

Синдром Беквита — Видемана, или все ли просто в эпоху современных достижений

О.А. Грамматикова, В.Н. Осадшая, Е.Е. Шиповскова, Е.Д. Лютая, Т.А. Веровская

ГБУЗ «Волгоградский областной перинатальный центр № 2», Волгоград
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Волгоград

Ключевые слова: плод, синдром Беквита — Видемана, пренатальная диагностика.

Представлен случай синдрома Беквита — Видемана. Отражены вопросы этиологии, диагностики заболевания и особенности постнатального ведения новорожденных.

ВВЕДЕНИЕ

По мере развития медико-генетических исследований во всем мире число известных наследственных болезней постепенно увеличивается, а многие из них, ставшие классическими, были известны людям очень давно. Сейчас в литературе по генетике наблюдается бум публикаций о предположительно новых случаях и формах наследственных болезней и синдромов, многие из которых принято называть по именам первооткрывателей.

Каждые несколько лет известный американский генетик Виктор Мак-Кьюсик издает каталоги наследственных признаков и болезней человека, составляемые на основании компьютерного анализа данных мировой литературы. И всякий раз каждое последующее издание отличается от предыдущего увеличивающимся числом таких болезней. Очевидно, что тенденция эта будет сохраняться и дальше, но скорее она отражает улучшение распознавания наследственных болезней и более пристальное внимание к ним, чем реальное увеличение их числа в процессе эволюции [1].

В настоящее время бурно развивается новая наука — молекулярная медицина, и надо признать заметное отставание практической медицины от использования новейших научных достижений. Однако именно клинические наблюдения зачастую служат мощным первичным стимулом к научным поискам [2]. Все ли известно, что кажется известным?

Синдром Беквита — Видемана (СБВ) впервые описан в 1963—1969 гг. Как следует из классической генетики, при оплодотворении зародыш получает два соматических набора совершенно идентичных (гомологичных) хромосом, которые в клетке случайно перемешиваются и обеспечивают за счет парных аллелей генов (материнских и отцовских) все последующее развитие организма, его «генетическую судьбу». Однако при СБВ обнаружено исключение из этого менделевского правила: зародыш получает, как обычно, от родителей два идентичных по структуре и закодированной информации набора генов, но в дальнейшем реализация этой информации в зародыше частично зависит от пола родителя, передавшего данные гены, т. е. гены, полученные от матери и отца, могут нести какую-то особую маркировку, специфический «отпечаток», след пола родителя, и это определяет их различающуюся активность. Этот феномен получил название «геномный импринтинг» [3, 4].

Как известно, метилирование ДНК и геномный импринтинг очевидно возникли в процессе естественного отбора и жизненно важны, способствуют оптимальному развитию организма и повышают его способность к адаптации в изменяющихся условиях окружающей среды [5]. В процессе интенсивного метилирования ДНК и ее естественной модификации большая часть «балластного» генома остается в неактивном

Адрес для корреспонденции: 400008, Волгоград,
ул. Маршала Василевского, 70. ГБУЗ ВОКПЦ № 2.
Грамматикова Оксана Александровна.
E-mail: monika-bella@amil.ru

состоянии. Метилирование ДНК, геномный импринтинг — это естественные проявления жизнедеятельности, в ходе которых контролируется экспрессия генов и эпигенетическое наследование [6]. Однако в этом процессе могут возникать ошибки — «сбои», приводящие к развитию тяжелых болезней [7].

Нарушение эпигенетической модификации гена может не только затруднить его развитие, но и стать причиной врожденной болезни и уродств [8]. Оказалось, что среди новорожденных, зачатых путем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в несколько раз чаще, чем в обычной (естественной) популяции, выявляются СБВ, синдром Ангельмана и др. Нарушения функций геномных импринтингов, лежащих в основе все увеличивающейся группы из более 60 болезней («болезни импринтинга»), установлены в последние годы вполне достоверно для хромосом 7, 11, 12, 14, 15.

