

О. Б. Полодієнко, З. М. Живац, О. Б. Бєлоус

АНОМАЛІЇ 18-ї ХРОМОСОМИ У ДІТЕЙ З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Міська дитяча лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка, Одеса

Вступ

В Україні щороку народжується близько 12 тис. дітей з різноманітними множинними природженими вадами розвитку (МПВР) і природженими вадами розвитку (ПВР). Саме це є однією з причин смертності малюків першого року життя та інвалідизації дітей до 16 років. Частота хромосомних аномалій становить 5–7 на 1000 новонароджених, причому близько 25 % посідають автосомні трисомії, майже 35 % — гоносомна патологія та близько 40 % — збалансовані і незбалансовані структурні аномалії хромосом [1]. Серед хромосомних аномалій значне місце належить різноманітним абераціям хромосоми 18. Відомо 4 синдроми, обумовлені: повною трисомією 18 (синдром Едвардса); моносомією за коротким плечем (18p-); моносомією за довгим плечем (18q-) та кільцевою хромосомою r (18). Описано також кілька хворих з ізохромосомою і (18q) та частковою трисомією за довгим плечем [2; 3]. Незважаючи на характерний симптомокомплекс кожного із синдромів, враховуючи широкий клінічний поліморфізм спадкових захворювань, остаточний діагноз може бути верифікований тільки за цитогенетичним підтвердженням.

Мета роботи — цитогенетичне вивчення каріотипів пробандів для уточнення або підтвердження діагнозу, визначеного лікарем на основі клінічного обстеження з приводу підозрюваної хромосомної патології.

Матеріали та методи дослідження

Клініко-генеалогічний аналіз пробандів проведено у МДЛ № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка. Матеріалом цитогенетичного дослідження була культура лімфоцитів периферичної крові хворих дітей. Постановку, культивування і обробку лімфоцитів виконували з використанням стандартних методів [4]. Диференційне забарвлення метафазних хромосом проводили за GTG-методом з попередньою обробкою препаратів трипсином, використовуючи розчин барвника Гімзи ("Gimsa", Бельгія) і трипсину ("Gibco"). Ідентифікацію хромосом та їх перебудову виконували відповідно до опису стандартного каріотипу людини [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Головним фенотипічним проявом практично всіх синдромів, що виникають внаслідок хромосомних порушень, є МПВР.

У нашій роботі подано клініко-цитогенетичний опис трьох пробандів з аномаліями розвитку.

Пробанд В. — хлопчик, віком 8 міс, народжений у термін від першої вагітності, вагою 2940 г, довжиною — 50 см. При вагітності діагностовано маловоддя та анемію вагітної, у термінах 20–34 тиж — загроза переривання вагітності, пологи відбулися шляхом кесаревого розтину. Мати — 26 років, батько — 27, шлюб не між родичами, батьки не

працюють на шкідливому виробництві.

Клінічне обстеження пробанда В.: неправильної статури, доліхоцефалія, низько розташовані вушні раковини, мікрофтальмія, готичне піднебіння, гіпоплазія підборіддя, поперечні долонні складки, флексорне складання пальців рук (V на IV та II на III), клишоногість, вальгусна установка стопи, дисплазія тазостегнових суглобів.

Цитогенетичний аналіз метафазних пластинок лімфоцитів периферичної крові виявив у всіх клітинах кільцеву 18-ту хромосому. Каріотип пробанда В. — 46, XY, r (18) (рис. 1). Кільцеві хромосоми — це рідкісні хромосомні перебудови, які утворюються внаслідок термінального злипання обох плечей хромосоми, при цьому спостерігається втрата її теломерних кінців. Сьогодні відомо кілька десятків описів r (18) з розривом у термінальних ділянках короткого та довгого плечей хромосоми 18 (p 11 та q 23) [1]. У розглянутому

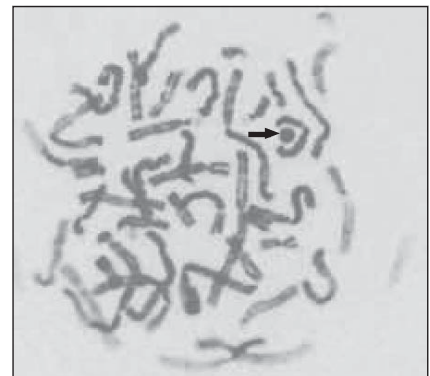


Рис. 1. Мікрофотографія метафазної пластинки пробанда В. Стрілкою вказано аномальну хромосому 18. Ок. 10 x об. 100

випадку для визначення локалізації місця розриву необхідно подальша молекулярно-генетична діагностика.

