов, включающих проанализированные ВПР, приведены как познавательный материал, т.к. в расчет поправок они не включались в связи риском повторения в спорадических случаях менее 1%

Таблица 1

Вклад наследственных компонент в МВПР, имеющие проанализированные ВПР в комплексе

ВПР	НК МВПР	Аутосомно-рецессивные синдромы		Аутосомно-доминантные синдромы		Х-сцепленные рецессивные синдромы		Х-сцепленные доминантные синдромы		Всего
		Всего	%	Всего	%	Всего	%	Всего	%	
Микроцефалия	311	102	22,3	37	8,1	5	1,1	2	0,4	457
Гидроцефалия	242	26	9,3	9	3,2	3	1,1	-	-	280
Макроцефалия	78	10	6,8	45	30,8	14	9,4	-	-	147
Краниостеноз	26	6	10,1	27	45,8	-	-	-	-	59
ЧМ грыжа	21	14	40,0	-	-	-	-	-	-	35
СМ грыжа	115	-	-	4	3,4	-	-	-	-	119
Анэнцефалия	63	-	-	-	-	-	-	-	-	63
Голопрозенцефалия	27	4	11,4	1	2,9	3	8,6	-	-	35
Агирия	1	3	75,0	-	-	-	-	-	-	4
Аплазия МТ	23	4	14,3	-	-	1	7	-	-	28
Атрофия ЗН	137	57	26,3	14	6,5	7	3,2	2	0,9	217
П ретинит	4	14	73,7	1	5,2	-	-	-	-	19
Катаракта	35	12	20,7	8	13,8	3	5,2	-	-	58
Микрофтальм	197	54	18,5	20	6,9	19	6,5	2	0,7	292
Расщелина губы	134	18	10,7	14	8,3	1	0,6	2	1,2	169
Расщелина неба	119	30	17,1	26	14,9	-	-	-	-	175
Микропия	35	4	7,4	14	25,9	-	-	-	-	54
Глухота	26	23	32,4	21	29,6	1	1,4	-	-	71
Блефарофимоз	156	33	14,9	26	11,7	7	3,7	-	-	222
Птоз век	55	15	16,7	15	16,7	5	5,6	-	-	90
Порок сердца	735	50	6,1	39	4,7	3	0,4	-	-	827
Атрезия пищевода	95	2	2,1	-	-	-	-	-	-	97
Атрезия ТТК	84	4	4,4	2	2,2	-	-	-	-	90
Атрезия ануса	105	17	13,7	2	1,6	-	-	-	-	124
Омфалоцеле	93	4	3,6	13	11,8	-	-	-	-	110
ДФ грыжа	53	4	6,9	-	-	1	1,7	-	-	58
Кисты почек	74	21	19,8	-	-	1	0,9	-	-	106
Гипоплазия почек	234	45	15,0	13	4,3	8	2,7	-	-	300
Гидронефроз	79	11	12,0	2	2,2	-	-	-	-	92
ПО почка	54	2	3,5	1	1,8	-	-	-	-	57
Дистопия почки	18	-	-	4	18,2	-	-	-	-	22
Гипоплазия легких	75	16	17,2	2	2,2	-	-	-	-	93
Полиспления	36	7	15,6	2	4,5	-	-	-	-	45
ПА полидактилия	54	24	28,6	4	4,8	2	2,4	-	-	84
ПР полидактилия	37	5	7,6	22	33,3	2	3,0	-	-	66
Синдактилия	150	40	16,3	50	22,8	4	1,6	2	0,8	246
Косолапость	215	19	7,5	18	7,1	1	0,4	-	-	253
РП скелета	125	33	16,0	47	22,8	1	0,5	-	-	206
Контрактуры	69	13	15,5	7	8,3	1	1,1	1	1,2	84
Вывихи	102	15	10,1	30	20,1	2	1,3	-	-	149

ЧМ – черепномозговая; СМ – спинномозговая; МТ – мозолистое тело; ЗН – зрительный нерв; ТТК тонкая и толстая кишка; ДФ – диафрагмальная; ПО – подковообразная; ПА – постаксиальная; ПР – преаксиальная; РП – редукционный порок.

В таблице 1 представлена частота встречаемости изученных ВПР в рамках синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования. Расчет поправки эмпирического риска для каждого ВПР производился простым арифметическим вычислением- $j$  от установленного процента указанных синдромов среди МВПР с конкретным ВПР (риск повторения при аутосомно-рецессивной патологии по менделеевским законам наследования).