Именно СБВ связывают в первую очередь с изменениями в хромосоме 11. Клинические и генетические обследования больных детей и их родственников, выполненные в квалифицированных центрах, дают возможность утверждать, что СБВ может проявляться весьма разнообразно: от небольших симптомов (стигм), не имеющих серьезного клинического значения, до умеренных, выраженных и наконец до крайне тяжелых, катастрофических форм, требующих немедленного интенсивного лечения. По-видимому, могут быть и варианты изменений генов на хромосоме 11 без развития клинических признаков болезни, т. е. латентное, скрытое носительство. Кроме того, многим больным с ограниченной симптоматикой, такой как гемигиперплазия, омфалоцеле, дисплазия прямых мышц живота, эмбриональные опухоли, длительные гипогликемии, гиперинсулинизм, макроглоссия, макросомия, не проводятся соответствующие генетические исследования, и они наблюдаются под диагнозами приведенных синдромов, не попадая в группу СБВ, что приводит к его гиподиагностике [2]. Поэтому указываемая распространенность СБВ в популяции как 1: 13 000—15 000 живорожденных явно занижена. Соотношение полов — М1: Д1, нет географических или расовых различий, но в замкнутых этнических группах заболеваемость выше.

Этиология СБВ, как и других «болезней импринтинга», сложная и во многом еще не выяснена, хотя и известно, что речь идет о преимущественно эпигенетических мутациях группы тесно взаимосвязанных генов, влияющих на цикл развития клетки, иногда в сочетании с генетическими повреждениями и неблагоприятными влияниями окружающей среды. Последнее на-

глядно проявилось в осложнениях, подобных данному синдрому, возникавших при использовании ВРТ с экстракорпоральным оплодотворением (хотя механизм отрицательных воздействий среды остается неясным), нарушением метилирования и импринтирования генов, экспрессия которых зависит от их родительского происхождения [9, 10]. Эта группа тесно взаимодействующих генов локализуется преимущественно в импринтированной области короткого плеча хромосомы 11p15.5.

Среди всех пациентов с СБВ основной контингент (83—85 %) представляют единичные в семье случаи спорадического возникновения болезни, когда нет видимого повреждения хромосом, кариотип нормальный, и среди родственников не было подобных заболеваний. На долю семейных заболеваний приходится 15 % всех пациентов, когда отмечается аутомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью преимущественно по линии матери, и только в 1—2 % случаев есть доказательства нарушения хромосомы 11p (инверсии, перемещения, дублирование).

Ведущее значение среди факторов возникновения синдрома принадлежит ошибке процесса импринтирования генов H19 и IGF2, которые регулируют рост эмбриона и особенно тканей, производных мезодермы. Нарушение их противостояния и экспрессии определяет также гиперплазию бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы и в ряде случаев — трансформацию эпителия ее протоков в клетки, продуцирующие инсулин, что в итоге ведет к гиперинсулинизму с гипогликемией [6].

Диагноз СБВ строится, в первую очередь, на основе клинических критериев, среди которых можно выделить большие, главные диагностические признаки и относительно второстепенные (для диагноза!) признаки. Наиболее частыми и, соответственно, самыми важными являются дефекты передней брюшной стенки (80 %), макроглоссия (88—98 %), макросомия (97 %), гипогликемия у новорожденных (50—66 %). Обращают на себя внимание также своеобразные признаки на мочке уха: спереди вертикальные линейные и спиральные складки и на задней поверхности — вдавления, ямки (66—70 %) [9, 11]. Весьма характерно резкое увеличение массы плаценты и пуповины, которые нередко в два раза превосходят нормальные размеры, отмечается многоводие (50 %), значительное увеличение размеров печени (80 %), селезенки (82 %), иногда добавочная селезенка, часто неполный поворот кишечника, формирующийся уже к 10-й неделе внутриутробного развития. Ко времени рождения у ребенка могут быть выявлены

и другие разнообразные дефекты формирования пищеварительной системы: стеноз привратника, сужение подвздошной кишки, атрезия участков толстой кишки, закрытие или смещение анального отверстия, паховая грыжа. Почти у всех больных находят увеличение размеров почек, нередко в сочетании с нефрокальцинозом, нарушением структуры почек и мочевыделительной системы – кистозные образования, дивертикулы, удвоение системы сбора мочи, увеличенный мочевой пузырь, расширение лоханок, повышение образования мочи и т. д. Довольно типична для СБВ высокая частота возникновения у этих больных нефробластомы (7,5 %). В связи с чрезмерно быстрым ростом внутренних органов и висцеромегалией образуются с большой частотой диафрагмальная грыжа, расхождение прямых мышц живота и особенно омфалоцеле, пуповинная и/или пупочная грыжи (50 %), требующие, как правило, хирургического лечения.

