

Л. А. Тарская, А. Н. Прытков, В. И. Трубников, Р. С. Патютко, Э. П. Касаткина, С. И. Козлова

КЛИНИКО-КАРИОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Российская медицинская академия последипломого образования, Москва

По данным исследователей разных стран, частота хромосомных аномалий у человека достаточно велика и составляет суммарно примерно 1 случай на 170 новорожденных [2]. Более половины этих аномалий связаны с нарушениями половых хромосом. Среди них значительный удельный вес составляет синдром Шерешевского — Тернера, который характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений и разными вариантами хромосомных нарушений [1, 3, 10].

Такой клинический и цитогенетический полиморфизм затрудняет точную и своевременную диагностику синдрома Шерешевского — Тернера. Молекулярно-цитогенетические технологии, появившиеся в последние годы, расширили возможности для объяснения клинического полиморфизма этого синдрома благодаря созданию генетических карт половых хромосом [4, 7, 9].

В настоящем исследовании мы предприняли попытку проанализировать спектр клинических проявлений при синдроме Шерешевского — Тернера и сопоставить его с кариотипической вариабельностью.

Материалы и методы

Обследовано 82 больных с синдромом Шерешевского — Тернера. Регистрация больных осуществлялась по обращаемости в научно-поликлиническое отделение Института клинической генетики МГНЦ РАМН с 1990 по 1994 г.

При обследовании на всех больных заполняли стандартную карту фенотипа по 15 признакам (табл. 1). Изучали в основном фенотипические признаки с альтернативным проявлением, количественные признаки для однородности сравнений были разделены на альтернативные группы, например нормальный и низкий рост, и т. п.

При проведении настоящего исследования применяли клинико-генеалогический метод, цитогенетические методы с диф-

ференциальным окрашиванием (G-окраска). При статистической обработке данных были использованы стандартные статистические методы (средние и вариационные статистики), а также методы многомерного статистического анализа на основе пакета прикладных программ для ЭВМ, разработанного В. И. Трубниковым (1993 г.).

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования была проанализирована частота встречаемости 15 фенотипических признаков среди всех больных с синдромом Шерешевского — Тернера (см. табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, основными признаками (встречающимися с частотой более 50%) являются низкий рост, щитовидная грудная клетка, первичная аменорея, гипоплазия грудных желез и скудное вторичное оволосение.

Из сопутствующих соматических аномалий наиболее часто встречались короткая шея, шейный птеригиум, низкий уровень роста волос на шее, высокое небо, брадидактилия, гипоплазия ногтей, cibitus valgus, частота встречаемости которых варьирует от 20 до 45%. Всего среди 82 больных с синдромом Шерешевского — Тернера встретилось 15 цитогенетических вариантов нарушений кариотипа. Причем основной удельный вес (80%) составляли различные структурные аномалии.

Мы провели сравнительный анализ распределения признаков в группах с разными вариантами нарушений кариотипа с целью возможного уточнения клинических критериев диагностики. Для этого больных с синдромом Шерешевского — Тернера по характеру кариотипа разделили на 3 группы: 1-я — 24 больных с моносомией 45,X, 2-я — 8 больных с мозаицизмом, характеризующимся количественными перестройками (45,X/46,XX и 45,X/46,XX/47,XXX), 3-я — 50 больных со структурными аномалиями X-хромосомы, в том числе с мозаицизмом [46,X, i (Xq); 46,X,del(X); 45,X+mar; 45,X/46,X,i (Xq); 46,X,idic (X)/47,X,idic (X); 46,XX/46/46,X,i (Xq); 45,X/46,X,r (X); 45,X/46,X,r(X)/46,X,Xq; 45,X/46,X, del (Xq); 45,X/46,X,dicder (X); 45,X/46,X+mar; 45,X/46,X, idic (Xq)].

Как видно из приведенных данных, моносомия 45,X составляет 29,27% среди всех больных с синдромом Шерешевского — Тернера.