Пробанд Б. — хлопчик, віком 3 міс; попередній анамнез невідомий через те, що від дитини відмовилися і вона залишилася в Одеському будинку дитини № 1. Клінічний огляд: доліхоцефалія, деформовані вушні раковини — вуха «сатира», розплющена спинка носа, епікант, косий розріз очних щілин, м'язова гіпотонія, поперечна долонна складка, тиреотоксикоз.

При цитогенетичному дослідженні виявлено делецію термінальної ділянки довгого плеча в однієї з гомологів хромосоми 18. Каріотип пробанда Б. — 46, XY, del (18) (q ter→q 23:). Співвідношення за статтю цього захворювання у популяції становить Ч 1: Ж 1,4 [6].

Подальше всебічне спостереження за розвитком пробандів В. і Б. дозволить повністю оцінити вплив дисбалансу генетичного матеріалу на розумові, психічні, фізичні та соціальні здібності цих дітей.

Пробанд Ч. — дівчинка, віком 1 міс, від другої вагітності, яка перебігала у нормі, народилася в термін, масою 2450 г, довжиною 40 см. Від першої вагітності є здоровий хлопчик віком 9 років. Мати — 29 років, батько — 30.

При обстеженні привертає увагу пренатальна гіпоплазія та стигми дисембріогенезу: доліхоцефалія, нависаюча потилиця, мікрофтальмія, антимонголоїдний розріз очей, епікант, високе піднебіння, гіпоплазія підборіддя, вуха «фаба», поперечна долонна складка, флексорне положення пальців кисті: V на IV та II на III, коротка грудина, вада серця, розходження прямих м'язів живота, «стопа-качалки» з гіпоплазією I пальця (молоткоподібної форми), сандалеподібна щілина стопи, часткова шкірна синдактилія I і III паль-

ців стопи. Клінічний діагноз — синдром Едвардса — підтверджений цитогенетично. Каріотип пробанда Ч. — 47, XX, +18 — регулярна трисомія за 18-ю хромосомою (рис. 2). Каріотип батьків у нормі: мати — 46, XX; батько — 46, XY. Частота цього захворювання в популяції 1:7000, причому дівчатка страждають значно частіше, ніж хлопчики (Ч 1: Ж 3) [6]. У переважній більшості випадків діти з синдромом Едвардса через тяжкі вади розвитку гинуть до 3 міс (60 %), половина з них — до 1 міс, 10 % доживають до 1 року. В розглянутому випадку дитина померла в 1,5 міс через перелічені вади розвитку та приєднану інфекцію.

Таким чином, виявлені аномалії 18-ї хромосоми обумовлюють тяжку інвалідизуючу патологію, яка проявляється множинними вадами розвитку при народженні.

Діти, які страждають на хромосомні синдроми, аномалії та пов'язані з ними ВВР, безсумнівно, є тяжкими хворими, інвалідами з дитинства. Відомо, що будь-яке захворювання легше попередити, ніж лікувати, це, безперечно, стосується хромосомних аномалій та синдромів. Найважливішу роль у зменшенні контингенту таких хворих має медично-генетичне консультування та удосконалення методів допологової діагностики [7], яке дозволить запобігти розповсюдженості таких соціально-значущих захворювань.

Висновки

1. Природжені вади розвитку, мікроаномалії, внутрішньоутробна гіпотрофія, відставання у розвитку є основними показниками для дослідження каріотипу у новонароджених і дітей раннього віку. Частота виявлення хромосомних аномалій тим вища, чим менший вік дітей, у зв'язку з високою неонатальною і ранньою дитячою смертністю таких хворих.



Рис. 2. Мікрофотографія метафазної пластинки пробанда Ч. Стрілками вказані три 18 хромосоми. Ок. 10 х об. 100

2. Раннє цитогенетичне обстеження глибоко недоношених дітей і дітей з тяжкими вадами розвитку необхідно для визначення діагнозу та встановлення клінічного прогнозу, отже, дозволяє лікарю вибрати оптимальну тактику ведення такого хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Гречанина Е. Я. Хромосомные аномалии и синдромы при нервно-психических нарушениях. — Харьков, 1998. — 60 с.
2. Хромосомные болезни // Терапология человека: Рук. для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
3. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Молекулярно-цитогенетическая пре- и постнатальная диагностика хромосомной патологии // Вест. РАМН. — 1999. — № 11. — С. 12-15.
4. Hungerford D. A. Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // Stain. Techn. — 1965. — Vol. 40, N 6. — P. 333-338.
5. ISCN 1995. An international system for human cytogenetic nomenclature / Ed. F. Mitelman — Basel. — P. 6-115.
6. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блинникова — Изд. 2-е перераб. и доп. — М.: Практика, 1996. — 410 с.
7. Опыт пренатальной диагностики хромосомной патологии / В. А. Бахарев, Н. А. Каретникова, О. А. Доронина и др. // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 4. — С. 6-10.