В нашем журнале уже есть публикации по диагностике СБВ [12, 13]. Приводим собственное наблюдение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Беременная 3., 27 лет, первобеременная, на учете в женской консультации с 8 нед. Комбинированный скрининг I триместра пройден, без особенностей. Скрининг II триместра пройден в 20–21 нед. По фетометрии плод соответствовал гестационному сроку, выявлено многоводие. Муж соматически здоров. Пациентка самостоятельно пришла в МГК ГБУЗ ОКПЦ № 2 в сроке 27 нед беременности.

Ультразвуковые обследования проводились на аппаратах Philips IU 22 и Voluson E8 трансабдоминальными датчиками.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении ультразвукового исследования в 27 нед беременности размеры головы и живота плода соответствовали 31–32 нед беременности, длина длинных трубчатых костей соответствовала 28 нед. Обращал на себя внимание плоский профиль плода и открытый на протяжении всего исследования рот за счет макроглоссии. Печень плода была увеличена, размеры почек — по верхней границе нормы с неизменной экоструктурой. Место прикрепления пуповины к передней брюшной стенке без патологии. Отмечалось многоводие, наибольший карман околоплодных вод составил 124 мм. Сделано заключение: «Беременность 27–28 нед. Многоводие, макросомия, висцеромегалия, макроцефалия, макроглоссия. Данная эхокартина может соответствовать СБВ». Пациентка была консультирована генетиком. На-

значен скрининг III триместра в условиях МГК ГБУЗ ВОКПЦ № 2.

При следующей явке в 32–33 нед в ходе ультразвукового исследования обнаружено: многоводие (рис. 1), макроглоссия, широкая переносица, сглаженный профиль (рис. 2), выступающий лоб, висцеромегалия (рис. 3), венрикуломегалия легкой степени (рис. 4).

У пациентки произошли самопроизвольные срочные роды плодом мужского пола массой 5200 г, длиной 60 см. Первоначально у неонатологов возникли сомнения по поводу наличия какой-либо генной патологии. Однако при постнатальном осмотре совместно с генетиком и специалистом ультразвуковой диагностики подтверждены пренатальные фенотипические изменения: выраженные лобные бугры, широкая переносица, макроглоссия (рис. 5), висцеромегалия. Обнаружены насечки на задней поверхности ушных раковин (рис. 6), аномальная дерматоглифика на стопах, глубокие подошвенные борозды (рис. 7), диастаз прямых мышц живота. Кариотип нормальный.

Из изменений в лабораторных исследованиях — гипогликемия и панцитемия. Согласно нашим рекомендациям, новорожденному начато немедленное внутривенное введение глюкозы, также проводилось лечение респираторного дистресс-синдрома, внутрисосудистое вливание растворов электролитов, комбинации антибиотиков. Пациентка согласилась на молекулярно-генетическое исследование, которое не показало изменений и нарушения метилирования KvLQT (исключает 40–50 % случаев болезни), а также отсутствия однородительской дисомии (исключает 20 % случаев болезни).

Учитывая вышенаписанное, а также невозможность 100%-ной диагностики лабораторными методами, клинически поставлен диагноз СБВ. Раз в 6 мес проводилось ультразвуковое исследование



Рис. 1. Многоводие.



Рис. 2. Профиль плода.



Рис. 3. Нефромегалия.



Рис. 4. Вентрикуломегалия.



Рис. 5. Фенотип новорожденного с СБВ.



Рис. 6. Насечки на задней поверхности мочек ушных раковин.



