

Н. Б. Кірпічова, О. Б. Полодієнко, В. П. Петрашевич, О. Г. Шаповалов

## МНОЖИННІ ПРИРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ В ДИТИНИ З ПОРУШЕННЯМ ЗБАЛАНСОВАНОСТІ ГЕНОМУ

Дитяча міська лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка, Одеса

### Вступ

Хромосомні перебудови є однією з численних причин порушення нормального пренатального розвитку. Патологія, яка супроводжує дисбаланс хромосомного матеріалу, викликає різноманітні аномалії розвитку у носіїв, обумовлюючи множинні природжені вади розвитку (ПВР), психічну та фізичну відсталість, порушення статевого розвитку. Популяційна частота хромосомних аберацій у новонароджених становить 0,6–0,8 %, а у новонароджених з множинними ПВР вона зростає до 40 % [1]. Відомо, що трисомії та моносомії більшості хромосом призводять до загибелі плода вже у перинатальному періоді, а часткова моносомія або трисомія трапляється досить часто серед живонароджених [2]. У цих випадках відхилення від нормального розвитку визначаються, головним чином, хромосомними ділянками, які представлені аномальною кількістю копій. Повний та детальний опис подібних випадків має велике значення як для передбачення порушень розвитку індивіда, так і розробки ефективної корекції цих порушень.

Мета роботи — вивчення генезу грубої затримки психомоторного розвитку 10-місячної дитини за допомогою проведення клініко-цитогенетичного дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

Для верифікації діагнозу, крім комплексу загальноклініч-

ного обстеження, використовували метод каріотипування лімфоцитів периферичної крові, виконували магніторезонансну томографію головного мозку в тканинному режимі на апараті "Siemens Magnetom".

Цитогенетичне дослідження проводили на лімфоцитах периферичної крові. Клітини культивували стандартним напівмікрометодом [3]. Венозну гепаринізовану кров (0,5 мл) вносили у стерильний флакон із 5 мл середовища РВ-МАХ ("Gibco", США) і культивували в термостаті при температурі + 37 °С протягом 72 год. Для накопичення метафаз за 1,5 год до закінчення культивування вводили колхіцин (0,3 мкг/мл). Після закінчення часу інкубації клітини осаджували центрифугуванням і піддавали гіпотонічній обробці нагрітим 0,075 М КСІ протягом 12 хв у термостаті. Фіксацію клітин проводили у трьох змінах суміші метанолу й оцтової кислоти у співвідношенні 3:1. Тривалість першої фіксації дорівнювала 10 хв, подальших — 15–20 хв. Отриману в останній порції фіксатора клітинну завесь бажаної густини наносили краплями на охолоджене і змочене водою предметне скло. Диференціальне G-зabarвлення хромосом здійснювалося розчином барвника Гімзи ("Ascoc organics", Бельгія) на фосфатному буфері (рН = 6,8) після попередньої обробки трипсином (Trypsin, "Gibco", США). Ідентифікацію індивідуальних хромосом та їх перебудову здійснювали за Міжнародною системою номенклатури в ци-

тогенетиці людини (JSCN, 1995) [4].

### Результати дослідження та їх обговорення

Пробанд А., дівчинка віком 10 міс, народилася від 5-ї вагітності (1-ша вагітність закінчилася штучними пологами, 2-га — народженням здорового хлопчика (8 років), 3-тя та 4-та — медичні аборти). Дитина доношена, маса 3700 г, зріст 53 см. Пологи вчасні (кесарів розтин). Батьки здорові, не є родичами. Скаржаться на затримку розвитку моторних функцій: дитина погано тримає голову, особливо в положенні на животі, не може самостійно сісти і перебувати певний час у цій позі, швидко стомлюється при стоянні з підтримкою. При клінічному обстеженні у дитини виявлено: мікроцефалію, збіжну косокосість, епікант, низько розташовані вуха, готичне піднебіння, мікрогнатію, макроглобію, роздвоєння язичка м'якого піднебіння, низький тембр голосу, широкі перші пальці рук і ніг, гіпоплазію крил носа, гримасу, яка нагадує посмішку, часткову атрофію зорового нерва, дифузну м'язову гіпотонію, виражену затримку статотта психомоторного розвитку.

Під час нейросонографічного дослідження виявлено розширення міжпівкульової щілини, шлуночкової системи мозку. Електроенцефалографію проведено під час фізіологічного сну. Виявлено помірно виражені іритативно-пароксизмальні порушення серединних структур мозку. На магніторе-



зонансній томографії головного мозку — гіпогенезія мозолистого тіла, зовнішня та внутрішня гідроцефалія (розширення субарахноїдальних просторів і міжпівкульової щілини, збільшення об'єму бічних шлуночків з переважним розширенням тіл та задніх рогів, базальних цистерн і IV шлуночка); ділянки гіпотрофії кори у вигляді порушень формування кори головного мозку, низького рівня диференціації сірої та білої речовин; наявність осередків демієлінізації (мієломаляції) (рис. 1).