Пример вычисления: среди всех 457 случаев МВПР, включающих микроцефалию, синдромы с аутосомно-рецессивным наследованием были у 22,3% пробандов. Мы берем эту цифру за основу, полагая, что для комплекса МВПР, включающего микроцефалию, вероятность быть синдромом с таким типом передачи-22,3%,  $j$  от этой величины составляет 5,6%, что и принимается за дополнительный риск к эмпирическим 3%. Величина поправочных рисков для проанализированных ВПР представлена в таблице 2

Мы попробовали оценить правильность предложенного подхода к расчету поправок эмпирического риска. Расчет был проведен на ретроспективном материале, имеющемся в Национальном генетическом регистре на примере расщелины неба в составе НК МВПР у пробанда. Этот порок имелся у 119 пробандов с НК МВПР, и, если исходить из эмпирического риска повторения, мы могли ожидать повторного рождения больных детей примерно в 3 семьях. С использованием поправки (4,4%) риск составил 7,4%, что дает ожидаемое число повторений в 7-8 случаях. В нашем материале их было 9, что очень близко к расчетному.

Таблица 2

Коррекция 3% эмпирического риска повторения для сибсов при наличии у пробанда НК МВПР, включающего один из перечисленных ВПР

ВПР	Общий вклад наследственных компонент	Вклад рецессивной компоненты	Коррекция риска в %
Микроцефалия	31,9%	22,3%	+ 5,8%
Макроцефалия	33,1%	6,8%	+ 1,7%
Гидроцефалия	13,3%	9,35%	+ 2,3%
Краниостеноз	55,9%	10,1%	+ 2,5%
<b>Черепномозговая грыжа</b>	<b>40%</b>	<b>40%</b>	<b>+ 10%</b>
<b>Спинальномозговая грыжа</b>	<b>3,4%</b>	<b>менее 1%</b>	<b>общий риск менее 1%</b>
<b>Анэнцефалия</b>	<b>менее 1%</b>	<b>менее 1%</b>	<b>общий риск менее 1%</b>
Голопроэнцефалия	22,9%	11,4%	+ 2,85%
<b>Агирия</b>	<b>75%</b>	<b>75%</b>	<b>+ 18,0%</b>
Аплазия мозолистого тела	17,9%	14,3%	+ 3,6%
Атрофия нерва зрительного	36,9%	26,3%	+ 6,6%
<b>Пигментный ретинит</b>	<b>78,9%</b>	<b>73,7%</b>	<b>+ 18,4%</b>
Катаракта	39,7%	20,7%	+ 5,2%
Микрофтальм/анофтальм	32,5%	18,5%	+ 4,6%
Расщелина губы боковая	20,7%	10,7%	+ 2,7%
Расщелина неба	32,0%	17,1%	+ 4,3%
Микроглия/анотия	32,5%	7,4%	+ 1,9%
Глухота	63,4%	32,4%	+ 8,1%
Блефарофимоз	29,7%	14,9%	+ 3,7%
Птоз век	38,9%	16,7%	+ 3,7%
ВПС	11,1%	6,1%	+ 1,5%
<b>Атрезия пищевода</b>	<b>2,1%</b>	<b>2,1%</b>	<b>общий риск менее 1%</b>
Атрезия тонкой/толстой кишки	6,7%	4,4%	+ 1,0%
Атрезия ануса/прямой кишки	15,3%	13,7%	+ 3,4%
<b>Омфалоцеле</b>	<b>15,5%</b>	<b>3,6%</b>	<b>общий риск менее 1%</b>
<b>Гастросхиз</b>	<b>Менее 1%</b>	<b>Менее 1%</b>	<b>общий риск менее 1%</b>
Диафрагмальная грыжа	9,4%	6,9%	+ 1,7%
Поликистоз почек	22,9%	21,9%	+ 5,5%
Гипоплазия/аплазия почек	22,0%	15,0%	+ 3,8%
Гидронефроз	14,1%	12,0%	+ 3,0%
Подковообразная почка	5,3%	3,5%	общий риск менее 1%
<b>Дистопия почек</b>	<b>18,8%</b>	<b>Менее 1%</b>	<b>общий риск менее 1%</b>
Гипоплазия легких	19,4%	17,2%	4,3%
Полиспления	20,0%	15,6%	3,9%
Полидактилия постаксиальная	35,7%	28,6%	7,2%
Полидактилия преаксиальная	43,9%	7,6%	1,9%
Синдактилия	39,0%	16,3%	4,1%
Косолапость	15,0%	7,5%	1,9%
Редукционные ВПР скелета	39,0%	16,0%	4,0%
Контрактуры	26,2%	15,5%	3,9%
Вывихи суставов	24,8%	10,1%	2,5%

### Вывод

1. Анализ изученных ВПР показал, что существенную поправку эмпирического риска повторения в сторону увеличения или снижения обеспечивают только 10 нозологических форм (выделены в табл. 2), что рекомендуется учитывать при медико-генетическом консультировании пациентов с этими ВПР в составе их НК МВПР.

2. Проведенная на ретроспективном материале проверка наших теоретических положений о коррекции эмпирического риска повторения подтверждает их правомочность.

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы. // Практика, М., 410 стр.

2. Под ред. Г.И.Лазюка. Тератология человека. // Медицина, М., 1979. стр.3-6