Анализ распределения 15 фенотипических признаков в группе больных с синдромом Шерешевского — Тернера представлен в табл. 2.

Статистически достоверные различия между группами были обнаружены по 9 признакам фенотипа из 15 изученных.

Низкий рост был характерен для большинства больных 1-й (95,8%) и 3-й (100%) групп и реже встречался во 2-й группе (62,5%).

Таблица 1

Распределение частоты фенотипических признаков у больных с синдромом Шерешевского—Тернера

Признак	Число больных	
	абс	%
Низкий рост	78	95
Щитовидная грудная клетка	47	57,3
Короткая шея	35	42,7
Шейный птеригиум	17	20,7
Низкий уровень роста волос	17	20,7
Высокое небо	21	25,6
Эпикант	12	14,6
Брахидактилия	21	25,6
Гипоплазия ногтей	31	37,8
Cubitus valgus	18	22
Снижение интеллекта	10	12,2
Аномалия почек	6	7,3
Первичная аменорея	42	84
Гипоплазия грудных желез	42	84
Скудное вторичное оволосение	38	76

Распределение частоты фенотипических признаков при разных вариантах кариотипа у больных с синдромом Шерешевского—Тернера

Признак	Группа больных						Достоверность различий	
	1-я		2-я		3-я		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Низкий рост	23	95,8	5	62,5	50	100	14,17	<0,01
Щитовидная грудная клетка	13	57,2	3	37,5	31	62	1,84	
Короткая шея	16	66,7	2	25	17	34	8,20	<0,05
Шейный птеригиум	11	45,8	1	12,5	5	10	13,04	<0,01
Низкий уровень роста волос	8	33,3	0		9	18	4,64	
Высокое небо	6	25	0		15	30	3,27	
Эпикант	8	33,3	0		4	8	9,86	<0,01
Брахидактилия	7	29,2	2	25	12	24	0,23	
Гипоплазия ногтей	12	50	0		19	38	6,37	<0,05
Снижение интеллекта	1	4,2	0		9	18	4,14	
Cubitus valgus	6	25	0		12	24	2,01	
Аномалия почек	1	4,2	0		5	10	1,5	
Первичная аменорея	12	92,3	3	50	27	87	6,06	<0,05
Гипоплазия грудных желез	12	92,3	3	50	27	87	6,06	<0,05
Скудное вторичное оволосение	11	92,3	1	16,6	26	84	13,16	<0,01

Укорочение шеи также реже отмечалось в группе больных с мозаичным кариотипом, сопровождающимся количественными перестройками (25%), и наиболее часто проявлялось при "чистой" форме (45,X).

Шейный птеригиум приблизительно с одинаковой частотой встречался во 2-й и 3-й группах (12,5 и 10% соответственно) и примерно в 4 раза чаще — в 1-й группе (45,8%).

Эпикант практически не отмечен во 2-й группе, с небольшой частотой (8%) встречался в 3-й группе и отмечался у 1/3 (33,3%) больных 1-й группы.

Гипоплазия ногтей чаще встречалась в 1-й группе (50%), несколько реже — в 3-й (38%) и не наблюдалась во 2-й группе.

Первичная аменорея также чаще наблюдалась в 1-й (92,3%) и в 3-й (87,1%) группе по сравнению со 2-й (50%).

Аналогичным образом распределялись по группам такие признаки, как гипоплазия грудных желез и скудное вторичное оволосение. Эти признаки чаще встречались в 1-й и 3-й группах по сравнению со 2-й.

Таким образом, суммарный анализ данных по всем признакам позволяет сделать вывод о том, что наименее нагруженной патологическими признаками является 2-я группа (мозаицизм с наличием нормального клона 46,XX). Очевидно, наличие нормального клона клеток частично компенсирует клинические проявления большинства изучаемых признаков синдрома.