Рис. 7. Глубокие подошвенные борозды.

брюшной полости и головного мозга ребенка — метаплазий не выявлено. В 8 мес вес ребенка составлял 10,5 кг. Фенотип ребенка в 8 мес, 1 год и 3 мес, в 2 года представлен на рисунках 8, 9 и 10 соответственно. Отмечается отставание психоречевого развития.

ОБСУЖДЕНИЕ

Свойственные СБВ крупные размеры плода (длина тела в среднем 52 см, масса более 4000 г, т. е. более 95-го перцентиля) в сочетании с многоводием и большой плацентой в заключительной стадии внутриутробного развития уже не вполне



Рис. 8. Фенотип ребенка в возрасте 8 месяцев.



Рис. 9. Фенотип ребенка в возрасте 1 год и 3 месяца.

соответствуют размерам матки, видимо, поэтому в половине случаев роды наступают преждевременно (в пределах 30–38 нед).

Почти у 2/3 больных с СБВ возникает гипогликемия в первые часы или в течение 3 дней после рождения, хотя возможно и более позднее начало гипогликемии — в течение первого месяца жизни. Макросомия плода — признак усиленных анаболических процессов, обусловленных обычно повышенной продукцией и активностью инсулина и инсулиноподобных факторов роста. Инсулин матери не может преодолеть плацентарный барьер, и потому повышение уровня инсулина в крови плода связано лишь с его высоким синтезом в поджелудочной железе плода. Гиперплазия бета-клеток островков Лангерганса носит обычно диффузный характер, нередко



Рис. 10. Тот же ребенок в 2 года.

также эпителий протоков поджелудочной железы трансформируется в бета-клетки, способные продуцировать инсулин. Проникновение глюкозы в клетки печени и центральной нервной системы, в отличие от всех других тканей, является инсулиннезависимым, так как не связано с уровнем инсулина, а идет по типу облегченной диффузии в соответствии с различием ее концентрации в крови и в этих тканях. В таком активном переносе вещества против концентрационных и электрохимических градиентов участвуют белковые транспортеры глюкозы (GLUT), кальций, АТФ-зависимые калиевые каналы клеточной мембраны. Головной мозг — основной орган потребления глюкозы, поэтому до 70 % глюкозы, циркулирующей в крови, утилизируется в центральной нервной системе (ЦНС) и лишь 30 % приходится на остальные ткани [14].

Поскольку в нервных клетках нет запаса глюкозы в виде гликогена, то они нуждаются в непрерывном ее поступлении. Поэтому при падении ее концентрации в крови немедленно нарушаются энергозависимые процессы метаболизма в ЦНС (транспорт ионов через плазматическую мембрану, передача импульсов, работа митохондрий, внутриклеточный синтез белков и биологически активных веществ, различных нейромедиаторов, связывание последних с рецепторами и др.). Диагностика причин гипогликемии и ее лечение должны проводиться одновременно. Пациентов с СБВ необходимо вести согласно существующим рекомендациям, тогда вероятность отставания умственного развития значительно ниже.

Своеобразные эпигенетические мутации, лежащие в основе СБВ, создают исключительно опасные предпосылки для развития у этих детей эмбриональных опухолей: гепатобластом, нефробластом, рабдомиосарком, аденокарцином, нейробластом. Риск злокачественных опухолей, по данным многих авторов, составляет от 10 до 20 %. Злокачественные новообразования поражают детей в основном до 8–12 лет, в дальнейшем риск этих заболеваний резко снижается, но полностью не исчезает. Больные с СБВ отличаются повышенной предрасположенностью и к другим опухолям, как злокачественным, так и доброкачественным.

Таким образом, если успешно преодолен период новорожденности и раннего детства (гипогликемия, апноэ, затруднения питания и дыхания, омфалоцеле, полицитемия, кислородная и сердечная недостаточность, почечная патология, приступы судорог и др.) и не возникла злокачественная метаплазия до 8 лет, то в дальнейшем прогноз выживания вполне благоприятный, и часто эти люди становятся относительно нормальными взрослыми.