Згідно з даними ультразвукових досліджень органів черевної порожнини, заочеревинного простору і щитоподібної залози, маніфестної структурної патології виявлено не було. Допплерехокардіографія візуалізувала наявність функціонуючого овального вікна.

За останні роки досягнуто значного прогресу щодо етіології і патогенезу ПВР. Відомо, що в походженні багатьох захворювань цієї нозологічної групи беруть участь генетичні та середовищні фактори. Понад 80 % відомих форм ПВР етіологічно пов'язані з порушеннями структури і функції генотипу. Тому для визначення генезу ПВР провели каріотипування пробанда.

При цитогенетичному дослідженні пробанда А. на дов-

гому плечі хромосоми 10 виявлено додатковий генетичний матеріал у вигляді гетерохроматинового й еухроматинового сегментів невідомого походження. Каріотип пробанда А. — 46, XX, add(10)(q26; ?) (рис. 2). Батьки пробанда А. від каріотипування відмовилися, тому важко сказати, чи є цей варіант наслідком нової мутації, чи був успадкований від одного з батьків — носія збалансованої транслокації. Крім того, каріотипування всієї родини необхідне для визначення прогнозу генетичного ризику як для батьків пробанда, так і для його сибсів.

Найбільш ефективним для ідентифікування додаткового матеріалу на хромосомі 10 може бути створення у майбутньому ДНК-бібліотеки аномальної хромосоми та її гібридизація на стандартні хромосоми людини [5; 6]. Це дозволить отримати інформацію про точки розриву та ідентифікувати, яка з хромосомних ділянок залучена у формування аномальної хромосоми.

Всебічне вивчення цього випадку і тривале спостереження за розвитком пробанда дозволить визначити вплив додаткового генетичного матеріалу на фізичні, психічні, репродуктивні та соціальні особливості дитини.

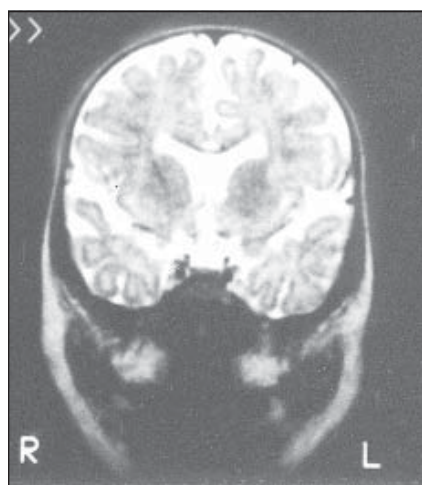


Рис. 1. МРТ-сканування головного мозку пробанда А.

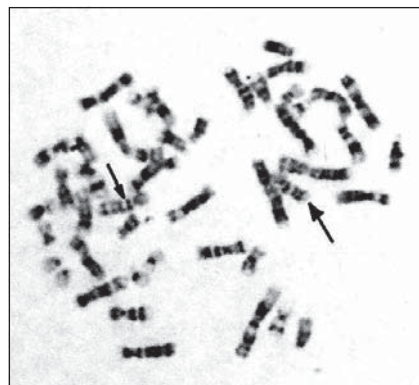


Рис. 2. Метафазна пластинка пробанда А. Мікрофотографія  $\times 1000$ . Стрілками вказано аномальну хромосому та її нормальний гомолог

## Висновки

Отримана інформація являє науковий і практичний інтерес, оскільки накопичення і опис випадків часткової трисомії з окремих ділянок хромосом дасть змогу визначити мінімальні діагностичні ознаки цієї патології. Вивчення кореляції окремих ділянок хромосом з певною клінічною картиною сприятиме виокремленню хромосомних синдромів із великої групи недиференційованих форм розумової відсталості з ураженням нервової системи і множинних ПВР.

Таким чином, для встановлення генезу ПВР потрібно проводити дослідження каріотипу. Цитогенетичне дослідження дітей із ПВР є важливим не тільки для встановлення діагнозу, але й для вибору оптимальної тактики ведення такого хворого.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Новые методические подходы в пренатальной диагностике хромосомных заболеваний (обзор литературы)* / И. С. Горин, В. Н. Серов, С. Г. Жабин и др. // Проблемы репродукции. — 2000. — № 12. — С. 11-17.
2. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование* / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блинникова. — М.: Практика, 1996. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — 410 с.
3. *An International Systems for Human Cytogenetic Nomenclature 1995 (ISCN 1995)* // Ed. F. Mitelman, Basel: S.Karger. — 1995. — 114 p.
4. *Hungerford D. A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCL* // Stain. Tech. — 1965. — Vol. 40, N 6. — P. 333-338.
5. *Microdissection and DOP-PCR-based reverse chromosome painting as a fast and reliable strategy in the analysis of various structural chromosome abnormalities* / J. Muller-Navia, A. Nebel, D. Oehler et al. // Prenat. Diagn. — 1996. — Vol. 16, N 10. — P. 915-922.
6. *The origin of cytologically unidentifiable chromosome abnormalities: six case ascertained by targeted chromosome — band painting* / T. Ohta, T. Tohma, H. Soejima et al. // Hum. Genet. — 1993. — Vol. 92, N 1. — P. 1-5.