1-я (моносомия 45,X) и 3-я (структурные аномалии X-хромосомы, в том числе с мозаицизмом) группы имеют менее выраженные клинические различия и в значительной части случаев распределения фенотипических признаков носят сходный характер. Аналогичные данные приводят ряд авторов [3, 6]. Недостаток материала X-хромосомы в кариотипе (при отсутствии нормального клона), очевидно, приводит к более выраженным клиническим проявлениям синдрома Шерешевского—Тернера.

Можно отметить, что 3-я группа по общей оценке нагруженности признаками занимает как

бы промежуточное положение между 1-й и 2-й, но в то же время характеризуется большей вариабельностью по сравнению с ними.

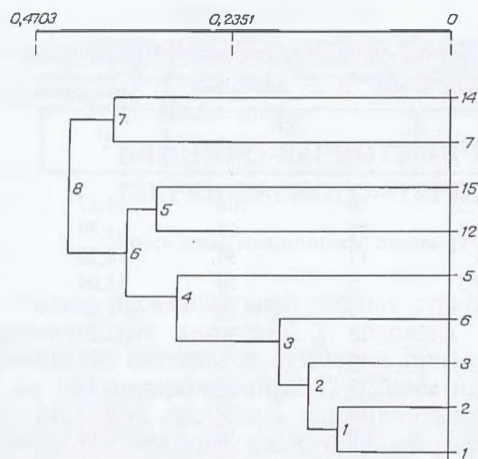
Кроме того, мы провели многомерный статистический (кластерный) анализ матрицы обобщенных фенотипических признаков для определения расстояний между 5 группами с разными вариантами кариотипа: 1-я 46,X,i (Xq); 2-я — 45,X/46,X,i (Xq); 3-я — 45,X/46,X,r(X); 4-я — 45,X/46,XX; 5-я — 45,X/46,X,idic(X).

При попарном сравнении частот встречаемости между группами наиболее существенные и часто встречающиеся различия затрагивали гипоплазию ногтей. Этот признак достоверно чаще встречался в 5-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,05$); в 3-й и 4-й группах ($p < 0,01$). По-видимому, наличие idic(X) связано с нарушениями развития тканей мезодермального происхождения, костей, соединительной ткани и соматических клеток гонад. По данным [3], частота этого признака (гипоплазия ногтей) также оказалась выше у больных с указанным кариотипом, чем с моносомией X.

Кроме того, обнаружены тенденции на границе статистической достоверности к большей частоте cubitus valgus в 1-й группе по сравнению с 3-й и отставание в росте в 1-й группе по сравнению с 4-й. Последнее, возможно, связано с утратой Xq.

Из 15 вариантов кариотипа для кластерного анализа матрицы обобщенных фенотипических расстояний были отобраны 9, так как остальные были у единичных больных. Кластерный анализ позволил объединить в относительно близкий кластер 4 группы (см. рисунок) — кластер с уровнем объединения 0,18: 1, 2, 3-ю группы, которые соответствуют кариотипам, 1 — 46,X,i (Xq); 2 — 45,X/46,X, i(X); 3 — 45,X/46,X,r(X); 6 — 46,X, del(Xq).

Связи остальных групп выражены слабее. Их кариотипы на дендрограмме соответствуют: 5 — 45,X/46,XX; 7 — 45,X/46,X,del(X); 12 — 45,X/46,X, idic(X); 14 — 45,X/46,XY; 15 — 45,X/46,X+mar.



Кластерный анализ матрицы обобщенных расстояний между группами больных с разными вариантами кариотипа.

Наиболее фенотипически близкими оказались варианты кариотипов с утратой части материалов X-хромосомы (разные варианты делеций).

В литературе имеются предположительные данные о локализации некоторых локусов, детерминирующих тернеровский фенотип в области Xcen-pil, обозначенный как критический регион по данному синдрому [8]. Также на Y-хромосоме обнаружен критический регион, ассоциирующийся с некоторыми признаками синдрома Шерешевского — Тернера (cubitus valgus, щитовидная грудная клетка, короткие 4 метакarpальные кости), локализованный на Yp subintervals 5A—5I [5].