Гетерогенность эпигенетических и генетических нарушений, их взаимодействия, ведущие к возникновению СБВ, видимо, и определяют многоликость фенотипа болезни. И необходимо помнить, что у 10–35 % больных с СБВ не удастся выявить какой-либо ведущий молекулярный дефект, но следует рекомендовать неонатологам и педиатрам соответствующее адекватное ведение таких новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рапопорт Ж.Ж., Гатес Н., Шварцман М.А.* Беквита — Видемана синдром (генетика, клиника). Сибирский медицинский портал. <http://www.sibmedport.ru/article/10947-bekvit-videmanna-sindrom>.
2. *Рапопорт Ж.Ж.* Эпигенетика и Беквита — Видемана синдром // Сибирский медицинский экспресс. 2005. Т. 6 (3). С. 42–54.
3. *Ishida M., Moore G.* The role of imprinted genes in humans // *Mol. Aspects Med.* 2013. V. 34 (4). P. 826–840.
4. *Abdulla Ibragim et al.* Methylation analysis and diagnostics of BWS // *Clinical Epigenetics.* 2014. V. 6 (11). P. 11–21.
5. *Wilkins J., Haig D.* What good is genomic imprinting: the function of parent-specific gene expression // *Nat. Rev. Genet.* 2003. V. 4 (5). P. 359–368.
6. *Azzi S., Abi Habib W., Netchine I.* Beckwith — Wiedemann and Russell-Silver syndrome: from new molecular insights to the comprehension of imprinting regulation // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014. V. 21 (1). P. 30–38.
7. *Feinberg A.* Epigenetic mechanisms in human disease // *Cancer Res.* 2002. V. 6 (2). P. 67–84.
8. *De Baun M.* Association of in vitro fertilization with BWS and epigenetic alterations of LIT1 and H19 // *Am. J. Human Genet.* 2003. V. 1 (72). P. 156–160.
9. *Choufani S., Shuman C., Weksberg R.* Molecular findings in Beckwith — Wiedemann syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 2013. V. 163 (2). P. 131–140.
10. *Баранов А.А.* Справка о состоянии здоровья детей, родившихся в результате использования ВРТ // ВРТ. 2011. URL. www.pediatr-russia.ru/node/124.
11. *Kagan K. O., Berg C., Dufke A., Geipel A., Hoopmann M. and Abele H.* Novel fetal and maternal sonographic findings in confirmed cases of Beckwith — Wiedemann syndrome // *Prenat. Diagn.* 2015. V. 35 (4). P. 394–399.
12. *Рябов И.И., Тумова Л.А.* Пренатальная ультразвуковая диагностика синдрома Беквита — Видемана в III триместре беременности // *Пренат. Диагн.* 2003. Т. 2 (2). С. 148–150.
13. *Новикова И.В., Венчикова Н.А. Крицкая Т.М., Леевская Т.В.* Случай синдрома Беквита — Видемана у плода // *Пренат. Диагн.* 2017. Т. 16 (2). С. 163–167.
14. *Фокин В.Ф., Пономарева Н.В.* Энергетическая физиология мозга. М., 2003.

The Beckwith — Wiedemann syndrome or is it all simple in the era of present-day development

O.A. Grammatikova, V.N. Osadshaya, E.E. Shipovskova, E.D. Lutaya, T.A. Verovskaya

SBHI “Volograd Regional Perinatal Center № 2”, Volograd, Russia
Volograd state medical university, Volograd, Russia

ABSTRACT

The article contains description of the congenital genetic disease — Beckwith — Wiedemann syndrome. The issues of aetiology, diagnosis of the disease and features of postnatal management of newborns are described.

Keywords: fetus, Beckwith — Wiedemann syndrome, prenatal diagnosis.

Prenatal Diagnosis. 2018. Jul–Sept; 17(3): 215–20

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Грамматикова О.А., Осадшая В.Н., Шиповскова Е.Е., Лютая Е.Д., Веровская Т.А. Синдром Беквита — Видемана, или все ли просто в эпоху современных достижений. *Пренат. Диагн.* 2018; 17(3): 215–220. doi: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-215-220