Прогресс в совместном использовании классических цитогенетических и современных молекулярно-генетических методов позволяет надеяться на выявление роли отдельных регионов половых хромосом в объяснении широкого полиморфизма синдрома Шерешевского — Тернера и происхождении отдельных клинических симптомов.

Выводы

1. Среди всех больных с синдромом Шерешевского — Тернера моносомия X отмечена у 29,27%, у остальных выявлены различные варианты нару-

шения кариотипа (структурные аномалии X-хромосомы, в том числе с мозаицизмом).

2. Наименее нагруженной патологическими признаками является 2-я группа больных (мозаицизм с наличием нормального клона 46,XX).

3. 3-я группа больных (структурные аномалии X-хромосомы) по общей оценке нагруженности признаками занимает как бы промежуточное положение между 1-й (моносомия 45,X) и 2-й группами, но в то же время характеризуется большей вариабельностью по сравнению с ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давиденкова Е. Ф., Верлинская Д. К., Тысячнюк С. Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. — Л., 1973.
2. Кулецов Н. П. Частота возникновения и судьба хромосомных аномалий у человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979.
3. Ferguson-Smith M. A. // Semin. Dev. Biol. — 1991. — Vol. 2. — P. 265—276.
4. Foote S., Vollrath D., Hilton A., Page D. C. // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 60—66.
5. McElreavey K., Viliam E., Abbas N. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 3368—3372.
6. Ogata T., Matsuo N. // Hum. Genet. — 1993. — Vol. 91. — P. 551—562.
7. Schlessinger D., Mandel J. L., Monaco A. P. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1993. — Vol. 64. — P. 147—194.
8. Therman E., Susman B. // Hum. Genet. — 1990. — Vol. 85. — P. 175—183.
9. Vollrath D., Foote S., Hilton A., Brown L. G. // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 52—59.
10. Wyss D., DeLozier C. D., Daniell L., Engel E. // Clin. Genet. — 1982. — Vol. 21. — P. 145—159.

Поступила 15.08.95

L.A. Tarskaya, A.N. Prytkov, V.I. Trubnikov, R.S. Patyutko, E.P. Kasatkina, S.I. Kozlova - CLINICAL AND KARYOTYPICAL CHARACTERISTICS OF THE SHERESHEVSKY-TURNER SYNDROME

Summary. The incidence of 15 phenotypical signs was analyzed in 82 patients with the Shereshevsky-Turner syndrome. The minimal diagnostic signs occurring with at least 50% incidence have been singled out. Comparative analysis of the distribution of clinical signs in groups with different variants of karyotype disorders showed that the group of patients with the mosaic karyotype (45,X/46,XX) was the least loaded with pathological signs. Groups with karyotype 45,X and structural disorders are similar in the distribution of phenotypical signs. Multidimensional statistical cluster analysis of the matrix of summary phenotypical distances was carried out and a cluster singled out which permitted unification of 4 groups of patients with different karyotype disorders. The results are compared with published data of molecular cytogenetic studies.

© Л. Н. САМСОНОВА, 1996

УДК 616-007-055.9-079.4

Л. Н. Самсонова

ТЕСТ С ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ ВАРИАНТОВ ГЕРМАФРОДИТИЗМА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВРОЖДЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ БИОСИНТЕЗА ТЕСТОСТЕРОНА

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования Минздравмедпрома Российской Федерации, Москва

Наиболее актуальной проблемой гермафродитизма во все времена была проблема реабилитации больного в обществе [1, 6]. Своевременное уточнение варианта гермафродитизма — одно из основных условий высокого уровня реабилитации данной группы больных [1, 6]. До настояще-

го времени вопрос дифференциальной диагностики этих заболеваний представляет значительные трудности в силу многообразия форм патологии, сложности и высокой себестоимости методов обследования этой группы больных [1, 3, 6].